

.....●.....

MULTİPL SKLEROZ TANI ve TEDAVİ KILAVUZU 2016



ISBN: 978-605-89294-1-8



MULTİPL SKLEROZ TANI ve TEDAVİ KILAVUZU 2016

ISBN: 978-605-89294-1-8

Basım Tarihi: Galenos Yayınevi, İstanbul, 25.11.2016

"Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016" kitabının basım ve yayın hakları Galenos Yayınevi'ne aittir. Bu kitabın hiçbir bölümü yayıncının yazılı izni olmaksızın basılamaz, fotokopi, kayıt, tekrar çoğaltma gibi elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılmaz, kaynak gösterilerek kısa alıntılar yapılabilir.



Yayına Hazırlık

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mh. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade / İstanbul

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27

info@galenos.com.tr - www.galenos.com.tr

Baskı

Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.

Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4. Levent / İstanbul

Tel: +90 212 280 00 09

ÖNSÖZ

MULTİPL SKLEROZ

Dr. Aysun Ünal, Dr. Hatice Mavioğlu, Dr. Ufuk Emre

Multipl skleroz (MS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. Miyelin kılıflar, oligodendrositler ve daha az oranda akson ve sinir hücrelerinin kendisi hasarlanır. Hastalık sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak 100.000'de 2 ile 200 arasında değişmektedir. İlk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından bildirilmiştir.

MS kronik bir hastalıktır. Bir bölümü ataklarla seyrederken bir bölümü baştan veya sonradan ilerleyici olarak seyrederek.

BELİRTİLER

MS hastalarında SSS hasarına bağlı tüm belirti ve bulgular ortaya çıkabilir de bazıları çok sık bazıları da kırmızı bayrak kabul edilecek kadar seyrek ortaya çıkarlar. Ekstremitelerde güçsüzlük, duysal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizatri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif belirtiler sık görülen belirtilerdir. Buna karşılık hareket bozuklukları, epileptik nöbet, baş ağrısı, demans düzeyinde kognitif yıkım, kortikal belirtiler, işitme kaybı, amyotrofi seyrek görülen belirti ve bulgulardır.

Hastalık başlangıcındaki belirtiler ve sıklıkları	
Bir ya da daha fazla ekstremitede güçsüzlük	%35
Optik nörit	%20
Parestezi	%20
Diplopi	%10
Vertigo	%5
Mesane problemleri	%5
Diğer	<5

MS KLİNİK SEYİR TİPLERİ

1996 yılından beri dört başlık altında tanımlanan klinik seyir Lublin ve ark. tarafından yapılan çalışmalar ile 2013 yılında Klinik izole sendrom (KİS), relapsing (ataklı) MS ve progresif (kötüleşen) MS olarak üç başlık altında tanımlanmıştır. Bu temel seyirler içerisinde hastalık aktivitesinin (atak gelişmesi, MR'da lezyon aktivitesi) ya da hastalık ilerlemesi/özürülüğünün giderek artması hastalığın alt seyirlerini

belirlemede önem kazanmıştır. Progressif-relapsing terimi artık kullanılmamaktadır, çünkü bu hastalar progressif-aktif hastalar grubu içine alınmıştır. KİS, MS fenotipleri arasına sokulmuştur. Radyolojik izole sendrom hastalar klinik belirti ve bulgulara sahip olmadığından bir MS fenotipi olarak belirlenmemiştir. KİS İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, Beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgu vererek ortaya çıkan, MR'da MS'i düşündürten semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözleendiği, merkezi sinir sisteminin enflamatuvar-demyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır.

Ataklarla seyreden MS (RRMS): Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur. Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez.

- Aktif* RRMS

- Non Aktif RRMS

• Progresif seyreden MS (PMS): Hastalık seyri sırasında özürülüğün eklendiği seyirdir. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, düzelenin az olduğu, özürülüğün giderek arttığı ikincil ilerleyici dönem gözlenebilir, başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir ilerleme gözlenebilir, iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın kötüleşmesi gözlenebilir.

- Aktif, progresif
- Aktif, nonprogresif
- Nonaktif, progresif
- Nonaktif, nonprogresif (stabil hastalık)

*Aktif hastalık; klinik olarak tam düzelen ya da özür bırakan atakların olduğu ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T1 incelemede kontrast tutan ve/veya T2 incelemelerde hiperintens yeni lezyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır.

Benign MS ciddi sekel bırakmayan seyrek ataklar ile karakterize, MRG'de düşük lezyon yükünün saptandığı retrospektif olarak konulan bir tanıdır. Hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra EDSS skorları ≤ 3 olan hastalar benign MS olarak kabul edilir.

TANI

MS tanısındaki temel prensip, SSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip alternatif hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanmasıdır. Bazı olgularda tanı klinik ve laboratuvar bulguları ile kolaylıkla konulabilir. Ama bazıları için bu kadar kolay değildir. Özellikle KİS döneminde ve atipik klinik özellikler ve MRG görüntülerine sahip olgularda tanı güçlükleri yaşanmaktadır. Böyle olgularda bazen tanı, klinik ve radyolojik takip sonunda kesinleştirilir.

Kesin MS tanısını koymayı sağlayacak patognomik bir klinik veya laboratuvar bulgu olmadığı için yıllardan beri tanı kriterleri oluşturmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. İlk kez 1965 yılında Schumacher Paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiştir (Schumacher GA ve ark. 1965).

Bu kriterler, klinik özellikler temelinde belirlenmiştir ve daha sonra geliştirilen tüm klinik tanı kriterlerinin temelini oluşturmuştur. Tanıda temel prensip SSS'de ki hastalığın klinik olarak zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi olmuştur. Daha sonrasında bazı yazarlar tarafından revizyonlar yapılsa da 1983 yılında geliştirilen Poser tanı kriterleri Schumacher kriterlerinin yerini almış ve uzun yıllar MS tanısında kullanılmıştır (Poser CM ve ark. 1983). Poser kriterlerinde laboratuvar verileri de tanıda kendine yer bulmuştur. Temel laboratuvar kanıt beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal band (OKB) varlığı ise de MRG ve uyarılmış potansiyeller de paraklinik kanıt olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlere göre; klinik olarak kesin MS, laboratuvar destekli kesin MS, klinik olarak olası MS ve laboratuvar destekli olası MS olmak üzere 4 tanı kategorisi tanımlanmıştır.

2001 yılında McDonald öncülüğünde toplanan uluslararası panelde McDonald kriterleri olarak adlandırılan yeni tanı kriterleri geliştirildi ve yayınlandı (McDonald WI ve ark. 2001). Bu tanı kriterlerinde MRG'nin katkısı artırıldı, uyarılmış potansiyellerden görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) ön plana çıkarıldı ve progresif MS tanı kriterleri eklendi. BOS bulguları tanıya katkısını korudu. Ancak pozitif BOS olarak sadece OKB pozitifliği değil IgG indeks yüksekliği de kabul edildi. Böylece ilk atakda dahi MS tanısı koyma şansı ortaya çıktı. 2001 McDonald kriterleri hastaları MS, olası MS ve MS değil kategorilerine ayırdı. 2005'de uluslararası panel Polman öncülüğünde tekrar toplandı ve 4 yılda kriterlerle ilgili kanıt dayalı verileri değerlendirerek yeni bir revizyon yaptı (Polman CH ve ark. 2005). Bu revizyonda kriterlerin temel özellikleri korundu fakat özellikle de görüntüleme ve BOS ile ilgili kafa karıştırıcı, yanlış yorumlamaya neden olan özellikler basitleştirildi ve berraklaştırıldı. Son olarak McDonald kriterleri 2010 yılında gözden geçirildi (Tablo 1) (Polman CH ve ark. 2011). Bu revizyon ile 2001 ve 2005 McDonald kriterlerinin özgülüğü korunurken duyarlılığı artırılmış, zamanda ve mekanda yayılım kriterleri basitleştirilmiştir. KİS iken kesin MS tanısı koyma imkanı kolaylaştırılmış, öyküdeki belirti MS ile uyumlu ve güvenilir ise objektif bulgu olarak kabul edilmiştir. Ancak bu yeni kriterler bazı eleştiriler de almıştır. Kriterlerin basitleştirilmesi ve daha az kısıtlayıcı olmasının özgülükten ödün verilebileceği ve aşırı tanılamaya neden olacağı gibi bir endişe doğurmuştur. Bu riskin özellikle MRG'yi yorumlayan radyolog ve nörologların MS konusunda ekspertiz olmadığı durumlarda daha da yüksek olacağı ön görülmüştür. RRMS tanısında BOS bulgularının yer almaması özellikle tipik olmayan olgularda tanıdaki sıkıntıları arttırmıştır. Klinik deneyimlerimiz bu endişelerin haklı olduğunu göstermiştir. 2010 McDonald kriterlerini oluşturan panel bu kriterlerin çocuklar, Asyalılar, Latinler için de kullanılabilirliğini belirtmiş ancak bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç olduğunu da vurgulamışlardır. Nitekim daha sonra yapılan çalışmalarda bu kriterlerin çocuklarda da MS tanısı koymada yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (Sadaka Y ve ark. 2012). Ayrıca Asyalı KİS olgularında da NMO ve NMO spektrum hastalıkları dışlandığında MS tanısı koymada doğruluk derecesinin yüksek olduğu saptanmıştır (Huh SY ve ark. 2014) [MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in MS) çalışma grubu (Álex Rovira ve ark. 2015)]. McDonald 2010 tanı kriterlerinin ADEM benzeri semptomları olmayan 11 yaş üstündeki çocuklarda ve NMO ve NMO spektrum hastalıkları dışlanmış Asyalı popülasyonda kullanılmasını önermektedir.

Eğer kriterleri tam olarak karşılıyorsa ve klinik presentasyon için daha iyi bir açıklama yoksa tanı "MS"dir. Eğer şüpheli ise ve kriterleri tam olarak karşılamıyorsa tanı "olası MS"dir. Eğer klinik prezentasyonu tanımlayan daha iyi bir tanı varsa tanı "MS değil"dir.

Tablo 1. 2010 revize McDonald kriterleri		
Atak	Klinik Bulgular	Gerekli Ek Veri
≥2 atak ^a	≥2 lezyona ait objektif klinik bulgu veya 1 lezyona ait objektif klinik bulgu + önceki atağa ait güvenilir öykü	Yok ^c
≥2 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	Mekanda yayılım: Yeni bir atak veya MRG'de MS tipik (periventriküler, juktakortikal, posterior fossa, spinal kord) ^d alanların ≥2'sinde ≥1 lezyon
1 atak	≥2 lezyona ait objektif klinik bulgu	Zamanda yayılım: Yeni bir atak veya MRG'de kontrast tutmayan bir lezyonla asemptomatik kontrastlanan bir lezyonun birlikte bulunması veya İlk MRG'dan sonra herhangi bir zamanda yapılan takip MRG'lerinde yeni T2 lezyon saptanması
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	Mekanda yayılım + zamanda yayılım Yeni bir atak veya Zamanda ve mekanda yayılımı karşılayan MRG bulguları
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif)	Aşağıdakilerin ikisi *Beyinde ≥1 lezyon *Spinal kordda ≥2 lezyon *BOS'da izoelektrik foküslleme ile OKB pozitifliği veya IgG indeksinde ↑

a. Bir atak; ateş ya da enfeksiyon olmaksızın, en az 24 saat süren, SSS'de akut enflamatuvar demiyelinizan bir olaya ait tipik bir belirtinin hasta tarafından bildirilmesi ya da objektif olarak gözlenmesi olarak tanımlanır. Eşzamanlı olarak nörolojik bulgular dökümanite edilmelidir. Fakat öyküde MS için karakteristik özellikler gösteren semptomların olması objektif nörolojik bulgu olmasa bile önceki demiyelinizan olay için mantıklı bir kanıt sağlar. Yirmi dört saatten uzun süre tekrarlayan multipl paroksizmal belirtiler atak sayılır. Kesin MS tanısı konmadan önce en az 1 atak nörolojik muayene bulguları, önceden görme bozukluğu tanımlayan hastalarda görsel uyartılmış potansiyel yanıtları veya öyküsünde nörolojik semptomu olanlarda SSS'de demiyelinizasyon ile uyumlu MRG bulguları ile doğrulanmalıdır.

b. İki atak için; objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güvenilirdir. Dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yokluğunda, geçmişteki bir atak için mantıklı öyküsel kanıt, önceki

enflamatuvar demiyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir.

c. Ek bir teste gerek yoktur. Ancak MS tanısının bu kriterler temelinde MRG görüntüleri ile konulması arzulanandır. Ancak görüntüleme ve BOS gibi diğer tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısını koymadan önce çok dikkat edilmeli ve alternatif tanıları göz önünde bulundurulmalıdır.

d. Gadolinyum tutan lezyona ihtiyaç yoktur; Beyin sapı ve Spinal kord sendromu olan kişilerde semptomatik lezyonlar değerlendirme dışında tutulmalıdır.

MS TANISINDA TETKİKLER

Tanı kriterlerine göre, her ne kadar sadece klinik özellikler ile kesin MS tanısı konulabilirse de hiçbir zaman tetkikler yapılmadan bu tanıyı koymamak lazım. Çünkü klinik tablosu MS ile benzeşen birçok hastalık vardır. Bu tetkikler Tablo 2'de listelenmiştir.

Tablo 2. MS tanısında ve ayırıcı tanısında kullanılan tetkikler
1. Primer testler
I. Kan tetkikleri
II. MRG
III. BOS analizleri
2. Sekonder testler
I. Uyarılmış Potansiyeller (Görsel, somatosensoryal)
II. Optik Koherens Tomografi
III. Ürodinami
IV. Nörokognitif testler
3. Diğer testler
I. Biopsi (Deri, Lenf nodülü, beyin-leptomening, diğerleri)
II. Angiografi (serebral, fluorescein, MR)
III. Elektrofizyoloji (Sinir iletimleri, EMG)
IV. Akciğer grafisi (hiler adenopati)
V. Diğerleri (Schirmer testi, tükrük bezi sintigrafisi, SPECT, Kveim testi, Gallium scan gibi)

Manyetik Rezonans Görüntüleme (Bakınız MS'de MRG kılavuzu)

Şüphesiz bugün için MS tanısında en önemli parametre klinikten sonra MRG'dir. Klinik olarak kesin MS tanısı konulabiliyor olsa bile MRG çekilmeden MS tanısını koymamak gerekir. MS hastalarının %95'inde SSS'de MRG anormalliyi mevcuttur. Lezyonlar tamamen MS'e spesifik değilse de MS için tipik olan lezyon özellikleri ve yerleşim alanları vardır. McDonald tanı kriterlerinde yer alan tipik

yerleşim alanları periventriküler, juxtakortikal, infratentoryal bölgeler ve spinal korddur. Lezyonlar genellikle oval ya da mum alevi şeklinde olup, ventriküle dik yerleşimlidir. Korpus kallosum bu alanlar içinde yer almasa da MS'de sıklıkla tutulan alanlardan biridir. Lezyonlar, daha çok alt yüzde, asimetrik olarak ve ventriküle dik Dawson parmakları şeklinde yerleşmiştir. Spinal kord lezyonlarını saptamak için teknik problemler varsa da saptandığı zaman çok kıymetlidir. Çünkü spinal kordda nonspesifik lezyon saptanma olasılığı çok düşüktür. Ayrıca primer progressif seyirli hastalarda sadece kordda lezyonlar ve atrofi olabilir. Çekimler mutlaka kontrastsız+kontrastlı yapılmalıdır. Bu, hem tanı hem de hastalık aktivasyonunu takip için gereklidir.

Beyinde kortikal yerleşimli lezyonlar da olduğu da bilinmektedir. Lezyonların çoğu perivenüler yerleşmiştir ve lezyonun ortasındaki santral ven gösterilebilir. Ancak kortikal lezyonları ve santral veni konvansiyonel çekimlerde görüntülemek her zaman olası değildir. DIR, PSIR ve yüksek rezolüsyonlu MPRAGE gibi başka sekanslara ihtiyaç vardır. Bugün için tanıda yararları konusunda yeterince veri olmadığı için pratikte önerilmemektedir.

2015'te MAGNIMS çalışma grubu MS tanısında beyin ve spinal kord MRG'lerinin kullanımını optimize etmek için bir rehber yayınlamıştır (Alex Rovira ve ark. 2015). Bu rehberle göre özetle;

- MRG'ler MS ve karışabilecek hastalıkların tanısı konusunda deneyimli, hastanın kliniği ve laboratuvar verileri hakkında bilgilendirilmiş biri tarafından yorumlanmalıdır.
- Beyin MRG'si tercihen 3, en az 1.5 teslalık MR ile yapılmalı ve özellikle 2D için 3 mm'lik kesitlerle alınmalıdır. İlk tanıda; aksiyel proton dansite ve/veya T2 FLAIR/ T2 ağırlıklı, sagittal 2D veya 3D T2 FLAIR, 2D veya 3D kontrastlı T1 ağırlıklı kesitler, takipte; aksiyel proton dansite ve/veya T2 FLAIR/ T2 ağırlıklı , 2D veya 3D kontrastlı T1 ağırlıklı kesitler mutlaka alınmalıdır. Kontrast için 0.1 mmol/kg gadolinyumlu kontrast madde kullanılmalı ve enjeksiyondan sonra minimum 5 dk gecikmeli çekimler alınmalıdır.
- Spinal Kord MRG'sinin, spinal kord sendromu ile başvuran KİS'li hastalara, spinal kord sendromu olmayan ancak beyin MR'ı tanı için yetersiz olan KİS'li hastalara, MS için güçlü klinik şüphe olan ama beyin MR'ı normal olan hastalara, nonspesifik beyin lezyonu olanlara, RİS'u olanlara, pimer progressif MS'lilere yapılması önerilir. MRG en az 1.5 teslalık MR ile ve 3 mm'lik kesitlerle yapılmalıdır. Saggital görüntüleme; konvansiyonel dual-eko (proton dansite ve T2 ağırlıklı) ve/veya fast spin eko, STIR (proton dansiteye alternatif olarak), lezyon varsa kontrastlı T1 ağırlıklı spin eko zorunludur. Aksiyel görüntüleme; opsiyonel olarak 2D ve/veya 3D T2 ağırlıklı fast spin eko, kontrastlı T1 ağırlıklı spin eko alınmalıdır.
- KİS ile başvuran ve ilk MRG'sinde anormal bulguları olan ancak McDonald kriterlerini tam karşılamayan hastalara 3-6 ay sonra, yine tanı koydurucu değilse 6-12 ay sonra bir tane daha MRG yapılması önerilir. KİS'si olan hastalara rutinde takip spinal MRG'nin yapılması gerekli değildir. Radyolojik izole sendromu olan hastalara da ilk MRG'den 3-6 ay sonra ikinci bir MRG yapılması önerilir.
- İleri MR tekniklerinin KİS'li hastalarda MS tanısı koymak ve ayırıcı tanı yapmak için yararlı olduğu konusunda halihazırda yeterince kanıt yoktur. Özürlülük progresyonunu ve kognitif bozulmayı öngörmeye yararlı olabilir, ancak bunun da teyit edilmeye ihtiyacı vardır.

Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri

BOS'da OKB saptanması ve IgG indeksi yüksekliği MS tanısında önemli bir parametredir. 2010 McDonald kriterlerinde BOS'un tanındaki yeri sadece progresif forma indirgenmişse de klinik ve MRG bulguları tanı için yeterli olmayan ya da atipik klinik tabloyla başvuran hastalarda pratikte halen önemini korumaktadır.

OKB pozitifliği ve IgG indeksi intratekal IgG sentezini gösterir. İntratekal IgG sentezi MS için karakteristiktir ama MS'e özgül değildir. Beyin ve meninklerin akut-kronik enflamasyonunda, enfeksiyonlarında, paraneoplastik hastalıklarda ve hatta bazı nonenflamatuvar nörolojik hastalıklarda da gözlenebilir. IgG indeksi, BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serumdaki albumin düzeyi oranına bölünmesi ile elde edilir. Üst sınırı konusunda tartışmalar olsa da genelde 0.70 üzerindeki değerler artmış oranı gösterir. OKB, intratekal IgG sentezinin kalitatif göstergesidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü IgG indeksinden daha fazladır. MS'in başlangıcında negatif bulunabilir, ilerleyen dönemlerde pozitif olabilir. Pozitif saptandıklarında bir daha kaybolmazlar. Kabul gören ve önerilen yöntem, BOS ve serumda "izoelektrik fokuslama" ile OKB'lerin incelenmesidir. BOS'da OKB'nin pozitif, serumda negatif olması (patern 2), ya da BOS'da serumdan daha fazla band gözlenmesi (patern 3) SSS'de immünolojik aktivasyonun olduğunu gösterir. İzoelektrik fokuslama ile klinik kesin MS olgularının %90'ından fazlasında OKB pozitifliği gözlenir. Ülkemizde pozitiflik oranı biraz daha düşük görünmektedir.

BOS'un rutin tetkiklerinin MS tanısına katkısı yoktur ama karışabilecek hastalıkların ayırt edici tanısında önemlidir. Bu nedenle mutlaka yapılmalıdır. MS'li hastalarda BOS görünümü berrak, basıncı normal, Cl ve şeker düzeyi normaldir. Olguların 2/3'ünde protein düzeyi normaldir. 1/3 olguda (0.5-0.7 g/L) hafif düzeyde yüksek saptanabilir. BOS'da hücre sayısı 0-20/mm³dür ve genellikle lenfositlerdir. >50/mm³ hücre gözleendiğinde ayırıcı tanı tekrar gözden geçirilmelidir.

Uyartılmış Potansiyeller

Uyartılmış potansiyellerin MS tanısındaki yeri eski önemini kaybetmiş olmakla birlikte pratikte halen hem tanı, hem de izlem açısından kullanılmaktadır. Özellikle görsel uyartılmış potansiyeller mekanda ve hatta zamanda yayılımı göstermek açısından ön plana geçmiştir. Ancak teknik olarak dikkatli olmak gerekir. Fiksasyon ve görme keskinliğindeki sorunlar yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Uluslararası kabul görmüş kriterlere göre, öncelikle P100 potansiyelinin latansında ki uzama değerlendirilir. Amplitüdün düşük oluşu öncelikle iskemik optik nörit ve gözle ilgili problemler lehine değerlendirilirken, amplitüd düşüklüğünün MS'de aksonal hasarı gösterdiği de kabul edilmektedir.

Somatosensoryel uyandırılmış potansiyel incelemesinde hem üst hem de alt ekstremité değerlendirilmelidir. Öncelikle kortikal potansiyeller (P40 ve N20) değerlendirilir. Lezyon lokalizasyonu için spinal potansiyeller de değerlendirilebilir. Özellikle alt ekstremité SEP incelemesinde teknik problemler göz önünde bulundurulmalıdır.

Beyin sapı işitsel uyartılmış potansiyeller artık rutinde pek kullanılmamaktadır.

Sonuç olarak MS hastalarında VEP ve SEP yapılması hem tanı hem takip açısından değerlidir.

Optik Kohorens Tomografi (OKT)

Gerçek zamanlı optik biyopsi olarak da tanımlanan OKT son yıllarda MS'li hastalarda yaygın kullanılan bir teknik haline gelmiştir. OKT, beynin uzantısı olarak kabul edilen optik sinire ait retinal nöronları ve aksonları noninvaziv, kolay ve ucuz bir yöntemle değerlendirmeyi sağlar. MS'li hastaların ortalama %25'inde optik nörit (ON) olduğunu bilmekteyiz. Ayrıca klinik olarak ON olmasa bile VEP ve postmortem otopsi çalışmalarından subklinik tutulum sıklığının çok daha yüksek olduğu da bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda MS'li hastaların ON geçiren gözlerinde daha belirgin olmakla birlikte geçirmeyen gözde de retinal lif kalınlığının normalden ince olduğu gösterilmiştir [Fisher JB ve ark. 2006, Elliot M 2008]. Ek olarak optik sinirin göz içindeki dallarının miyelinsiz olduğu düşünülürse OKT direkt nörodejenerasyon hakkında bilgi vermektedir. Bütün bu özellikler gözönüne alındığında OKT'nin erken tanıda, takipte, nörodejenerasyonu göstermede, prognozu öngörmede, tedavinin etkisini değerlendirmede ve hatta henüz tedavi edemediğimiz nörodejenerasyona yönelik tedavilerin geliştirilmesinde kıymetli ve umut vaadeden bir teknik olduğu açıktır. Bugün için rutinde takip parametresi olarak kullanılmasında yeterince veri olmasa da toplantılarda birçok MS kliniğinin rutinde kullandığı izlenmiştir.

Kognitif Testler

MS'te kognitif bozukluklar, sık görülmesine ve özürüllüğün önemli bir nedeni olmasına karşın MS'li hastaların takibinde en yaygın kullanılan özürüllük ölçeği, EDSS kognisyonu değerlendirmekte ve rutinde kognitif fonksiyonları ölçen ayrı ölçekler de pek kullanılmamaktadır. MS'te kognitif fonksiyon bozuklukları ile ilgili veriler ve farkındalık arttıkça özellikle son 20 yılda bu eksikliği gidermeye yönelik çalışmalar da artmıştır. MS Functional Composite (MSFC) kognisyonu ölçen Paced Auditory Serial Additional Testi'ni (PASAT) içermektedir. Ancak vakit alması, PASAT'ın kolay uygulanabilir bir test olmaması, tek başına MS'teki kognitif bozuklukları yeterince değerlendirmemesi gibi nedenlerle birçok kognitif batarya geliştirme çabaları olmuştur. Bunlardan Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery (Rao-BRNB) dünya genelinde MS ile ilişkili kognitif bozukluk için en sık kullanılan batarya olup, beş adet testten oluşmaktadır (Rao SM 1990). Bir diğeri, Minimal Assessment of Cognitive Function in MS'dir (MACFIMS) ve 7 ölçekten oluşmaktadır (Benedict RH 2002). Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS), MS'te kognitif fonksiyonları kısa sürede ama güvenli bir şekilde değerlendirmek üzere en son oluşturulan bataryadır (Langdon ve ark. 2012). On beş dakika içinde tamamlanır ve özel ekipmana, özel eğitime gerek yoktur. MS'in tanısında değilse de prognozu öngörmede ve tedavi seçeneklerini belirlemede rutin takibe bir kognitif testin eklenmesi uygun gibi görünmektedir.

Her Hastaya MS Tanısı Koyarken Yapılması Önerilen Tetkikler

Hemogram, sedimentasyon, C-reaktif protein, kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, B12, folik asit, lipid paneli, ANA (>1/320, paternleri), ANA pozitif ise ANA profili, antilipid antikorlar, VDRL ilk başvuruda yapılmalı. Bu tetkik yelpazesine hasta bazında, özellikle atipik klinik tablo varlığında Tablo 2'de yer alan tetkikler eklenebilir.

AYIRICI TANI

MS ayırıcı tanısında;

- 1- MS ile ilişkili primer SSS hastalıkları,
- 2- MS ile karışabilecek sistemik hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.
- 1- MS ile ilişkili Primer SSS Hastalıkları

Akut Dissemine Ensefalomyelit

Akut monofazik enflamatuvar demiyelinizan bir tablodur. Sıklıkla çocuklarda görülür.

Spontan gelişebildiği gibi çoğunlukla hastalıktan 6 gün ile bir ay arası öncesinde aşılama veya enfeksiyon öyküsü vardır.

MS'e benzer belirti ve bulguların yanında sıklıkla baş ağrısı, bulantı-kusma, bilinç bulanıklığı, meninks irritasyon bulguları, epileptik nöbet gibi ensefalit bulguları mevcuttur.

MRG'de beyin ve omurilikte multipl, bazen diffüz-büyük, hemen hepsi kontrast tutan (aynı yaşta) lezyonlar vardır ve klinik düzelme ile paralel olarak lezyonlarda da belirgin düzelme gözlenir.

Nörolojik tablo hızlı progresiftir ancak ölümle sonlanan az sayıda olgu dışında hastalar çok az sekelle ya da tam düzelir.

Balo'nun Konsantrik Sklerozu

Nadir bir varyant olup çocuk ve genç yaştaki insanları etkilemektedir. SSS'nin fulminan gidişli enflamatuvar demiyelinizan hastalıklarından biridir. Sıklıkla baş ağrısı, afazi, kognitif ve davranışsal bozukluklar ve nöbetler ile kendini gösterir.

Histopatolojik olarak konsantrik, lamelli tarzda demiyelinizan ve eşlik eden remiyelinizan alanlarla karakterizedir.

Tanı histopatolojik bulgular ile konulmasına rağmen son yıllarda MR bulguları ile tanısı konmuş olguların sayısı artmaktadır. MR incelemelerde konsantrik halkalar ya da T2 ağırlıklı incelemelerde helezon şeklinde lezyonlar gözlenir. Sıklıkla hemisferik ve kitle etkisi olan tek lezyon izlenmesine karşın serebellum, beyin sapı, spinal kord ve optik kiazmada da lezyonlar bildirilmiştir.

Akut MS (Marburg Tip MS)

1906 yılında Otto Marburg tarafından tanımlanan ağır seyreden hızlı progressif bir tablodur. Serebral, serebellar ve spinal kord bulguları birliktedir. Hastalar başlangıçtan itibaren ilk birkaç yılda kaybedilir. Otopside çok büyük, aynı yaşta MS plakları gözlenir. BOS'da hücre reaksiyonu gözlenir ancak OKB saptanmaz. SSS ile birlikte periferik sinir sistemi tutulumu da tanımlanan olgular bildirilmiştir.

Nöromiyelitis Optica (Devic Sendromu);

2- MS ile Karışabilecek Sistemik Hastalıklar

- Sistemik lupus eritematosus

- Antifosfolipid antikor sendromu
- Primer Sjögren sendromu
- Behçet hastalığı
- Vitamin B12 eksikliği
- SSS vaskülitleri
 - o Sistemik vaskülitte sekonder
 - o İzole SSS vaskülit
 - o Sistemik skleroz
 - o Susac sendromu
- Non-enflamatuvar vasküler hastalıklar
 - o CADASIL (serebral otozomal dominant subkortikal iskemik lezyonlar)
- Sarkoidoz
- Kronik enfeksiyonlar
 - o Lyme hastalığı
 - o Meningovasküler sifiliz
 - o HIV ensefaliti
 - o Progressiv multifokal lökoensefalopati (PML)
 - o Subakut sklerozan panensefalit
 - o Whipple hastalığı
- Primer SSS lenfoması
- Mitokondriyal hastalıklar
- Herediter ataksiler ve parapareziler
- Lökodistrofiler
 - o Adrenolökodistrofiler
 - o Metakromatik lökodistrofiler
 - o Globoid (Krabbe) lökodistrofi
 - o Adult başlangıçlı dominant lökodistrofi
 - o Herediter adult başlangıçlı Alexander hastalığı
- Paraneoplastik sendromlar
- Çölyak hastalığı

Tanıda Kırmızı Bayraklar

- 60 yaş üstü veya adölesan öncesi başlangıç
- Ailede benzer hastalık öyküsü
- Genç bir hastada primer progressif gidiş

- Erken kognitif bozulma
- Kortikal belirtiler
- SSS tutuluğu dışı semptomlar
- Ekstrapiramidal belirtiler
- Poliradikülopati veya multipl kranyal sinir tutuluğu
- Amyotrofi
- Hipotalamik bozukluklar
- Diabetes insipidus
- Baş ağrısı ve meningismus
- Israrlı monofokal prezentasyon
- İşitme kaybı
- Tek başına progressif ataksi

KLİNİK İZOLE SENDROMLU HASTADA YAKLAŞIM

İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, Beyin sapı sendromu, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklinde ortaya çıkan, MR'da MS'i düşündüren semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözleendiği, SSS'nin enflamatuvar-demiyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır.

Günümüzde tedaviye tam olarak ne zaman başlanması gerektiği konusu tartışmalıdır.

KİS'li olgularda MR incelemede çoklu beyin ya da spinal kord demiyelinizan lezyonunun varlığı, BOS'ta OKB pozitifliği KİS'nin MS'in ilk atağı olma olasılığını arttırır.

MS tanısı koyabilmek için olası diğer hastalıklar dışlandıktan sonra aşaşıda belirtilen maddeler akla gelmelidir.

- Beyin MRG MS gelişim olasılığı konusunda yardımcı olabilir. MRG'de anormallik saptanan olgularda klinik kesin MS gelişme oranı %60-80, MRG normal olgularda %20 oranında bildirilmiştir.
- Tanıya destek olacak MR takip protokolleri (bakınız MS'de MRG kılavuzu)
- Görüntüleme incelemeleri ile tanı konamamış, ancak kuvvetle enflamatuvar bir hastalık düşünülüyor ise BOS'u OKB açısından incelemek ve uyarılmış potansiyellere bakmak yardımcı olabilir.

Başlangıç bulguları MS açısından atipik olan olgularda ayırıcı tanıda klinik ve paraklinik tanı yöntemlerinden yararlanılmalıdır. Yakın klinik takip ve öykü bazı olgularda tetkiklerden daha fazla yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. In: Compston A, editor. 'McAlpine's multiple Sclerosis. 4th edn.' London: Churchill Livingstone Elsevier; 2006. p.183-272.
2. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. Brain. 2006 Mar;129(Pt 3):606-16. Epub 2006 Jan 16.

3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86. Epub 2014 May 28.
4. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, Silberberg DH, Stuart WH, van den Noort S; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*. 2002 Jan 22;58(2):169–78.
5. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Fourth edition. Ed: Alastair Compston. Churchill Livingstone Elsevier; 2006:285–446.
6. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–127.
7. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol*. 2008 Jun;65(6):727–32.
8. Coyle P, Arnason B, Hurwitz B and Lublin F. Optimizing Outcomes in Multiple Sclerosis _ A Consensus Initiative *Mult Scler* 2009;15;S5.
9. Àlex Rovira, Mike P. Wattjes, Mar Tintoré, Carmen Tur, Tarek A. Youstry, Maria P. Sormani, Nicola De Stefano, Massimo Filippi, Cristina Auger, Maria A. Rocca, Frederik Barkhof, Franz Fazekas, Ludwig Kappos, Chris Polman, David Miller and Xavier Montalban on behalf of the MAGNIMS study group. *Nat Rev Neurol* 2015;11:471–482.
10. Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, Arnett PA, Beatty WW, Bobholz J, Chelune GJ, Fisk JD, Langdon DW, Caruso L, Foley F, LaRocca NG, Vowels L, Weinstein A, DeLuca J, Rao SM, and Munschauer F (2002). Minimal neuropsychological assessment of MS patients:a consensus approach. *Clin Neuropsychol* 16;381–397.
11. Elliot M. Frohman; James G. Fujimoto; Teresa C. Frohman; Peter A. Calabresi; Gary Cutter; Laura J. Balcer *Optical Coherence Tomography: A Window Into the Mechanisms of Multiple Sclerosis Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(12):664–675.
12. Fisher JB et al. (2006) Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 113:324–332.
13. Huh SY et al. *Mult Scler* 20, 695–704 (2014).
14. Langdon et al., Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *MSJ* 2012;18:891.
15. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. (2001). "Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis" (PDF). *Ann. Neurol.* 50 (1):121–7. doi:10.1002/ana. 1032. PMID 11456302.
16. Polman CH; Reingold SC; Edan, G; Filippi M; Hartung HP; Kappos L; Lublin FD; Metz LM; McFarland HF; O'Connor PW; Sandberg-Wollheim M; Thompson AJ; Weinschenker BG; Wolinsky JS (December 2005). "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of Neurology*. 58 (6):840–6. doi:10.1002/ana.20703.PMID 16283615.
17. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. (March 1983). "New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols" (PDF). *Annals of Neurology*. 13 (3):227–31.doi:10.1002/ ana. 410130302. PMID 6847134).

18. Rao SM and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. *A Manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis*. Milwaukee, WI: Medical College of Wisconsin, 1990.
19. Sadaka, Y. et al. *Ann. Neurol.* 72, 211-223 (2012).
20. Kornek, B. et al. *Mult. Scler.* 18, 1768-1774 2012.
21. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL (March 1965). "Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis". *Ann N Y Acad Sci.* 122: 552-568. doi:10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x. PMID 14313512).
22. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci.* 2001;22(2):117-39.
23. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, Huerga E, Miszkiel KA, Plant GT, Polman C, Rovaris M, Thompson AJ, Montalban X, Miller DH. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):677-86.
24. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol.* 2000;47(6):831-5.
25. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:1085-96.
26. Whitaker JN, Mitchell GW, Cutter GR. Clinical outcomes and documentation of partial beneficial effects of immunotherapy for multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1995 Jan;37(1):5-6.
27. Miller ve ark. Differential Diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 1157-1174.

MULTİPL SKLEROZ TANI ve İZLEMİNDE MANYETİK REZONANS İNCELEME İLKELERİ

Dr. R. Erdem Toğrol, Dr. Serkan Demir

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) tanı ve takibinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çok önemli bir yere sahiptir. MRG yüksek yumuşak doku çözünürlüğü sayesinde MS lezyonlarını ayrıntılı olarak gösterir. MRG lezyonları saptamada hassas bir tekniktir fakat kesin tanı koyulmasında bazı kriterlerin kullanılması gerekliliği doğmuştur. Günümüzde MS tanısında McDonald kriterleri gereğince lezyonların merkezi sinir sisteminin (MSS) farklı zamanlarda farklı yerlerinde gösterilmesi ilkesi kullanılmaktadır. 2010 yılında yapılan revizyon ile söz konusu kriterler basitleştirilmiş, özgüllüğün korunup duyarlılığın artırılması hedeflenmiştir.

2010 yılında yapılan revizyon ile mekanda yayılım kriterlerinin karşılanması için MSS'nin aşağıda belirtilen alanlardan en az ikisinde en az bir T2 lezyon bulunmalıdır.

- Periventriküler,
- Jukstakortikal,
- İnfratentorial,
- Spinal kord.

Mekansal yayılım kriterleri için ise Barkof kriterleri kullanılmaktadır.

Zamanda yayılım için 2010 McDonald kriterlerine göre ya takip MRG'de T2 ve/veya kontrastlanan yeni bir lezyon ya da herhangi bir zamanda eş zamanlı asemptomatik kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların, diğer bir deyişle enflamasyon delilinin bulunması gerekir. Klinik izole sendrom (KİS) kliniği gösteren hastalarda semptomatik lezyonlar zamansal veya mekansal yayılım kriterine katkı sağlamazken, bu lezyonlarla aynı anda farklı lokalizasyonlarda saptanabilen sessiz lezyonlar zamansal yayılım kriterini doldurur.

KONVANSİYONEL MRG TEKNİĞİ

- T2/PD (dual eko),
- FLAIR,
- T1 -/+ kontrast.

Konvansiyonel MRG ile MS plaklarının karakteristik yerleşim, pattern ve şekilleri değerlendirilir. T2 parlak lezyonlar enflamasyon, ödem, gliozis ve aksonal kaybı temsil ederken T1 kontrast tutulumu parankimal hücre infiltrasyonu ve yoğun enflamatuvar aktivite ile yeni lezyonları gösterir. T1-

hipointens lezyon formasyonu hastalığı uzun süreli olanlarda ve progresif hastalarda söz konusudur. Bu nedenle klinik izole olarak değerlendirilen bir hastada T1-hipointens lezyon görülmesi yerleşmiş MS bir sürecine işaret edebilir.

MS PLAKLARININ YERLEŞİMLERİ

Ayrıca periventriküler lezyonların başlıca özellikleri; ovoid, ventriküle dik (dawsen parmakçıkları), korpus kallosumda veya yanında, 3 mm veya üzeri ve geç dönemde konfluan olmaları şeklinde özetlenebilir. Akut plaklar hiperintens görülür ve çevresinde ödem alanı vardır. İnfratentorial plaklar genellikle genellikle brakium pontiste lokalize olup, derin serebellar ak maddede ve bazen kortikosubkortikal olarak bulunabilir. Jukstakortikal plaklar genellikle subkortikal ak maddede bulunurlar. %10-15 gri madde etkilenimi olabilir. Jukstakortikal U liflerini tutan lezyonlar MS için tipiktir. Jukstakortikal deyimi korteks civarında anlamında değil, kortekse yakın veya temas eden, ancak esas olarak subkortikal U liflerini (kısa assosiyasyon liflerini) tutan anlamında kullanılır. Son yıllarda intrakortikal, leukokortikal ve jukstakortikal lezyon ayrımının zor olduğu göz önüne alınarak uzman konsensüsü ile tüm bu lezyonlara kortikal/jukstakortikal lezyon ismi verilme eğilimi ortaya çıkmıştır. Genellikle jukstakortikal ve periventriküler lezyonların saptanmasında FLAIR incelemelerin, infratentorial lezyonların saptanmasında T2 incelemelerin daha hassas olduğu söylenebilir.

T1 incelemede lezyonlar izo- veya hipo-hipointens görünür. Kallozoseptal ara yüzde multipl küçük hipointens lezyonlar görülebilir, korpus kallozum incelenmiş görülebilir. Beyin atrofisi ilerleyen hastalık dönemine işaret eder ve T1 incelemelerde daha iyi görülür.

Günümüzde MRG incelemelerinin yetersiz yapıldığı ya da gereksiz yere tekrarlandığı göze çarpmaktadır. İncelemelerin sık aralıklarla tekrarlanması, ekonomik yükün yanı sıra klinik ile görüntüleme bulgularının birbir bağlantılı olması nedeniyle, tanı ve izlem karmaşasına yol açmaktadır.

MRG'NİN TEKNİK ÖZELLİKLERİ

- Beyin ve spinal kordun MRG incelemelerinin mutlaka 1.5 Tesla üzerindeki alan gücü olan MRG cihazlarında yapılması önerilir. İmkan varsa günümüzde klinik kullanımda daha sık kullanılmaya başlanan 3 Tesla MRG tercih edilmesi önerilir. Bu güç yüksek rezolüsyon sağlamaktadır. Özellikle son zamanlarda MS için daha belirleyici olduğu ifade edilen santral ven işareti için 3 Tesla alan gücü ön plana çıkmaktadır (bu işaret henüz bir tanı kriteri olarak kabul edilmemiştir). Açık cihazlar ise genellikle 0.5 Tesla veya altında güçtedir ve rezolüsyonu daha düşüktür. Manyetik alan gücü ne kadar fazla ise cihaz o kadar güçlü ve hızlıdır, elde edilen görüntüler daha iyi kalitedir ve daha ince kesitler elde edilebilir. Öte yandan kapalı cihazla yapılan tetkik de açık cihazdan daha hızlı olacağı için hastanın hareket etme olasılığı azalır, dolayısıyla bu da görüntü kalitesini arttırır. Yeni cihazlarda hassas hastalara klostrofobik etkide bulunma olasılığı da azalmıştır. Bu nedenle kapalı cihaz öncelikle tercih edilmelidir. Ancak çok özel bir durum olarak ve başka çare kalmazsa klostrofobik hastada açık MRG cihazlarında, daha düşük alan yoğunluklarında çekim seçeneği kabul edilebilir.

Son yıllardaki yayınlarda hangi MR tekniği kullanılırsa kullanılsın, yapılan 1.5 Tesla, hatta 3 Tesla güçteki MRG incelemelerinde bile birçok kortikal/jukstakortikal lezyonun görünmez olduğu korrelatif patoloji çalışmalarıyla gösterildiği ve daha yüksek manyetik güce bile ihtiyaç olabileceği ifade edilmeye başlanmıştır.

- Ardi sıra kesit aralığı 5 mm'den fazla olmamalı, olanak varsa, kesit aralığının 3 mm'ye kadar azalması yeğlenir. Kesitler arasında tercihan hiç boşluk kalmamalıdır.
- MRG'lerin birbiriyle karşılaştırılabilmesi için aksiyal kesitlerin başlangıç düzlemi aynı olmalıdır. Kesitler subkallosal çizgi referans alınarak düzenlenmelidir.
- Kranial incelemelerde sagittal ve aksiyal T1, T2 ve FLAIR ve postkontrast aksiyal T1 ağırlıklı kesitler alınmalıdır.
- Spinal incelemeler aksiyal ve sagittal T1 ve T2, postkontrast T1 planlarında yapılmalıdır. Lezyon özelliği belirgin olarak nöromiyelitis optikadan farklıdır. Spinal incelemeler öncelikle servikal düzeyde yapılır, kliniğin gereğine göre torakal düzeyde de inceleme yapılabilir.
- Optik sinirin görüntülenmesi için yağ baskılı optik sinire yönelik MRG istenmelidir.
- Kontrastlı inceleme 0,1 mmol/kg gadolinyum 30 saniye içinde verildikten sonra ve en az 5-10 dakika beklendikten sonra postkontrast yapılır.
- Gerekirse seçilmiş hastalarda difüzyon manyetik rezonans (MR), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) (aktif demiyelinizasyon ve aksonal kayıp) tetkikleri gerçekleştirilebilir.
- MR görüntülemenin fetüs üzerine zararlı etkisi gösterilmemiş olmakla birlikte, hamilelerin ilk üç ayda (organogenez döneminde), tıbbi açıdan yüksek düzeyde endikasyon yoksa, MR incelemesine alınmaması tercih edilir.

MRG YAPILMASININ ÖNERİLDİĞİ DURUMLAR (Ana Endikasyonlar)

1) KİS ve MS şüphesi durumu: Hastanın ilk değerlendirmesinde; öykü, klinik belirti ve bulgular ile MS veya MS ilişkili bir durum düşünüldüğünde öncelikle bir ön değerlendirme yapılır; burada

- a. Kontrastlı kranial MRG,
- b. Tanıda şüphe devam ediyorsa veya kranial MRG bulguları yakınmaları yeterince açıklayamıyorsa spinal MRG (öncelikle servikal MRG),
- c. Semptomlar spinal bir seviyeye işaret ediyorsa spinal MRG (uygun seviyelerde),

Not: Bulgu ve belirtilere dayanarak omurilik incelemesi beyin incelemelerinden önce yapılabilir.

*MR'nin tekrarlanması: Yeni hastalık aktivitesinin tanımlanması için beyin MRG'nin tekrarlanması (McDonald kriterlerine göre MS tanısının konabilmesi için),

- Bazal MRG'de anormal bulgular bulunup tanı kriterlerini karşılamayan hastalar için 3-6 ay sonra görüntüleme tekrarlanmalıdır.
- İkinci MR incelemesinde tanı koydurucu bir bulgu saptanmazsa üçüncü bir MR incelemesi 6-12 ay sonra önerilebilir. Düşük riskli olarak değerlendirilen hastalarda (yardımcı incelemeler, elektrofizyolojik değerlendirmeler vs. ile) bu süre 12-24 ay olarak uygulanır.

- KİS hastalarında KİS seviyesinde yapılan ilk incelemelerde kontrastsız T1 görüntülemeye hipointens lezyon saptanması hastalık sürecinin daha eski bir öyküsü olabileceğine ve MS sürecinin daha ileri olabileceğine işaret etmekle beraber tek başına bir kriter olarak kabul edilmediği için bu hastalarda da MR'nin erken bir dönemde tekrarlanması önerilir.

2) MS tanısı olan hastalar:

a. Başlangıç değerlendirme için bir kraniyal MRG,

b. Aşağıdaki durumlarda hemen kontrol MRG'leri gerçekleştirilir.

- Beklenmedik bir klinik kötüleşme, ikinci bir tanının olası olması,
- Orijinal tanının tekrar değerlendirilmesi,
- Yeni bir tedaviye veya tedavide majör değişikliğe geçmeden önce yeniden değerlendirme.

- Tedaviye geçmeden önce, tedaviyi değiştirmeden önce,

- Tedavi değiştikten yaklaşık 6-9 ay sonra (tedavide yeni baz oluşturmak).

• Ayrıca subklinik hastalık aktivitesini değerlendirmek için 1-2 yılda bir kontrol MRG gerçekleştirilir. Yeni lezyonların sayısı ve aktivitesi izlenir. Hastalar ve klinik gelişime göre bu süreler değişebilir; ancak hastalara gereğinden sık görüntüleme yapılmamasına dikkat edilmesi önemlidir.

Agresif olgularda ve atipik MR lezyonlu (örneğin; tümefaktif) hastalarda daha sık kontrol önerilebilir. Progresif, özellikle aktivitesi düşük hastalarda çok sık MRG takibi önerilmez.

Omurilik ile ilgili hastalık aktivitesine işaret eden semptomları olan hastalarda kontrol değerlendirmesinde spinal MRG'de yapılması, ya da kraniyal MRG'nin yerine spinal MRG yapılması tercih edilebilir. Öte yandan klinik MS tanısı konan hastaların %90'ında hastalık süreci içinde spinal plakların ortaya çıktığı göz önüne alındığında spinal incelemenin takip süreci içinde mutlaka yapılması gereken bir inceleme olduğu ortaya çıkmaktadır. Ancak rutin spinal MRG takibi ancak;

- Tekrarlayan transvers miyelit,

- Kraniyal MR'de çok az değişikliğe rağmen belirgin klinik kötüleşme ya da,

- Tanının yeniden gözden geçirilmesi ihtiyacı doğduğu zaman önerilmektedir.

3) Radyolojik izole sendrom:

Klinik olarak belirgin yakınma ve nörolojik muayene bulgusu olmayan ancak kraniyal MRG'de MS ile uyumlu bulgular saptanan hastalar.

- Başlangıç MRG alındıktan sonra (kraniyal), klinik yakınma olmazsa genellikle 3-6 ay sonra kraniyal MRG tekrarlanır, bu sırada yakınma olmasa bile klinik bulgu varsa spinal MRG'de alınabilir.

- Bu tetkikte başlangıç görüntülemesine göre fark yoksa bir yıl ve iki yıl sonra görüntüleme tekrarlanır. Daha sonra 5 yıl sonra tekrarlanır.

SONUÇ

Atakta ve atak dışında tek ya da çok sayıda kontrast tutan lezyonla karşılaşılabılır. Radyolojik atak olarak tanımlanabilecek bu durum klinik ataktan onlarca kez fazladır ve sessiz olabileme özelliğine

sahiptir. Kontrast tutan plaklarda T1a incelemelerde hipointens görünüm vardır (ödem-enflamasyon). Kontrastlanma genelde 1 ay sürer ve bu süreç kara deliğe (black hole) ilerleyebilir.

T2/FLAIR görüntülerde ödem, enflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp, astroglial hücre proliferasyonu ve doku yıkımı olabilen plaklar hiperintens görünürler. Kaybolma genelde remiyelinizasyon ve ödem etkisinin ortadan kalkması ile açıklanabilir. Beyin sapı ve spinal lezyonlar kaybolabilir, diğerlerinde küçülme veya silikleşme sık ama kaybolma çok nadirdir. Erken hastalıkta T2 lezyon yükü veya lezyon artış hızı prognostik değer taşıyır ve yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilir. Hastalığın izlenmesinde bir diğer kriter atrofidir. Serial MR incelemelerinde atrofi ile klinik izlem sürdürülür. Atrofi izleminde objektif yöntemlerin pratikte kullanımı yaygın değildir.

Konvansiyonel MR ile bir lezyonun histopatolojik değerlendirilmesi yapılamaz ve normal görünen ak madde ve gri maddedeki değişiklikler değerlendirilemez. Bu durumlarda daha ileri görüntüleme yöntemleri kullanılması gerekebilir. Bunlar arasında MRS, difüzyon MR inceleme ve MR traktografi incelemeler sayılabilir.

MRS ile seyrek olarak doku kimyasal içerik analizi [N-asetil aspartat, kreatin, kolin (Cho), miyoinositol (MI)] yapılması gerekebilir. Demiyelinizasyon durumunda Cho düzeyinde belirgin bir artış saptanır. Ayrıca bazı metabolik beyaz cevher patolojileri ile ve tümöral patolojilerden ayırımında önem taşıyabilir. Difüzyon MR tekniğiyle dokudaki su moleküllerinin hareketlerinden etkilenen görüntüler elde edilir. MS'de bazı değişiklikler tanımlanmıştır. Akut plakların kronik plaklara göre daha yüksek ADC değerleri olduğu bilinmektedir. Bunun ödeme bağlı artmış ekstrasellüler boşluk ile ilişkili olduğu kabul edilir. Normal görünümü beyaz cevherin de ADC'si hafif artmıştır. Hastalık kronikleştikçe difüzyon anisotropisi azalır.

Perfüzyon ağırlıklı MR incelemelerde kontrast tutan lezyonlarda artmış perfüzyon, kronik MS lezyonlarında azalmış perfüzyon gösterilir. Ayrıca normal görünümü beyaz maddede, kortekste ve derin gri cevherde difüz hipoperfüzyon gösterilir. Bu durum klinik izole sendrom hastalarında da saptanabilir ve özürülük ile paralel olabilir.

Kaynaklar

1. Barkhof F, Filippi M., Miller DH., Scheltens P., Campi A., Polman CH., Comi G., Ader HJ., Losseff N. and Valk J. : Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain, Vol 120, Issue 11 2059-2069.
2. Fazekas F, Barkhof F, Filippi M, Grossman RI, Li DK, McDonald WI, McFarland HF, Paty DW, Simon JH, Wolinsky JS, Miller DH.: The contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis of multiple sclerosis. Neurology. 1999; Aug 11;53(3): pp. 448-56.
3. Filippi M., Rocca MA., Barkhof F., Brück W., Chen JT., Comi G., DeLuca G., De Stefano N., Erickson BJ., Evangelou N., Fazekas F., Geurts JGG., Lucchinetti C., Miller DH., Pelletier D., Popescu BFG., Lassmann H.: Association between pathological and MRI Findings in multiple sclerosis. Lancet Neurol April 2012; 11: pp.349-60.
4. Filippi M., Rocca MA., Ciccarelli O., De Stefano N., Evangelou N., Kappos L., Rovira A., Sastre-Garriga J., Tintorè M., Frederiksen JL., Gasperini C., Palace J., Reich DS., Banwell B., Montalban X., Barkhof F., on behalf of the MAGNIMS Study Group: MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol 2016; 15: 292-303.

5. Lebrun C1, Bensa C, Debouverie M, Wiertlewski S, Brassat D, de Seze J, Rumbach L, Pelletier J, Labauge P, Brochet B, Tourbah A, Clavelou P; Club Francophone de la Sclérose en Plaques. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol*. 2009 Jul;66(7):841-6.
6. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P. : Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011 Feb;69 (2):292-302.
7. Rocca MA, Anzalone N, Falini A, Filippi M. : Contribution of magnetic resonance imaging to the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *Radiol Med*. 2013 Mar;118(2):251-64.
8. Rovira A., Wattjes MP., Tintoré M., Tur C., Yousry TA., Sormani MP., De Stefano N., Filippi M., Auger C., Rocca MA., Barkhof F., Fazekas F., Kappos L., Polman C., Miller D., Montalban X. on behalf of the MAGNIMS study group : MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nature Reviews Neurology*, 11, 2015; 471-482.
9. Rovira A., de Stefano N. : MRI monitoring of spinal cord changes in patients with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2016, 29:445-452
10. Samaraweera APR., Clarke MA, Whitehead A, Falah Y, Driver ID., Dineen RA., Morgan MS., Evangelou N.: The Central Vein Sign in Multiple Sclerosis Lesions Is Present Irrespective of the T2* Sequence at 3 T, *J. Neuroimaging* 2016;00: pp. 1-8.
11. Wattjes MP, Rovira A, Miller D, et al., on behalf of the MAGNIMS study group.: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015; 11:597-606.

MULTİPL SKLEROZDA ATAK TEDAVİSİ KILAVUZU

Dr. Aysun Ünal, Dr. Nihal Işık, Dr. Demet Yandım Kuşcu, Dr. Nevin Sütlaş, Dr. Sabahattin Saip,
Dr. Aksel Siva

ATAK-PSÖDOATAK NEDİR?

Multipl Skleroz (MS) hastalığının relapsing-remitting formunun temel özelliği ataklar ile seyretmesidir. Ayrıca relapsing-progresif ve sekonder progresif seyirli olgularda da ataklar gözlenebilir.

MS'nin enflamatuvar ve demiyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya evvelce var olan bulguların arttığı, en az 24 saat süren yeni nörolojik bulguların saptandığı, kötüleşme dönemi atak olarak tanımlanır.

Atak belirtileri en az 24 saat sürmeli ve psödoatak (yalancı atak) dışlanmalıdır. Psödoatak vücut sıcaklığında artışa neden olan enfeksiyon veya diğer nedenlerle birlikte gözükabilen, daha önce yaşanmış semptomların tekrar belirmesi veya var olanların kötüleşmesi durumudur. Yoğun stres, uykusuzluk, açlık, menstrüasyon ve benzeri durumlar da psödoatak ile ilişkili olabilir. Her türlü fiziksel/biyolojik/psikojen etkenler-değişkenler yalancı atağı tetikleyebilir.

Paroksizmal belirtiler de (tonik spazmlar ya da trigeminal nevralji gibi) 24 saatten uzun süreli ortaya çıktıklarında atak akla gelmelidir.

Her atak tedavi edilmeyebilir. Genellikle hastada fonksiyonel kayıplara yol açan ve günlük yaşam aktivitelerini engelleyecek derecede orta şiddetli veya hastaneye yatırılmayı gerektirecek ağırlıktaki ataklar tedavi edilmelidir. Ancak hastaya rahatsızlık veren sensoryel belirtiler (ör: parestetik semptomlar, santral nöropatik ağrı, şiddetli kaşıntı hisleri vb.), ya da araba kullanmak zorunda olan bir kişide diplopi ile sınırlı bir atak ve benzeri durumlarda da atak tedavisi uygulanmaktadır.

Her atakta MRG şart değildir. İzleme MRG'de, klinik olarak sessiz, yeni ve/veya kontrast tutan lezyonların varlığı mutlaka tedavi gerektirmez.

Atak Tedavisinde Metilprednizolon (MP)

Metilprednizolon hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş, sentetik halidir. Dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan-beyin bariyerini geçebilir. İntravenöz (IV) MP uygulananı ile SSS'sinde hızla yüksek miktarlara ulaşması sağlanır. Eşdeğer yüksek doz oral MP benzer etki göstermekle beraber ülkemizde yüksek doz oral MP preparatı olmadığı için tercih edilmemektedir.

Uygulama Şekli

- Yaygın olarak 1 gr/gün, 3-10 gün olarak uygulanır. Özel durumlar dışında 1 gr/gün'den daha yüksek dozlar önerilmez. Bazı ciddi, agresif ataklarda 2 gr/gün 5 gün süreyle seçenек olarak uygulanabilir. Yüksek doz IVMP tedavisinin gün içi ritmi bozmadan ve ACTH sentezini en az inhibe edebilmek amacı ile sabahları, tek doz halinde 60-120 dakika içerisinde uygulanması en uygun yöntem kabul edilmektedir.

Tedavi Öncesinde Yapılması Önerilen Tetkikler

- ◆ Hemogram
- ◆ CRP, sedimentasyon
- ◆ AKŞ, HBA1c
- ◆ Elektrolitler
- ◆ KC ve böbrek testleri
- ◆ AC grafisi (daha önce yapılmamışsa ve şüpheli durumlarda)
- ◆ TİT, idrar kültürü (gerekirse)
- ◆ DEXA (tedavi öncesi en az 1 kez)

Uygulama Şekli

- ◆ Prednol-L amp 250 mg, 4 adet (toplam 1000 mg/gün)
- ◆ 100-150 ml %5 Dx/izotonik medifleks içinde
- ◆ 60-120 dakika içinde
- ◆ İntravenöz infüzyon
- ◆ Hipertansiyon, DM, geçirilmiş ülser, bilinen duyu durum bozukluğu, psikotik hastalık öyküsü vb. gibi ilaç yan etkisi olasılığını arttıran durumlarda
- ◆ Enfeksiyonu olan ve IVMP gerektiren ataklarda
- ◆ Çocuk ve yaşlı hasta (<50y) grubu, hamilelik gibi özel durumlarda
- ◆ Hasta veya yakınının sosyokültürel durumu nedeniyle tedavi uygulamasında yanlışlıklar olabileceği öngörülüyorsa

- Uygulama için kullanılan serum, hastanın hipertansiyon, DM, obezite gibi sistemik tıbbi durumuna bağlı tercihen 100-150 cc %5 Dekstroz veya %0,9 NaCl olabilir.

- Tedavi 3-10 gün süreyle uygulanmaktadır.
- Tedavi süresince tuz ve karbonhidrat alımı kısıtlanmalıdır. Diyet kısıtlaması tedavi sonlandırılmasını takiben 1 hafta içinde hafifletilerek kaldırılır.
- Tedavi süresince mide koruma amacıyla proton pompası \pm antiasit başlanmalıdır.
- MS atak tedavisinde IVMP uygulamasının bitiminde, tedavinin oral kortizon ile azaltılarak kesilmesi konusunda herhangi bir bilimsel kanıt yoktur. Genellikle oluşabilecek yan etkiler nedeniyle oral kortizon ile azaltılarak kesilmesi önerilmemektedir.
- MS'lilerde kemik yapısı zayıf olabileceğinden atak tedavisinden önce, yakın bir zamanda bakılmamışsa kemik dansitometresi yapılmalı ve düşük olanlarda düşüklüğün boyutuna göre bir veya iki yıl sonra tekrarlanmalıdır.
- Bu uygulama ayaktan yapılabilmekle birlikte aşağıdaki durumlarda hastaneye yatış tercih edilir:
- Hastaneye yatırılmadan tedavi yapılan hastaların, tedavi süresince istirahat etmeleri önerilmelidir.
- İmmünmodülatör veya immünsüpresif ilaçlar ile birlikte KS kullanımının bilinen bir sakıncası yoktur. Hastanın kullanmakta olduğu semptomatik ve diğer ilaçlara da devam edilir.
- Yapılan atak tedavisinin etkisi, ilk günler içinde hemen başlasa da bazen birinci hafta tamamlanmadan belirgin bir etki gözlenmeyebilir. Tedavi sırasında yeni bulguların oluşması ve/veya var olan belirtilerin ilerlemesi tedavinin etkisiz olduğunu düşündürmemelidir. Bu tür durumlarda dozun artırılması ya da akut-ağır ataklarda plazmaferez tedavisi gerekebileceği unutulmamalıdır.

Hamilelik ve Emzirme Döneminde Atak Tedavisi

- Hamilelikte tedaviyi gerektirecek ciddiyetteki ataklar için genellikle kısa dönem steroidlerin (1 g/gün IVMP) kontrendikasyonu yoktur ve kadın doğumcular tarafından da güvenli olduğu kabul edilmektedir. Bununla beraber çok gerek olmadıkça 1. trimesterde tedaviden kaçınılması önerilmektedir.
- Emziren annelerde de kısa süreli IVMP tedavisinin kontrendikasyonu yoktur. Kortikosteroidler anne sütünde düşük konsantrasyonda bulunmaktadır ve yarı ömürleri de kısadır. Tedavi edilen postpartum ataklarda anne sütündeki MP düzeyi annenin aldığı dozun %1,45'i kadardır. İnfüzyon sonrası 2-4 saat sonra daha da düşmektedir. Genelde pratikte IVMP uygulamasından önce emzirme veya anne sütünün alınması, IVMP dozundan 6 saat sonra da tekrar emzirmeye geçilmesi uygun gözlenmektedir.

Yan Etkileri

IVMP tedavisi uygularken özellikle bazı durumlara dikkat edilmelidir.

- ◆ **Enfeksiyon:** KS tedavisi öncesinde mutlaka enfeksiyon kontrolü yapılmalıdır. Eğer enfeksiyon tespit edilirse atağın ve enfeksiyonun ciddiyetine göre 2-3 gün uygun antibiyoterapi yapıldıktan sonra tedavi başlanabilir.
- ◆ **Gastrointestinal sistem bulguları:** GİS'e ait semptomlar tedavi öncesi sorgulanmalıdır. Tedavi sırasında dispepsi, epigastrik ağrı, yanma gözlenebilir. Gastrik yakınma olmasa da IVMP tedavisi sırasında H2 reseptör blokleri verilmesi uygundur.

- ◆ **Diabetes mellitus:** Diyabet öyküsü ayrıntılı sorgulanmalı, riskli hastalar tedavi sırasında yakından izlenmelidir.
- ◆ **Osteoporoz:** KS'lerin korkulan yan etkilerinden biri osteoporozdur. Bazı çalışmalar IVMP uygulama tedavisinin kemik yoğunluğu üzerine olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir. MS hastalarında saptanan kemik yoğunluğu azalmasının KS uygulamasından çok hareketsizliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Osteopeni varlığında KS kullanırken dikkatli olunmalıdır ve gerekirse uygun destek tedavisi eklenmelidir. Uygun aralıklar ile kemik yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır. Nadir olarak tedaviden bağımsız olarak da avasküler nekroz gelişebilir.
- ◆ **Kardiovasküler sistem:** Hipertansiyon ve aritmisi olan olgularda infüzyon süresinin daha uzun olmasına özen gösterilmelidir.

Diğer yan etkiler:

- ◆ Ağızda metalik tat
- ◆ Artralji
- ◆ Ateş basması, yüz kızarması
- ◆ Çarpıntı (taşikardi)
- ◆ Duygudurum bozuklukları ve psikotik tablolar
- ◆ Uykusuzluk
- ◆ Yorgunluk, halsizlik
- ◆ Menstrüel bozukluklar
- ◆ Hirsutizm
- ◆ Akne
- ◆ Kilo artışı

Atak Tedavisinde Diğer Ajanlar

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

Tetracosactide (ACTH) sentetik bir polipeptittir. Tek bir ticari preparatı vardır: SYNACTHEN® DEPOT amp. 1 mg/50 ünite;

- Farklı uygulama şemaları mevcuttur.
- 28 günde total 12 mg im
- 50 ünite (1 mg)/gün- 5-7 gün, im olarak verildikten sonra, 50 ünite (1 mg)/gün aşırı, 3-5 gün süreyle uygulanabilir

- Dozun azaltılarak kesilmesi uygundur
- Klinik çalışmalar ACTH'nin MS atak tedavisinde etkili olduğu ancak MP'nin, ACTH'den biraz daha etkin olduğu belirlenmiştir.
- IVMP uygulanmasında zorlukla karşılaşılan durumlarda/yineleyen IVMP'ye cevapsız ataklarda, ya da steroid tipinin değişmesi gereken durumlarda alternatif atak tedavisi olarak rahatlıkla uygulanabilir.
- Diğer kortikosteroidlere benzer yan etkileri vardır. Uzun süreli kullanımlarında hipotalamo-pitüiter-adrenal aksda yetersizlik olabilir. Özellikle hipertansiyon, kilo alımı, ödem gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

Plasmaferez: Kortikosteroidlere yanıt vermeyen ağır ataklarda ya da NMO/NMOSD'de plasmaferez uygulanabilir (bkz. plazmaferez tedavi kılavuzu).

IVIG: MS ataklarının tedavisinde IVIG kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Bkz IVIG tedavi kılavuzu

Okuma Önerileri

1. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Halper J, Likosky WH, Lublin FD et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the therapeutic and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS council for clinical practice Goodin guidelines. *Neurology* 2002;58:169-177.
2. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group. Escalating immunotherapy of Multiple Sclerosis. *J Neurol* 2004;251:1329-1339.
3. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G ve ark. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *European Journal of Neurology* 2005;12:939-946.
4. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, Lee J, Beck G, Block V, Durelli L, LaMantia L, Barnes D, Sellebjerg F, Rudick RA. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Multiple Sclerosis*, 2000;6:267-273.
5. Nos C, Sastre-Garriga J, Borrás C, ve ark. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004;10:413-416.
6. Oliveri R.L., Valentino P., Russo C., Sibilia G., Aguglia u., Bono F., Fera F., Gambardella A., Zappia M., Pardatscher K., Quattrone A. Randomized trial comparing two different doses of methylprednisolone in MS. A clinical and MRI study. *Neurology* 1998;50:1833-1836.
7. Fierro B, Salemi G, Brighina F ve ark. A transcranial magnetic stimulation study evaluating methylprednisolone treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002;105:152-157.
8. Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER, Whitaker JN. Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Jun 13;54(11):2039-44.
9. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 4: CD001331
10. Coyle P. Therapeutic advances in neurological disorder. 2016.
11. Lee&O'Brien. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008.

RELAPSİNG REMİTTİNG MULTİPL SKLEROZDA ENJEKTE EDİLEBİLEN İMMÜNMODÜLATUVAR İLAÇLAR

Dr. Nevin Sütlaş, Dr. Feray Seleker, Dr. Nur Yüceyar, Dr. Arif Çelebi, Dr. Erdem Toğrol,
Dr. Emin Özcan, Dr. Dilek Necioğlu

Relapsing remitting tip multipl skleroz (RRMS) tedavisinde hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebildiği saptanan ilk ajanlar, immünomodülatuvar (İMT) ilaçlar olarak adlandırılır. Glatiramer asetat (GA) (copaxone) ve interferon betaları (IFN-β) içeren İMT'ler, klasik enjekte edilebilen tedaviler olarak anılmakta ve birinci basamak ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Birinci basamak tedavide onay alan oral ajanlar ayrı bölümde ele alınacaktır.

İnterferon Betaları

RRMS'de uzun vadeli koruyucu tedavide kullanılmakta olan IFN-β'lar, anti-viral, anti-profileratif ve İMT özelliklere sahiptir. Klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni lezyon gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri bilinmektedir. İlk plasebo kontrollü çalışmalarında genel olarak IFN-β'ların yıllık atak oranını üçte bir oranında radyolojik aktiviteyi %70-90 oranında azalttıkları gösterilmiştir. Ayrıca KİS'de ilk klinik ataktan sonra KKMS'e dönüşüm riskini anlamlı azaltırlar. IFN-β 1b (betaferon) ve IFN-β 1a (avonex ve rebif) olmak üzere iki tip rekombinant insan IFN-β ürünü vardır. Enjeksiyon yeri, uygulama sıklığı ve uygulanan doz açısından farklılıklar gösterebilir de her iki IFN-β 1a ürününün fiziksel yapısı ve özellikleri özdeştir.

Glatiramer Asetat

Copolimer adıyla da bilinen GA (Copaxone) polipeptid yapıda doğal 4 aminoasidin (L-glutamik asit, L-alanin, L-tirozin, L-lizin) sentetik bileşimidir. İMT ve nöroprotektif etkileri bildirilmektedir. Klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni lezyon gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Ayrıca klinik izole sendromda ilk klinik ataktan sonra MS'ye dönüşüm riskini anlamlı azaltırlar. IFN-β 1a ve 1b SC ile yapılan başa baş çalışmalarda benzer etkide olduğu görülmüştür.

İMT Başlanması ve Sürdürülmesi

Bu bölüm, "iyi klinik uygulama prensipleri" ve bilimsel verilere uygun "uluslararası rehberler" temel alınarak oluşturulmuştur.

Tablo 1. Klasik Enjekte Edilebilir immünomodülatörler (birinci basamak tedaviler)			
Ürün	Uygulama	Karşılaştırmalı çalışmalar	Yan etkiler
IFN-β 1b (betaferon)	250 µg/sc/günaşırı	GA ile benzer etki IFN-beta 1a İM'den daha etkin	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık NAb
IFN-β 1a SC (rebif)	22/44 µg/sc/haftada üç kez	GA ile benzer etki IFN-beta 1a İM'den daha etkin	Grip benzeri semptom, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları, sık NAb
IFN-β 1a (avonex)	30 µg/im/haftada bir kez	IFN-beta 1a SC ve 1b, GA, FNG, DAC'den atak azaltmada daha az etkin	Grip benzeri reaksiyon, transaminazlarda yükselme
*Pegylated IFN-β 1a (plegridy)	125 µg 2 haftada bir SC	-	Grip benzeri reaksiyon, transaminazlarda yükselme, enjeksiyon yeri reaksiyonları
Glatiramer acetate (copaxone)	20 mg/sc/her gün veya **40 mg/sc/haftada üç kez	IFN-β 1b, IFN-β 1a SC ile benzer etki IFN-β 1a İM den atak azaltmada daha etkin	Enjeksiyon yeri reaksiyonları, enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon

*FDA, EMA onaylı, ülkemizde ruhsat başvuru aşamasındadır. **FDA onaylı ülkemizde ruhsatlı, geri ödeme kapsamındadır.

İMT Başlama Kriterleri

- Kesin RRMS (son 2 yılda ≥ 2 atak), tek atak MS (McDonald 2010 kriterleri) 18-60 yaş arası.
- EDSS $\leq 5,5$ değerine sahip hastalar.
- İntihar riski taşıyan ağır depresyon bulunmaması ve/veya varsa tedavisinin yapılmış olması, karaciğer yetmezliği olmaması.
- Gebelik olmaması.

Hangi İlaç, Ne Zaman, Hangi Hastaya Başlanmalı?

- RRMS tanısı kesinleştiğinde tedaviye olabildiğince erken başlanmalıdır.
- Ruhsatlı enjekte edilebilir dört ajandan herhangi biri (betaferon, avonex, rebif, copaxone) veya diğer oral ajanlar seçilebilir (Tablo III).
- Tedavi seçimi hastaya özel olarak belirlenmelidir.

- İlaçların uygulama yolu (im/sc) ve enjeksiyon sıklığı farklı olduğundan, hastanın yaşam biçimi, tedaviye uyumu ve enjeksiyon yapma yetisi ilaç seçiminde dikkate alınmalıdır.
- İlaçların yan etki profilleri farklı olduğundan, fatigue (yorgunluk), bilişsel etkilenme, spastisite gibi klinik özellikler de ilaç seçimini belirler.
- Hastalığın şiddeti fark gösterebildiğinden, hastalık şiddeti, klinik bulguların tipi ve lokalizasyonları ile MR bulguları (aktif plak/lezyon yükü ve atrofi) ilaç seçiminde dikkate alınmalıdır.
- Güvenli ve etkin tedavi ile başlanıp, düzenli takip edip, erken değerlendirme ve gerekirse üst basamaklara geçmeyi geciktirmemek gerekir (eskalasyon).
- Hastalığı çok aktif olan ve ağır seyredeceği öngörülen yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda, klasik enjekte edilebilen İMT yerine ilk aşamada etkin ve hızlı etkili ilaçlardan birinin başlanması düşünülebilir (indüksiyon).
- Klasik primer progresif MS'de ve sekonder progresif MS aşamasında yararlı oldukları kanıtlanamamıştır.

İMT Başlanacak Hastaya Yaklaşım

- Tedaviye başlarken öncelikle hasta (ve yakını), sosyo-kültürel özellikler dikkate alınarak hasta için yeterince açık ve hastanın anlayacağı bir dille bilgilendirilmelidir.
- İMT tedavisinin MS'yi yok etmediği gibi var olan belirti ve bulguları, yerleşmiş nörolojik özüllülüğü iyileştirmeyeceği açık bir şekilde belirtilmelidir.
- Tedaviden beklentilerin gerçekçi olması ve uyum sağlanması için, bu tedavinin amacının, atak sıklığının ve atak şiddetinin azaltılması ve özüllülüğün geciktirilmesi olduğu vurgulanmalıdır.
- Tedaviye yanıt değişkendir. Çok iyi yanıt alınabileceği gibi, tedaviye kısmen yanıt veya yanıtızlık olabilir.
- İlaç seçiminde hastanın (ve yakınının da) fikri alınmalıdır.

İMT Uygulamaları İçin Pratik Öneriler

- İlk birkaç hafta profilaktik olarak İMT beraberinde analjezik ve non-steroid antienflamatuvar (ibuprofen, asetaminofen, parasetamol) bir ilaç başlanması yan etkilerin azaltılmasında yararlı olabilir (enjeksiyondan 1 saat önce ve gerekirse 4 saat sonra).
- Deri reaksiyonlarından ve enjeksiyon ile ilişkili yan etkilerden sakınmak için, enjeksiyon tekniği konusunda hastanın eğitilmesi, gelişkin tipte enjektörlerin kullanılması, ilacın oda ısısına geldikten sonra enjeksiyonun yapılması, enjeksiyondan 5 dakika önce ve sonra soğuk uygulama, topikal difenhidramin veya etil klorid sprey uygulaması, enjeksiyon yeri rotasyonu vb. önerilir.
- Grip benzeri yan etkilerin azaltılması için, hastanın aktif olmadığı zaman diliminde (sc form için akşam, im form için hafta sonları) enjeksiyonların yapılması önerilebilir.
- Yüksek doz ve sık uygulanan ilaç seçilmişse, düşük doz başlanıp kademeli olarak yükseltilmesi önerilir (1/4 doz ile başlanıp 2 haftada bir 1/4 arttırarak tam doza 1 ayda çıkılabilir).
- IFN'ler hematolojik ve hepatik fonksiyonları etkileyebilir. İlaça başlanırken bu değerlere bakılmalı, ilk yıl her üç ayda bir, daha sonra daha seyrek ama düzenli aralıklarla (6 ayda bir) kontrol edilmelidir.

- Gebelik ve emzirme döneminde İMT kullanımı önerilmez.

IFB-β tedavisi sırasında yapılması gereken laboratuvar testleri

- IFN-β 1b tedavisi altında kan tablosunda ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ortaya çıkabilir. Bu nedenle IFN-β 1b tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında 1., 3., 6. ayda ve ardından 3-6 ay ara ile kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir.
- IFN-β 1b'nin tiroid fonksiyonları üzerine olası etkisi nedeni ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid oto-antikörlerine tedavi öncesinde ve tedavi altında yılda bir kez, gerekirse 6 ayda bir bakılması önerilir.

İMT Hedefleri

Hastalık aktivitesine ait hiçbir bulgunun olmaması hedeflenir (no evidence of disease activity). Klinik atakları önlemek (şiddet ve sayı olarak), MRG aktivitesini azaltmak (yeni T2 lezyon, kontrast tutan lezyon (KTL), kalıcı T1 lezyon, beyin atrofisi) kısa ve uzun dönemde özürüllük birikimini engellemek tedavi hedefleridir. Tolere edilebilir yan etki profili ve güvenli monitorizasyon bir İMT'den ayrıca beklenendir.

İMT Yanıtının Değerlendirilmesinde Temel İlkeler

- İlacın etkinliğine karar vermek için hasta en az 6-12 ay izlenmelidir. GA etkinliğini değerlendirmek için 1 yıla yakın bir süre gereklidir.
- Hastalık aktivitesini değerlendirirken, tedavi başlamadan önceki atak sıklığı temel alınır. Tedavi sonrasında yıllık atak sıklığının en az 1/3 oranında azalması beklenir. Yılda ılımlı tek bir atak tedavi başarısızlığı sayılmazsa da yılda 2 ciddi atak tedavi yetersizliğini düşündürür.
- Ataklar yalnızca sayı olarak değerlendirilmemeli, şiddeti, bıraktığı özürüllük, tutulum bölgesi de göz önüne alınmalıdır.
- Özürüllük artışının belirgin hale gelmesi kadar, özürüllük gelişiminin tedavi başlanmadan önceki hızda devam etmesi de tedavi etkisi açısından olumsuz bir kriterlerdir. Sekonder progresif faza dönüşüm konusunda dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle nörolojik muayenedeki değişiklikler, özürüllük ve progresyon hızı olabildiğince kantitatif olarak izlenmeli ve düzenli aralıklarla kaydedilmelidir.
- Bilişsel kötüleşmenin belirgin olması da yanıt yetersizliği olarak değerlendirilmelidir.
- Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde MRG'de değer taşır. Görüntülerin tedavi öncesi ile kıyaslanması önemlidir. T2 lezyon sayısında belirgin artış, T1 kesitlerde kara deliklerin belirginleşmesi, SSS atrofisinin belirgin olması MRG izlem kriterlerindedir. Aktif (kontrast tutan) lezyon sayısında azalma olmaması veya artışı tedavi etkinliği aleyhinedir.
- Tedavi başarısına karar vermede yetkin bir (immünolojik vb.) test yoktur.

- Nötralizan Antikorlar (NAB'ler): İnterferon-beta tedavisi sonucu gelişebilen NAB'ler en erken 4-6 ayda, genellikle tedavinin ilk 2 yılı içinde yüksek düzeyde saptanabilir. Üç ay ara ile iki kez yüksek düzeyde pozitiflik anlamlıdır. NAB ilk 2 yıl içinde gelişmemişse daha sonra gelişmez. IFN'lere karşı gelişen NAB ile ilacın biyolojik etkinliğinin azaldığı moleküler düzeyde gösterilmiştir. NAB gelişimi %2-45 gibi geniş aralıkta gözlenir. En düşük oran, İM IFN-beta 1a ile en yüksek oransa IFN-beta 1b SC ile görülür. NAB varlığında tedavinin değiştirilmesi ya da kesilmesi hala tartışmalıdır.

Progresyon açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi

A) Atak şiddeti açısından

≥1 orta ve ciddi derecede atak;

- Steroid tedavisi ve hastaneye yatış gerektiren,
- >1 fonksiyonel sistemi etkileyen,
- Yaşam kalitesini çok bozan,
- Ağır motor/serebellar/beyin sapı tutulumu gösteren,
- Tedavi sonrası tam iyileşme göstermeyen,
- İkinci atağın kısa süre içinde olması, ilk 2-5 yılda yüksek atak sıklığı.

B) MRG açısından

- ≥2 Gd +/-yeni T2 lezyon veya ≥2 T1 hipointens lezyon,
- >9 T2 lezyon, ≥2 spinal kord lezyonu,
- Beyin ve omurilik atrofisi

İMT Değişimi veya Kesilmesi

İMT'lerin ne zaman sonlandırılabilceği konusunda kesinleşmiş bilgi yoktur. Hastalık aktivasyonun (klinik ve MRG) varlığı , ilacın yararı konusunda oluşan kanı, IFN'ler için kalıcı antikor gelişimi, sekonder progresif aşamaya dönüşüm vb. tedavi kesme/değiştirme kararının belirleyicileridir. Son 5 yılda progresif seyir ve yeni MRG aktivitesinin olmaması durumunda kesilmesi önerilir. Altmış yaşından sonra önerilmez.

İMT Yararlı Olmuşsa

MS tümüyle ortadan kaldırılabilen bir hastalık olmadığından, İMT'den fayda görmüş hastalarda tedavinin uzun yıllar devam ettirilmesi eğilimi vardır. İMT tedavi klinik açıdan yetersiz bulunmamışsa, ciddi bir yan etki gelişmemişse ve ilaç kesimini gerektirecek başka önemli bir neden yoksa kesilmemelidir.

İMT Yeterince Yararlı Olmamışsa

Tedavi yanıtının izlenerek etkinliğinin değerlendirilmesi ve değiştirme kararının verilmesinde aşağıdaki tablolarda özetlenen yol önerilir.

Tablo 2. Multipl sklerozda tedavi değişimi, güncellenmiş öneriler

Değerlendirme	Tedaviye yanıtızlık konusunda kaygı derecesi		
	Düşük	Orta	Yüksek
Atak sayısı	Tedavinin ikinci yılında 1 atak	Tedavinin birinci yılında 1 atak	Tedavinin birinci yılında >1 atak
Atak şiddeti	KS gerektirmeyen 1 fonksiyonel sistem etkilenmesi, motor ve serebellar tutulum yok/ılımlı, yaşam kalitesine hafif derecede etkili	KS gerektiren >1 fonksiyonel sistem etkilenmesi, orta derecede motor ve serebellar tutulum, yaşam kalitesine orta derecede etkili	KS/yatış gerektiren >1 fonksiyonel sistem etkilenmesi, ciddi derecede motor ve serebellar tutulum, yaşam kalitesine yüksek derecede etkili
Ataktan düzelme (süre)	Hızlı iyileşme, fonksiyonel kusur yok	Üç ayda tam olmayan iyileşme ılımlı fonksiyonel kusur	6 ayda tam olmayan iyileşme, belirgin fonksiyonel kusur
EDSS			
≤3.5	≤1 puan	6 ayda 2 puan	6 ayda >2 puan 12 ayda 2 puan
4,0-5,0	<1 puan	6 ayda 1 puan	6 ayda >1 puan 12 ayda 1 puan
≥5.5		6 ayda 0,5 puan	6 ayda >0,5 puan
MRG			
Yeni KTL veya T2L/yıl	1 lezyon	2 lezyon	≥3 lezyon

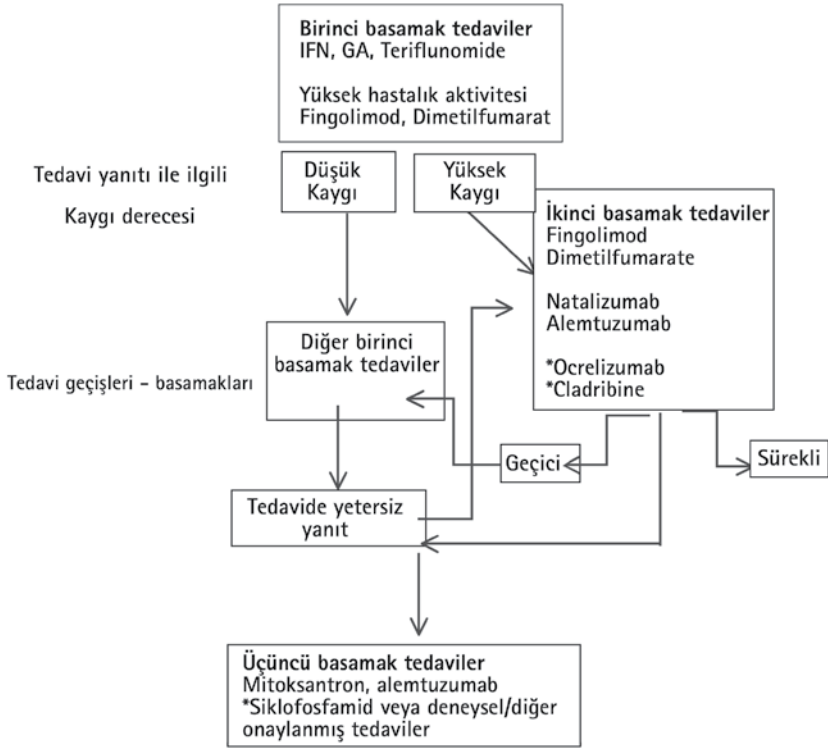
Kanada MS Çalışma Grubu tarafından güncelleştirilmiş öneriler doğrultusunda hastalar bu analog modele göre değerlendirildiğinde, atak, özürüllük ve MRG olmak üzere 3 ayrı parametreden en az birinde "yüksek" kaygı verici durum varsa veya en az ikisinde "orta" derecede kaygı verici durum varsa veya her üçünde "düşük" derecede kaygı verici durum varsa tedavi değiştirilir.

Uzun Süreli IMT Kullanımının Etkinliği ve Güvenilirliği

- MS hastalığının yavaş ilerleyici karakteri yüzünden on yıllarca süren bu tedavilerin uzun süreli etkinlik ve güvenilirlik verileri önem kazanmaktadır.

- IFN-β 1a, IFN-β 1b ve GA ile ilgili 15-21 yıllık uzun dönem izlem çalışmalarının sonucunda bu ajanların kesinlikle uzun dönemde güvenli oldukları, klinik ve radyolojik etkilerinin devam ettiği, tedaviye erken başlayan grupta progresyonun daha geç ve daha az olduğu, tedavide kalanların kalmayanlara göre yaşam sürelerinin uzadığı şeklinde sonuçlara ulaşılmıştır.

Tablo 3. Relapsing remitting tip multipl sklerozda tedaviye yetersiz yanıtta izlenebilecek yollar



*Henüz FDA, EMA tarafından onaylanmamıştır.

İMT değiştirme kararı alındığında

- Hastalık aktivitesi ve progresyon açısından düşük riskli hastalarda, yetersiz yanıt alındığında veya tolere edememe durumlarında, aynı kategoriden iki ajan arasında geçiş yapılabilir (IFN'den GA'ya veya düşük doz IFN'den yüksek doz IFN'ye veya klasik İMT'den birinci basamak oral ajanlara geçilebilir).
- Hastalık aktivitesi ve progresyon açısından yüksek risk altındaki hastalarda, tedavi yetersiz bulunduğu, fingolimod ve natalizumab gibi daha güçlü tedavilerden birine geçiş yapılabilir.

- Ancak tedaviye iyi yanıt verenlerin tedavide kalmış olmaları düşünüldüğünde bir ölçüde bias içermektedir.
- İMT'lere ait bilinen yan etkilerin sıklığı ve şiddetinin zaman içinde azaldığı bildirilmiştir.
- Betaferon kullanımı ile depresyon gelişimi veya depresif semptomların kötüleşmesi arasında var olduğu öne sürülen ilişki kanıtlanamamıştır.
- Sonuç olarak; IFN'lerin ve GA'nın uzun süreli kullanımları etkili ve güvenilir bulunmuştur.

İMT Tedavisini Sürdürmenin Zor, Sakıncalı ya da Olanaksız Olduğu Durumlar⁹

- **Gebelik, emzirme ya da gebeliğe karar verilmesi:** MS'li kadınlarda hamilelik planlanmalı, gebelik öncesinde immünmodölatör ilaçlar mutlaka kesilmelidir. Ancak ilaç kullanırken hamile kalındığında zorunlu abortusu destekleyen veri yoktur. İMT altında iken süren gebeliklerden doğmuş sağlıklı bebekler de bildirilmiştir.
- **Grip benzeri bir tablo gelişmesi:** IFN'ler, grip benzeri bir tabloya neden olabilir. Genellikle hafif düzeyde, geçici ve tedavi edilebilir olan bu durum bazen hastanın olağan yaşamını engelleyecek kadar şiddetli olabilir. Yeni ilaç başlanırken (özellikle yüksek doz IFN preparatında) dozun kademeli olarak yükseltilmesi bu konuda yarar sağlayabilir. Birkaç haftaya yayılan titrasyon süresini 3 aya kadar uzatanlar bile vardır. Başlangıçta oluşmamış olan grip benzeri tablo, tedavinin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilir, birkaç ay sürüp kendiliğinden düzelebilir, dozun azaltılması ya da ilacın geçici olarak kesilmesini gerektirebilir. İMT'nin kesilmesi nadiren gerekli olur.
- **Karaciğer fonksiyonlarını bozulması:** Hafif düzeyde karaciğer enzimlerinin yükselmesi IFN'ler ile sıkça görülmektedir, çoğu kez asemptomatik ve geçicidir. Enzim düzeyleri 2,5-5 katına çıktığında geçici ilaca ara vermek veya dozu düşürmek, 2 haftada bir karaciğer fonksiyonlarının takibi gerekir. Eş zamanlı kullandığı diğer ilaçlar gözden geçirilir, gerekirse kesilir. Normalin 5 katının üzerine çıktığında ilaç kesilir, enzim düzeylerinin normale dönmesi beklenir.
- **Hematolojik fonksiyonların bozulması:** Nadiren ağır lökopeni gibi tehlikeli yan etkiler geliştiğinde ilaç kesilmelidir.
- **Enjeksiyon yeri reaksiyonları:** Yüksek doz ve sık kullanımda daha fazla, im uygulamada daha az olmakla birlikte, enjeksiyon yerinde reaksiyonlar gelişebilmektedir. Bazı basit önlemlerle tedavinin devamı sağlanabilir. Bu reaksiyonlar çok ağır ve engellenemez olduğunda (nekroz ya da ağır lipoatrofi gibi) tedavinin değiştirilmesi gerekir.
- **Spastisite:** IFN'ler spastisiteyi artırabildiğinden, spastisitenin çok belirgin olması/artması durumunda tedavinin sürdürülmesi sorun olur. Ancak tedaviye kesmeden önce spastisiteyi arttırdığı bilinen diğer ilaçların da gözden geçirilmesi ve bu arada varsa üriner enfeksiyonun tedavi edilmesi gerekir.
- **Psikiyatrik sorunlar:** Ağır depresyonda ve intihar riski bulunan hastalarda İMT kullanımı gözden geçirilmelidir. Ancak ağır bir psikiyatrik tablo geliştiğinde, diğer nörolojik klinik bulgular eşlik etmesin, bunun bir MS atağı olma olasılığı akla gelmelidir.
- **Ağrı:** İnatçı baş ağrıları varsa, ilaca tahammülsüzlükten çok, komorbiditenin yanı sıra, hem psikiyatrik açıdan hem de yanlış tanı olasılığı açısından hasta yeniden değerlendirilmelidir. İnatçı kas

ve eklem ağrılarında da osteoporoz vb. yanı sıra spastisitenin katkısı da düşünülerek tedavinin devamı sorgulanmalıdır.

- **Alerjik reaksiyon:** GA ile nadiren akut sistemik reaksiyon gelişebilir. Çok nadiren, İMT ile erken ya da geç dönemde anafilaksiye varan reaksiyonlar gelişebilir.

- **Tanı yanılığı:** MS tanısı için altın standardında tanı koydurucu bir laboratuvar incelemesi yoktur. MS tanısı, klinik durumu daha iyi açıklayabilecek başka hastalık söz konusu olmadığı sürece geçerlidir. Bu nedenle MS hastasını izleminin her aşamasında ve İMT başarısızlığında, alternatif tanı olasılığı yeniden değerlendirilmelidir.

- **İlaç cevapsızlığı:** Bazı MS'lilerde İMT'ye çok iyi yanıt alınırken, bazılarında alınmaz. İlaça yanıt alınmadığında tedavi değiştirilir.

- **Sekonder progresif forma dönüşüm:** Bilimsel veriler ve ülkemizdeki sosyal güvenlik uygulamaları nedeniyle sekonder progresif tipe dönüşen MS'de İMT tedavisi sürdürülemez. Ancak, ataklar üzerindeki etkinlik kanıtlandığı için, atakların hala var olduğu "relapsing progresif" adıyla ayrıştırılmış olan sekonder progresif MS alt tipinde, tedavinin sürdürülmesinin bilimsel dayanağı vardır. Bu nedenle sekonder progresif tipe dönüşmüş olan hastanın klinik açıdan ilaçtan hala fayda görüp görmediği iyi değerlendirilmelidir.

- Hekim kararı olmaksızın bazı hastalar, iyileştiklerini düşündükleri, enjeksiyon yapmak istemedikleri, yan etkilerden rahatsız oldukları, tedaviden umduklarını bulamadıkları, tıbbi tedavi yerine alternatif tedavilere yöneldikleri ya da sadece sıklıkları için hekimlerine haber vermeden tedavilerine ara vermekte ya da sonlandırmaktadır. Bu durumlarda hastanın ilacı kesme nedenini öğrenmek ve tedavinin sürdürülmesi için ikna etmeye çalışmak işe yarayabilir.

Olanakların yetersizliği, sosyal güvenlik kapsamı dışında kalma gibi nedenlerle ilaç kesilmesi de çok nadir olmayan gerçeklerdendir.

Kaynaklar

1. Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and Algorithms for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2015;13(1):47-57.
2. Frohman TC, Beh SC, Kildebeck EJ et al. Neurotherapeutic Strategies in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2016 Aug ;34(3):483-523. Review.
3. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Jul;4(4):329-33.
4. Subei AM, Ontaneda D. Risk mitigation strategies for adverse reactions associated with the disease-modifying drugs in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2015;29:759-771.
5. Creeke PI, Farrell RA . Clinical testing for neutralizing antibodies to interferon- β in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(1):3-1.
6. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, et al. International Working Group for Treatment Optimization in MS. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *European Journal of Neurology* 2006;13:61-71.
7. Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clin Neurol and Neurosurg* 2006;108:333-8.

8. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL et al. Canadian MS Working Group Updated Recommendations .Can J Neurol Sci 2013 May;40(3):307-23.
9. Bermel RA, Guttman BW, Bourdette DB et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis:a 15 year follow-up study. Mult Scler 2010;18:1-9.
10. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. Neurology 2012;78(17):1315-22.
11. Ford C, Goodman AD, Johnson K. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. Mult Scler 2010;16(3)342-350.
12. Kappos L, Kuhle J, Multanen J et al. Factors influencing long term outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis:PRISMS-15. JNNP 2015;86(11):1202-7.
13. Cree B, Hartung HP . Bruce AC Multiple Sclerosis Disease Modifying Treatment – Risk Stratification and Mitigation. Syllabus 2016. The American Academy of Neurology Institute.

MULTİPL SKLEROZDA MONOKLONAL ANTİKORLAR

Dr. Emin Özcan, Dr. Nur Yüceyar

Yüksek hastalık aktivitesine sahip ve tedaviye dirençli relapsing form MS hastalarında spesifik immünolojik hedefleri ile umut verici tedavilerdir. Aktif ve dirençli olgularda atak, MRG aktivitesi ve özürüllük üzerine kanıtlanmış etkinlikleri yanı sıra progresif multifokal lökoensefalopatiye (PML) ve otoimmün hastalıklar gibi ciddi yan etkileri nedeniyle günümüzde ikinci ve üçüncü basamak tedavi basamaklarındadır.

RRMS tedavisinde Onaylanmış Monoklonal Antikorlar

Natalizumab (tysabri), alemtuzumab (lemtrada).

Onay Aşamasında ve Yeni Gelişmekte Olan Monoklonal Antikorlar

Daclizumab, anti-CD20 (rituksimab, ocrelizumab, ofatamumab), anti-lingo, rHlgM22, anti-SEMA 4D.

NATALİZUMAB (TYSABRİ)

Tanımı ve Etki Mekanizması

Natalizumab, nötrofiller dışında tüm lökositlerin yüzeylerinde bulunan integrin VLA-4 adezyon kompleksini bloke edip lökositlerin adezyonu ve aktive T hücre, B hücre ve monositlerin kan beyin bariyerini geçişini engelleyen, humanize monoklonal antikordur.

MS'te Kullanımı

Faz 3 çalışmada IV 300 mg natalizumab monoterapi olarak 4 haftada bir uygulama ile plaseboya kıyasla atak oranında %68, 3 aylık özürüllük progresyonunda %42-54, MRG aktivitesinde %83-92 azalma sağlamıştır. İki yılın üzerindeki analizde klinik ve MRG aktivitesinde olumlu etkinin sürdüğü görülmüştür. IFN-β 1a IM monoterapi ile karşılaştırıldığı çalışmada IFN-β 1a IM ile kombine tedavinin atak oranında %55, 3 aylık özürüllük progresyonunda %24 ve MRG aktivitesinde %83-89 azalma sağladığı görülmüştür. FDA ve Sağlık Bakanlığı tarafından MS hastalığında, immünomodülatuar tedavi (İMT) olarak onaylanmıştır. Çok aktif durumdaki RRMS hastalarında hızlı kontrol sağlamak amacıyla 2. basamakta kullanılır.

Doz ve Uygulama

300 mg natalizumab IV, 4 haftada bir uygulanır. İlk 3 infüzyonda 250 mg IVMP uygulaması nötralan antikor (NAb) gelişimi ve infüzyon reaksiyonlarını azaltabilir.

Natalizumab Başlama Kriterleri

- 18-60 yaş arası.
- EDSS \leq 5,5.
- En az 1 yıl klasik İMT (IFN/GA) kullanıp yarar sağlanamamış hastalarda aşağıdaki kriterlerin tamamını karşılanması durumunda.
- Tedavi altında iken son 1 yılda IVMP gerektiren en az 2 atak, 9 ve üzeri T2 lezyon, en az 1 kontrast tutan lezyon veya en az 2 yeni T2 lezyon ve EDSS'de 1 puan artışı.
- Natalizumab başlamadan önce hastanın klinik ve kan tablosunda immünsüpresif bir durumun olmaması gerekir.
- Natalizumab öncesinde IFN- β veya glatiramer asetat (GA) kullanmakta ise arınma gerekmez (ancak kan lökosit değerleri normal olmalıdır). Dimetilfumarat, fingolimod kullanıyorsa lenfositler normale dönüncüye kadar 1-2 ay, teriflunomid kullanıyorsa aktif kömür veya kolestiramin ile hızlandırılmış eliminasyon ardından, immünsüpresif kullanıyorsa 3-6 ay arınma dönemi ardından başlanması önerilir. Alemtuzumab, kaldribin ve mitoksantron gibi uzun etkili immünsüpresiflerde bu süre 1 yıla kadar uzayabilir.
- Natalizumab'ın diğer immünmodülatör ajanlarla birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Natalizumab Kullanması Mümkün Olmayan Hastalar

- Çocuk ve ergenler (<18 yaş)
- Hamile veya emzirenler (gebelik kategorisi C)
- İmmün sistem baskılanmış/fırsatçı enfeksiyon riski artmış olanlar
- Natalizumab veya içeriğindeki maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlar
- Bilinen bir malignitesi olanlar (bazal hücreli karsinoma hariç)

Yan Etkileri

- İnfüzyon reaksiyonu <%10 (baş dönmesi, bulantı, sıkıntı hissi)
- Hipersensitivite reak %2-3,8
- Anafilaktik reaksiyon %0,2-1,4 (genellikle 2. dozda)
- BA, yorgunluk, artralji, nazofaranjit
- Lenfositoz, eozinofili
- Transaminazlarda artış, hepatitis
- Minör enfeksiyonlarda artış
- Kalıcı nötralizan antikor %3,5-8,2 (6 hafta ara ile en az 2 kez pozitiflik), tedavi etkisizliği ile ilişkili olabilir
- Nötralizan antikor varlığında infüzyonla ilişkili reaksiyon daha sık

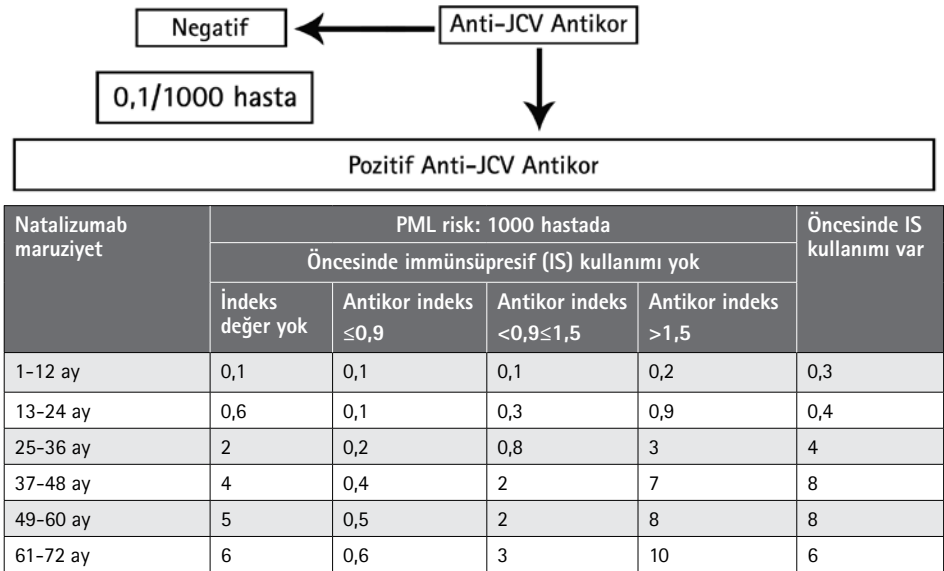
Natalizumab ve Progresif Multifokal Lökensefalopati

Natalizumabın PML yol açabilme riski mevcuttur. Ölümle ve ciddi özürlelikle sonuçlanabilen bu riskin belirleyicileri şunlardır:

- John Cunningham virüs (JCV) antikor varlığı
- Daha önceden immünsüpresif ajan kullanma
- İki yılın üstünde natalizumab kullanımı

Risk faktörlerinin sayısı arttıkça PML gelişme olasılığı artar. Bu 3 riske sahip olan hasta en yüksek riske sahiptir. Anti-JCV antikor pozitif natalizumab kullanan hasta öncesinde immünsüpresif kullanılmamışsa anti-JCV antikor yanıtı (indeks) PML riski ile ilişkilendirilir. Anti JCV indeks 0,9 altında ise risk düşük iken, 1,5 üstünde indeks 2 yılın üzerindeki tedavide PML riskini arttırıcı faktörlerdendir. Hastada JCV antikoru negatif ise maruziyet süresi ve immünsüpresif kullanımından bağımsız PML riski azdır (0,1/1000). 31 Ağustos 2016 verilerine göre PML oranı 1000'de 4,22 (%95 CI 3,91-4,55) olarak bildirilmiştir. %23 mortalite, %77 değişik derecelerde özürlü (%86 PML tanısı sırasında en az 24 ay tedavi altında).

Tablo 1. Natalizumab ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati risk analizi algoritması



Natalizumab ile İlişkili PML Tanısı

- Nörolojik belirti ve bulgular kötüleştiği ya da yenileri oluştuğunda akla PML'de gelmelidir.
- Kraniyal MRG'de parietal veya frontal loblarda büyük, bilateral asimetric multifokal T2/FLAIR hiperintens, T1 hipointens, difüzyon hiperintens multifokal, kitle etkisi olmayan, önceki

Tablo 2. Progresif multifokal lökoensefalapati ile multipl sklerozda atağının klinik açıdan ayırıcı tanısı

MS atağı	PML
<ul style="list-style-type: none"> • Akut başlar; birkaç saat/gün içinde • Klinik: Diplopi, optik nörit, miyelopati, paraparezi, duyu kusuru vb. MS için alışılmış bulgular • Genellikle stabilleşir, spontan gerileyebilir (tedavi uygulanmadan bile) 	<ul style="list-style-type: none"> • Subakut başlar; birkaç hafta içinde • Klinik: Afazi, hemiparezi, nöbet, retrokiazmal görsel defisitler, nöropsikolojik, davranışsal, bilişsel bozukluk gibi MS için sıra dışı bulgular • Progresiftir
Not: Bu uyarlanmış tablo, kesin tanı koydurmaz, ayırıcı tanı yaklaşımı içindir	

görüntülemelerde saptanmayan, klasik MS plaklarına benzemeyen lezyonlar görülür. Talamus ve bazal ganglionları tutulumu olabilir. Natalizumab ilişkili PML lezyonları noktasal veya halka tarzında kontrastlanma gösterebilir.

- Klinik ve MRG bulguları PML düşündürüyorsa BOS incelenir.
- Kesin tanı, BOS ve/veya beyin biyopsisinde JCV DNA'sının (PCR ile) saptanması ile konur.
- Negatif sonuçlar tanıyı reddettirmedeğinden, karar verilemediğinde incelemeler tekrarlanır.
- PML'nin tedavisi plazmaferezdir. 3-5 siklus plazma değişimi ile natalizumab immün sistemden uzaklaştırılır.
- PML erken tanınıp tedavi edilmezse ölümlerle sonlanabilir. İyileşmenin sekelle sonlanma olasılığı da yüksektir. PML tanısı aşamasında genç yaş, daha az özürüllük, JCV yükün azlığı, daha lokalize beyin tutulumu prognoz açısından olumlu faktörlerdir.

İmmün Rekonstrüksiyon Sendromu

Mekanizması çok iyi anlaşılammış olan bu durum, immünsüpresan kullananlarda gelişen T hücre aracılı bir santral sinir sistemi enflamasyonudur. İmmün rekonstrüksiyon sendromu (İRİS), tanı karışıklıklarına neden olabilir. MS'lilerde de PML için plazmaferez uygulandıktan birkaç gün/hafta sonra gelişebilen İRİS'de anti-enflamatuvar etki için yüksek doz kortikoterapi (IVMP 1 gr) uygulanır. Anti-enflamatuvar ve ilaç etkisini bloke etmesi öngörülerek IVIG uygulayımı önerilir.

Natalizumab Kullanımında Risk Yönetim Planı

Natalizumab Başlamadan Önce: KCFT, hemogram, akc grafi, hepatit serolojisi
HIV seroloji, TİT, idrar kültürü, serum anti-JCV antikor/indeks tarama

Natalizumab Tedavisi Altında

İlk 3 ay; ayda bir hemogram ve KCFT, sonra 6 ayda bir

PML Risk: Tedavi öncesi anti-JCV antikoruna negatif olan olgularda da 6 ayda bir anti-JCV antikoruna bakılmalıdır. Başlangıçta negatif iken izlem süresinde pozitifleşmişse muayene ve MRG tekrarları

sıklaştırılır ve tedavi süresi kısa tutulur (24 ayı geçmişse kesilmesi düşünülebilir). PML'nin tedavi kesilmesi ardından ilk 6 ayda gelişebileceğini de unutmamak gerekir. PML riski yüksek hastalarda 8 haftada bir infüzyon tercih edilebilir.

- 6. ve 12. ayda ve sonrasında yıllık nötralizan antikor tayini,
- PML semptom ve bulguları açısından sıkı gözlem, JCV antikor (+) ise 6 aylık MRG takibi,
- PML şüphesi varsa: Kraniyal MRG ve BOS'de JCV DNA analizi,

Natalizumab Kesilmesi Ardından

Natalizumabın son dozu ardından 12 haftaya kadar farmakokinetik etkileri devam eder. Eliminasyonu 3 aylık arınma ardından veya 3-5 siklus plazma değişimi ardından gerçekleşir. Tedavi bırakılması ardından fingolimod, dimetil fumarate, teriflunamide planlanıyorsa 2-3 ay beklenmelidir. IFN veya GA tıyabri ardından arınma olmadan başlanabilir. Tıyabri kesilmesi ardından hastalık aktivitesinin 12-16 hafta sonra tıyabri öncesi aktiviteye dönebileceği bilinmelidir. Bu dönemde yüksek doz kortikoterapi ile köprü tedavi önerilebilir.

ALEMTUZUMAB (LEMTRADA)

Tanımı ve Etki Mekanizması

Alemtuzumab T ve B lenfositler üzerinde yoğun olarak bulunan CD52 proteinini seçici olarak hedef alan humanize bir monoklonal antikordur.

Antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksosite kompleman bağımlı sitotoksosite ve apoptoz yoluyla lenfositlerin seçici yok edilmesi gerçekleşir. Uygulanma ardından 1 ay sonra en düşük T ve B lenfosit düzeyine ulaşır, 3-8 ay sonra B lenfosit, 1 yıl sonra T lenfosit eski düzeyine ulaşır. IV alemtuzumab ile yaygın ve kalıcı lenfosit depleasyonu ardından B hücre ve sonunda T hücrelerinde yeniden çoğalma meydana gelir. İmmün hücre dengesinde daha az otoreaktif fenotip lehine kayma meydana gelir. B lenfositlerinde yeniden çoğalma immün aracılı yan etkilerin temelini oluşturduğu düşünülmür. Doğal immünite hücreleri üzerinde geçici minimal etkisi vardır.

MS'te Kullanımı

Hematolojik malignite, kemik iliği rejeksiyonlarında ve MS'te onaylıdır. Avrupa'da klinik ve radyolojik olarak aktif hastalığı olduğu gösterilen RRMS'li erişkin hastalarda, ABD'de ise iki veya daha fazla hastalık modifiye edici ilaçları kullanmış ancak yeterli yanıt alınamamış hastalarda endikedir. Türkiye'de 1. basamak tedaviye yanıtız yüksek hastalık aktiviteli RRMS'de 2. basamak tedavide ruhsat onaylanma sürecindedir.

Doz ve Uygulama

Bir yıl arayla iki kür şeklinde uygulanır. Birinci yıl 5 gün ard arda ve 12 ay sonra 3 gün ard arda en az 4 saat içinde 12 mg IV infüzyon şeklinde uygulanır. Hastalık aktivitesine göre, riski ve yarar dengesi gözetilerek 2. sikludan 12 ay sonra doz tekrarlanabilir.

Hastalık aktivitesi yüksek naif ve tedavi altındaki RRMS hastalarında IFN- β 1a'ya karşı etkinliği gösterilmiştir. Faz 3 çalışmalarından ilkinde; tedavi almamış son 2 yıl içinde klinik ve radyolojik aktif EDSS 3 ve altındaki hastalar, diğer faz 3 çalışmada IFN ve GA altında radyolojik ve klinik aktivite gösteren EDSS 5 ve altındaki hastalar çalışmaya alınmıştır. IFN- β 1a SC ile karşılaştırıldığında 2. yılda atak oranında anlamlı azalma (sırasıyla %55 ve 49) sağlanmıştır. Faz 2 çalışmasında ve faz 3 (CARE-MS II) çalışmasında IFN- β 1a SC ile karşılaştırıldığında 6 ay devam eden özürülük birikimi %42 anlamlı azalma görülmüştür. Alemtuzumab kullanan grupta MRG aktivitesinde de anlamlı azalma sağlanmıştır. CARE-MS II 5 yıllık uzun dönem verileri, alemtuzumab ile yüksek oranda hastada, hastalık aktivitesinin (radyolojik ve klinik) görülmediğini göstermiştir.

Yan Etkileri

- Enfeksiyon riskinde (herpetik, respiratuvar, üriner) hafif ve orta derecede artış
- Erken otoimmün hastalık (12-36 ay sonra) (%16-18 otoimmün tiroid hst, %0,8-1 İTP, %0,3 otoimmün nefropati)
- Faz 3 çalışmalarda %90 infüzyon sonrası reaksiyon
- Tedaviye bağlı ölüm, PML şimdiye kadar bildirilmemiştir

Alemtuzumab Kullanımında Risk Yönetim Planı

Alemtuzumab Tedavisi Öncesi Yapılması Gereken Tetkikler

Tam kan sayımı, serum kreatinin, rutin idrar, TFT, latent ve aktif TBC tarama, VZV antikor titresini (gerekirse aşılama ve tedaviyi 1-2 ay erteleme)

Yıllık HPV - cinsel aktifse

HBV HCV seroloji (yüksek riskli grupta)

Alemtuzumab Tedavisi Altında

Her kür öncesi ilk 3 gün MP 1000 mg/gün, anti-histaminik anti-piretik

Oral anti-herpetik ajan (infüzyon 1. günü başlayıp en az 1 ay veya devamlı)

Serum kreatin, rutin idrar (aylık bakı)

TFT 3 ayda bir, son infüzyondan 48 aya kadar

Enfeksiyon ve otoimmün hastalık konusunda uyarma

Yıllık dermatolojik bakı

DACLİZUMAB

Tanımı ve Etki Mekanizması

T hücreleri üzerine etkili bir humanize monoklonal antikordur. IL-2 reseptörünün alfa alt ünitesine (CD25) bağlanarak aktive olmuş T hücrelerinin etkinliğini azaltarak etkisini gösterir. Daclizumabın

erken antijen spesifik T hücre aktivasyonunu engelleyerek ve immünregülatör CD56^{bright} naturel killer hücre artışına yol açarak etkinliğini gerçekleştirdiği düşünülmektedir.

MS'te Kullanımı

RRMS'de yapılan faz 3 çalışmasında 150 veya 300 mg 4 haftada bir subkutan uygulama ile plaseboya kıyasla atak oranında %50-54 azalma ve ataksız kalmada anlamlı azalma sağlanmıştır. Klinik ve radyolojik anlamlı etki uzatma çalışmasında devamlılık göstermiştir. Geniş ölçekli faz 3 çalışmasında 4 haftada bir subkutan 150 mg daclizumab alan hastalar ile intramasküler IFN-β 1a kullanan hastalar karşılaştırılmış ve yıllık atak sıklığında IFN'ye kıyasla %45 azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada IFN-β 1a IM'ye kıyasla yeni kontrast tutan lezyonda %65 anlamlı azalma gözlenmesine karşın 3 aylık özürülük progresyonunda anlamlı bir farklılık elde edilememiştir. Aynı çalışmanın uzatılmış fazının aralık 2016'da tamamlanması beklenmektedir. RRMS de onaylı kullanımı FDA başvuru aşamasındadır.

Yan Etkileri

- Ciddi yan etki oranı %6-8 oranında
- Ciddi sistemik enfeksiyonlar %3
- Ciddi deri bulguları: %1 egzema, pityriasis rubra pilaris ve ürtiker
- KCFT yüksekliği (5 kattan fazla yükseklik) %28-36 (aylık KCFT izlemine gerektirebilir)
- Otoimmün hepatit ve sekonder otoimmün olaylar
- Çalışmalarda tedaviye bağlı ölüm veya malignite şimdiye kadar bildirilmemiştir.

ANTİ-CD20 MONOKLONAL ANTİKORLAR

(Ritüksimab, Ocrelizumab, Ofatumümab)

CD20 molekülü farklı epitoplarını bağlanarak etki gösterirler.

Komplemana bağlı sitotoksosite, antikora bağlı sitotoksosite ve apoptoz yoluyla dolaşan B hücre sayısında azalma sağlarlar.

RİTUKSİMAB

Tanımı ve Etki Mekanizması

B hücreleri üzerine etkili kimerik bir monoklonal antikordur. B hücreleri üzerinde bulunan CD20 molekülüne karşı reaksiyon göstererek etkisini oluşturur ve B hücrelerinin hem periferal kanda hem beyin omurilik sıvısında selektif olarak miktarını azaltır. Ayrıca çalışmalarda Th17 yanıtını inhibe ederek enflamasyonu baskıladığı gösterilmiştir. İlk olarak romatolojik ve hematolojik hastalıklarda kullanılmış, son yıllarda MS ve nöromiyelitis optikada da monoterapi olarak denenmektedir. Henüz RRMS ve NMO'da resmi onayı bulunmamaktadır.

MS'te Kullanımı

Ritüksimab kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Geniş bir faz 3 çalışma verisi bulunmamakla beraber, bir faz 2 çalışmada, 1 gr ritüksimab 4, 2 hafta ara ile, 6 ayda tekrarlanacak şekilde uygulanması ile RRMS hastalarında, hem gadolinyum tutan lezyonlarda, hem de klinik relapslarda kısa süreli izlemde azalma gözleendiği, bir diğer faz 3 çalışmada ise PPMS'te, yalnızca genç hasta grubunda ve MRG aktivitesi yüksek hastalarda progresyonu geciktirmede ve MRG aktivitesinde etkinlik gösterebileceği bildirilmiştir. İnfüzyon reaksiyonlarını önlemek için IV uygulanımı öncesinde 250 mg IVMP (intravenöz metilprednizolon), asetaminofen, difenhidramin uygulanımı önerilir. Uygulanım sonrasında aylık lenfosit sayımı yapılmalıdır. %24 oranında gelişebilen anti-kimerik nötralizan antikörlerin klinik anlam taşımadığı düşünülmektedir.

Yan Etkileri

- İnfüzyon ile ilişkili reaksiyonlar
- Nazofarenjit, sinüzit
- Üriner sistem enfeksiyonları
- Plaseboya oranla ciddi enfeksiyon riski yüksek değildir (<%1,0; %4,5)
- PML hematolojik malignite hastalarında bildirilmiştir
- MS hastalarında şimdiye kadar PML bildirilmemiştir

OCRELIZUMAB

Tanımı ve Etki Mekanizması

Ocrelizumab rekombinant olarak elde edilmiş humanize bir monoklonal antikördür. Kimerik ritüksimab gibi etkisini, B hücrelerin yüzeyindeki CD20 molekülü ile etkileşime geçerek gerçekleştirir. Ancak ritüksimabda olduğu gibi anti-kimerik nötralizan antikor oluşumu görülmez. Daha az im infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar daha azdır. Ocrelizumab, B hücrelerinin CD20 molekülüne bağlanarak apoptozuna dolayısıyla dolaşımdaki B hücrelerin azalmasına yol açarak MS'teki faydalı etkilerini gerçekleştirir.

MS'te Kullanımı

Ocrelizumab ile ilgili ilk umut vaat eden çalışma 2011 yılında yayınlanmıştır. Bu faz 2 çalışmada 2 hafta ara ile verilen 300 mg intravenöz ocrelizumab tedavisinin plaseboya kıyasla yıllık atak sıklığında %80 azalmaya yol açtığı tespit edilmiştir. Daha sonra yapılan 2 faz 3 çalışma RRMS'te atak sıklığını ve MRG aktivitesini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu çalışmaların her ikisine de yaklaşık 800 RRMS hastası dahil edilmiş, haftada 3 kez 44 mikrogram subkutan uygulanan IFN-β 1a ile karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre 24 haftada bir verilen 600 mg ocrelizumab, IFN-β 1a'ya kıyasla yıllık atak sıklığını iki çalışmada sırasıyla %46 ve 47 oranlarında azaltmıştır. Yine aynı çalışmanın sonuçları yeni kontrast tutan lezyon sayısında ve yeni gelişen T2 hiperintens lezyon sayısında INF'ye kıyasla yüksek oranlarda azalma kaydedildiğini göstermiştir. Ocrelizumab, PPMS'te progresyon üzerine

olumlu etkinliği gösterilmiş ilk tedavidir. 732 PPMS hastasının dahil edildiği ve ocrelizumabın plasebo ile karşılaştırıldığı faz 3 çalışmada 12 haftalık doğrulanmış özürüllükte plaseboya kıyasla %24 risk azalması kaydedilmiştir. 2016'nın ilk yarısında ocrelizumab, FDA tarafından öncelikli değerlendirilecek ilaçlar kategorisine alınmıştır.

Yan Etkileri

- İnfüzyon reaksiyonları
- Enfeksiyonlar (üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit ve üriner sistem enfeksiyonları)
- Ciddi sistemik ve fırsatçı enfeksiyonlar
- PML şimdiye kadar bildirilmemiştir

OFATUMUMAB

Ofatumumab saf insan monoklonal antikorudur olup rituksimab ve ocrelizumaba oranla daha az potansiyel yan etki profiline sahip olması beklenir. B hücrelerindeki CD20 molekülünün rituksimab ve ocrelizumabdan farklı bir bölgesine bağlanır ve hızlı bir B hücre yıkımına yol açar. Otuz sekiz RRMS hastasının dahil edildiği faz 2 çalışmada 2 hafta ara ile 2 farklı dozlarda IV infüzyon 24 haftalık izlem sonucunda plaseboya kıyasla aktif lezyon sayısında %99 azalma kaydedilmiştir.

En sık görülen yan etkiler arasında deri reaksiyonları (raş, eritem), viral enfeksiyonlar, boğaz irritasyonu ve infüzyon reaksiyonları sayılabilir. Faz 3 çalışmasının 2016 ikinci yarısında başlaması planlanmaktadır.

Kaynaklar

1. Global Natalizumab Safety Update, EMA Tysabri PML Update, 29 Sep 2016, Biogen Idec.
2. Frohman TC, Beh SC, Kildebeck EJ et al. Neurotherapeutic Strategies in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2016 Aug ;34(3):483-523.
3. Subei AM, Ontaneda D. Risk mitigation strategies for adverse reactions associated with the disease-modifying drugs in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2015;29:759-771.
4. Kappos L, Bates D, Edan G et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011 Aug;10(8):745-58.
5. Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler*. 2012 Feb;18(2):143-52
6. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 354: 899-910, 2006.
7. Fox RJ, Cree BA, De Seze J et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014 ;82(17):1491-8.
8. Zhovtis-Ryerson L, Frohman TC, Foley J et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 Aug; 87(8):885-9.
9. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1819-28

10. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829-39.
11. CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs interferon beta 1-a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1786-801
12. Cree B, Hartung HP, Bruce AC. Multiple Sclerosis Disease Modifying Treatment – Risk Stratification and Mitigation. Syllabus 2016. The American Academy of Neurology Institute
13. Fox E, Mechanisms of action of therapeutic modalities in MS. Syllabus 2016. The American Academy of Neurology Institute
14. Wiendl H, Gross CC. Modulation of IL-2R α with daclizumab for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013 Jul;9(7):394-404. doi: 10.1038/nrneurol.2013.95. Epub 2013 Jun 4.
15. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K, et al. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1418-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501481.
16. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 Feb 14;358(7):676-88. doi: 10.1056/NEJMoa0706383.
17. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):460-71. doi: 10.1002/ana.21867.
18. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov 19;378(9805):1779-87. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31.
19. Hauser SL, Comi GC, Hartung HP, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis—results of the phase III double-blind, interferon beta-1a controlled OPERA I and II studies. Presented at: 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 9, 2015; Barcelona, Spain
20. Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis—results of the phase III double-blind, placebo controlled ORATORIO Study. Presented at: 31st Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis; October 10, 2015; Barcelona, Spain
21. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014;82(7):573-581
22. Menge T, Dubey D, Warnke C et al. Ocrelizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2016 Oct;16(10):1131-9.

İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİ ÇALIŞMA GRUBU “DUCHENNE TİPİ KAS DİSTROFİSİ DIŞI İMMÜN TEDAVİLER”

Dr. Ayşe Altıntaş, Dr. Demet Yandım Kuşcu, Dr. Gülşen Akman Demir, Dr. Uğur Uygunoğlu,
Dr. Şeyda Figül Gökçe

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) tedavisinde son gelişmelerle özellikle ataklarla giden MS'lilerde interferon (IFN) beta, glatiramer asetat, natalizumab, fingolimod, teriflunomid ve demetilfumarat vs. gibi ilaçlar yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ne var ki hastaların tümünde bu tedavilerle beklenen yanıt alınamamakta, veya hastaların bir kısmı progresif forma dönüşmektedir. Bazı hastalar ise hastalık başlangıcından itibaren çok agresif veya progresif seyretmektedirler. Bu durumda hastalığın ilerlemiş dönemlerinde veya ilk basamak tedavilere yanıtız olan hastalarda başvurulabilecek farklı tedavi seçeneklerine ihtiyacımız olmaktadır. Bu bölümde bu seçenekler konusunda pratik bilgiler aktarılacaktır.

SİKLOFOSFAMİD

Tanımı ve Etki Mekanizması

DNA'ya bağlanarak mitoz ve hücre replikasyonunu engelleyen nitrojen mustard türevi alkilleyici bir immünsüpresiftir.

Gıda ve İlaç Dairesi tarafından lenfomalar, lösemiler, multipl miyelom, meme kanseri, over adenokarsinom, retinoblastom, nöroblastom, mikozis fungoides, çocuklarda minimal değişimli nefritik sendromda tedavisi onaylanmıştır.

Nörolojide kullanımı: MS, nöromiyelitis optika, primer santral sinir sistemi vaskülit, polimiyozit veya enflamatuvar nöropatiler, paraneoplastik sendromlar.

Diğer kullanılan hastalıklar: İmmün aracılıklı hastalıklar (Wegener's granüloomatosis, poliarteritis nodosa, renal hastalıklar (lupus nefriti), idiyopatik nefrotik sendrom, ciddi sistemik başlangıçlı juvenil romatoid artrit), kollajen vasküler hastalıklarla ilişkili interstisyel akciğer hastalığı.

Jenerik isimler: Endoksan, sitoksan, neosar, procytox ve revimmune, siklofosfamid (CTX) MS'de ilk kez 1966'dan beri kullanılmaktadır.

Genel bir immünsüpresiftir-hem hücresel hem humoral immün sistemi etkiler.

MS'deki etki mekanizması

- İnterlökin (IL) 12 ve IFN- γ tip cevapları baskılar.
- IL-4, IL-10, transforme edici büyüme faktörü- β gibi enflamatuvar mediyatörleri potansiyelize eder.
- Kan beyin bariyerini geçmez.

MS'de Kullanımı

Etkinlik ve güvenilirliği kanıtlanmış birçok hastalık modifiye edici ilacın kullanılmaya başlanması ve bazı ilaçların öncesinde kullanılan CTX gibi immünsüpresif ilaçların progresif multifokal ensefalopati riskini artırması nedeniyle CTX kullanımı azalmıştır.

MS'te etkinliği konusunda yeterli kanıt düzeyinde kontrollü-geniş çalışmalar yoktur.

Hangi Olgularda Etkili Olabilir?

- Hızla kötüleşen ve tedaviye dirençli ataklarla seyreden MS.
- 12-24 ay kullanımı sonrasında immünmodülatör tedavi ile devam edilebilir.
- Sekonder progresif faza geçişin erken döneminde.

Hangi Olgularda Etkisiz?

- Primer progresif MS,
- Geç dönem sekonder progresif MS.

Tedavi cevabını olumlu yönde etkileyebilecek faktörler;

- Genç yaş,
- Hızlı progresif seyir,
- Birinci basamak tedavilere (IMT) rağmen, son bir yılda atakların devam etmesi,
- MR'da Gd-tutan lezyonların varlığı.

Uygulama Şekli

Merkezlere göre değişen farklı tedavi protokol seçenekleri mevcuttur.

Uzun dönem kullanımının mesane kanseri riskini artırması nedeniyle MS'de oral CTX tedavisi kullanılmaz.

IV pulse CTX, IFN- β veya glatiramer asetat ile kombine olarak verilebilir.

Tedavi Öncesi Yapılması Gerekenler

- Hemogram,
- PA-AC grafisi,
- Üriner sistem ultrasonografisi ve postmiksiyonel volüm ölçümü,
- Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri,
- Doğurganlık dönemindeki kadınlar için gebelik testi,

- Herhangi bir enfeksiyon kaynağının olmadığına tespit edilmesi,
- CTX tedavisi öncesi lökosit sayısı $>4000/\text{mm}^3$, nötrofil $>2000/\text{mm}^3$, trombosit $>150,000/\text{mm}^3$ olmalıdır.

Uygulanan Protokoller

- a) IV indüksiyon tedavisi: 600 mg/m^2 CTX 1., 2., 4., 6., 8. günlerde ve 8 gün pulse metilprednizolon
- b) İndüksiyon tedavisi olarak 5 gün IVMP (1 gr/gün) ve steroid tedavisinin son günü tek doz şeklinde CTX 800 mg/m^2 verilir. Sonrası aylık 1 gr IVMP ve lökosit sayısını 1500-2000 düzeyinde tutacak şekilde CTX dozu uygulanır. Lökosit sayımı tedavi periyodlarını takiben 14.-15. gün bakılmalıdır. Tek uygulamada maksimum doz 1600 mg/m^2 geçmemelidir.

Tedavi uygulamaları ilk yıl 4 haftada bir, 2. yıl 6 haftada bir ve 3. yıl 2 ayda bir gerçekleştirilir

- c) Sabit dozda CTX: İlk 12-24 ay, 4-8 haftada 1, $800-1000 \text{ mg/m}^2 \pm \text{IVMP}$.

İlacın sabah saatlerinde verilmesi tercih edilmeli ve mesanenin sık aralıklarla boşaltılması önerilmektedir. Postmiksyonel rezidü $>100 \text{ cc}$ olan hastalar, mesane toksisitesini azaltmak için ilacı aldığı gün ve ertesi gün intermitan veya kalıcı kateterize edilmelidir.

Tedavi Sonrası Takip

- Ayda 1 hemogram,
- Lökosit ve trombosit sayısı ilk 1-2 haftada en alt düzeye iner,
- 20 günden sonra kan sayımının normale dönmesi beklenir,
- Ayda 1 idrar tahlili-ıdrar kültürü,
- Tedavi öncesi ve sonrasında postmiksyonel rezidü bakılması,
- Elektrokardiyografi (EKG),
- PA-AC grafisi,
- Tedavi öncesi ve tamamlandıktan sonra sperm analizi.

Yan Etkiler

- Bulantı/kusma (%40),
- Alopesi (%13),
- İnfertilite,
- Amenore,
- Enfeksiyonlar,
- Hemorajik sistit-CTX metaboliti akroleinin mukoz membranı irritasyonuna bağlı oluşur. Doz ile ilişkilidir. MS'de %4,5 oranında gözlenirken, yüksek doz CTX'in kullanıldığı kemik transplantasyonu hastalarda bu oran %40'a kadar çıkar. Sıvı alımının artırılması ve mesna kullanımı ile risk azaltılabilir.
- Mesane kanseri-kateter kullanan ve kümülatif dozu yüksek olan (80-100 g) hastalarda risk daha fazladır,

- Malignite riski, lösemi,
- Kardiyotoksisite,
- Pulmoner toksisite,
- Venö-öölzif karaciğer hastalığı,
- Teratojenite,
- Hiponatremi,
- Fatigue (%10).

*Yaş ve kümülatif dozun fazlalığı yan etkilerin artmasında en önemli faktördür.

Tedavi sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar;

- Tedavi öncesinde 100 cc medifleks izotonik içine 1 amp ulcran, 1 amp dekort koyularak, 15 dakika içinde gönderilir.
- Zofran amp bolus tarzında yapılır.
- CTX 0,8 mg/m² 500 cc izotonik veya %5 dekstroz içinde ışıktan koruyarak 1 saat içinde IV infüzyonla verilir.
- Mesna (üromiteksan) 400 mg (1 amp) 100 cc medifleks izotonik içinde 15-20 dakikada gidecek şekilde uygulanır.
- Tedavi uygulama gününde ve takip eden 24 saatte günde 3 litre su içilmesi önerilir.
- Sitolojide anormallik saptanması durumunda, 3 yıl süreyle yıllık sistoskopi yapılmalıdır.
- Yaşam boyu maksimum doz 80-100 gramı aşmamalıdır.
- Kontraseptif önlemlerin alınması önerilir.

Kontrendikasyonlar

1. Hipersensitivite,
2. Üriner obstrüksiyon.

Çalışma grubu önerisi:

CTX tedavisi mutlaka onkoloji ile işbirliği yapılarak uygulanmalıdır.

METOTREKSAT

Tanımı ve Etki Mekanizması

- Folat analogu, dihidro folat redüktaz inhibitörüdür.
- Non-spesifik immün-süpresif bir ilaç olup, romatolojik hastalıklarda yaygın kullanımı mevcuttur.
- Pürin ve timidilat biyosentezini inhibe eder.
- Nükleik asit sentezinin psödo-irreversible inhibisyonu.
- Süpresör T hücre fonksiyonlarını artırır.
- Sitotoksik T hücreleri üzerine olan etkisi ile IFN ve HLA-2 DR ekspresyonunu azaltır.

MS'te Kullanımı

- MS'te bu ilaçla ilgili meta analiz yok. Etkinliğine dair kanıtlar oldukça sınırlıdır. Relapsing remitting multipl sklerozda (RRMS) plasebo ve IFN- β 1'ya göre herhangi bir üstünlük gözlenmemiştir.
- Atak sayısı ve EDSS üzerinde minimal olumlu etkisini bildiren az sayıda çalışma mevcuttur. Dizabilite üzerine belirgin etkisi olmasa da özellikle üst ekstremitte fonksiyonlarında kısmi düzelme gözlemlendiği bildirilmiştir.
- Komorbid psoriasisli olgularda ek tedavi olarak seçilebilir.
- Etkinliğine dair yeterli kanıt olmamasına rağmen, MTX'in progresif seyirli MS'lilerde hastalık sürecini olumlu yönde etkileyebilme olasılığı vardır. (Cochrane 2004)

Uygulama Şekli

7,5 ile 15 mg/hafta po dozunda önerilmektedir.

Oral 1 mg/gün folik asit etkinliği değiştirmeden toksisiteyi azaltır.

Yan Etkiler

- MS'lilerde güvenlik ve tolerabilitesine ait yeterli veri yok,
- Üst solunum yolu enfeksiyonu,
- Üriner enfeksiyon,
- Renal disfonksiyon,
- Bulantı, baş ağrısı,
- Miyalji,
- Over ca (bir olguda),
- Hepatik fibrozis ve pulmoner fibrozis,
- Kemik iliği süpresyonu.

Unutulmaması Gereken Noktalar

Metotreksatin, nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanımı esnasında, fatal gastrointestinal sistem toksisitesi gelişebileceği; diyare, ülseratif stomatit gibi tablolar gözlemlendiğinde, metotreksata ara verilmesi gerektiği, gözden kaçarsa hemorajik enterit ya da intestinal perforasyon gibi fatal tablolarla karşılaşılabilir.

İNTRAVENÖZ İMMÜNOGLOBULİN

Tanımı ve Etki Mekanizması

İntravenöz immüno globulinler (IVIG), immünolojik kökenli nörolojik hastalıklarda yaygın ve etkin olarak kullanılmaktadır. Ancak MS tedavisindeki kullanımı çok net değildir.

IVIG'in olası etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir.

- Kompleman inhibisyonu
- B hücrelerinin inhibisyonu
- Migrasyonun inhibe edilmesi
- Otoantikorların nötralizasyonu ve üretiminin engellenmesi.
- T hücrelerinin modülasyonu
- Sitokinlerin modülasyonu
- Makrofajlar üzerine etkisi

MS'te Kullanımı

- IVIG tedavisinin RRMS tedavisinde atak sıklığı ve özürüllük üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmekle beraber son dönemdeki çalışmalarda anlamlı bir etki gösterilememiştir. Çalışmaların meta-analizinde yıllık atak hızında IVIG tedavisi plasebodan farklı bulunmamıştır.
- IVIG bir alternatif olmakla beraber, ilk seçilecek ajan olarak değerlendirilmemelidir. Diğer ajanları tolere edemeyen veya enjeksiyon almaktan kaçınan, komplikasyonların gözleendiği hastalarda bir tedavi seçeneği olarak akla gelebilir.
- Sekonder progresif MS'de IVIG tedavisinin faydası gösterilememiştir ve önerilmemektedir.
- Sık atağı olan RRMS hastalarında IVIG, bazı merkezlerce hamilelik boyunca ve postpartum dönemde atakların azaltılmasında bir alternatif olarak uygulanmakla beraber bu konuda da net kanıtlar yoktur.
- MS ataklarının tedavisinde IVIG kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.
- MS çalışma grubu MS'de IVIG tedavisinin atakları azaltmada etkinliğini gösteren yeterli kanıt olmadığı ve ilk basamak tedaviler arasında bulunmadığı görülmüştür.

Uygulama Şekli

0,4 gr/kg/gün, 5 gün süreyle (toplamda 2 g/kg, 2-5 gün içinde) ve gerek olursa aylık idame tedavisi şeklinde verilebilir.

Yan Etkiler

IVIG tedavisi genellikle iyi tolere edilmektedir.

- Glikozüri, nötropeni, sedimentasyon hızında artma, üşüme, baş ağrısı, ateş, hipotansiyon, yüzde kızarma, deri reaksiyonları ve yürüme bozukluğu gibi hafif yan etkiler gözlelenebilmektedir.
- Ayrıca arteriyel veya venöz trombo-embolik olaylar bildirilmiştir.
- Özellikle kalp veya böbrek yetmezliği olan veya yatağa bağımlı olan hastalarda komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.
- IVIG tedavisi sırasında çok nadir olmakla beraber IgA eksikliğine bağılı anaflaktik reaksiyonlar gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

AZATIOPRİN

Tanımı ve Etki Mekanizması

- Pürin antagonisti olan geniş spektrumlu immünsüpresif bir ilaçtır.
- Emildikten sonra hızlıca 6-merkaptopürine ve sonra da aktif metaboliti olan 6-tioguanine çevrilir.

- DNA replikasyonunu inhibe ederek, immün yanıtı oluşturan hücrelerin proliferasyonunu azalttığı düşünülmektedir.

MS'te Kullanımı

RR ve SP MS'te atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Bir meta-analizde RRMS hastalarında IFN-β'ya göre yıllık atak hızını azaltmada daha etkin bulunmuştur. Özürlülük üzerine etkinliği tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda EDSS üzerinde de olumlu etkileri gözlenmiştir.

Uygulama Şekli

- Başlangıç dozu: 1 mg/kg/gün yada 50 mg/gün, ardından 4 haftada bir 1 mg/kg ya da 50 mg/g artırılarak 150 mg/g doza erişilir.
 - Tedavi dozu genellikle 2,5-3 mg/kg dozunda, bazal lökosit sayısını %50 azaltacak şekilde veya lökositleri 3000-5000/mm³ civarında tutacak şekilde uygulanmaktadır.
 - Tedavi başladıktan sonra ilk 3-6 ay, ayda bir kez tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.
 - Lökosit sayısı 2000'in altına düşerse kesilmelidir.
- Etkinliğin görülmesi 2-12 ay (genellikle 6. aydan sonra) arasındadır.

Yan Etkileri

- GIS yan etkileri (diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı),
- Hepatotoksisite,
- Hematolojik yan etkiler (pansitopeni, lökopeni, trombositopeni, makrositer anemi, granülositopeni),
- Enfeksiyon (pnömoni, üriner enfeksiyon vs.)
- Deri döküntüsü.

*Azatioprin ile malignite arasındaki ilişki net olmamakla beraber kullanım süresinin artması (özellikle 10 yılı aşkın kronik kullanımlarda) ve kümülatif dozun artmasıyla beraber bu riskin arttığı yönünde yayınlar vardır.

*Enzim ekliğinde kemik iliği depresyonu ve ciddi intolerans oluşabileceği akılda tutulmalı ve erken dönemde hasta daha sık kontrol edilmesi. Azatioprinin, IFN-β1a ve prednisolon ile yapılan kombine tedavilerde, T2 lezyon yükünde kombine tedavi lehine düzelleme gözlenmiştir.

MİTOKSANTRON

Tanımı ve Etki Mekanizması

- Anti-neoplastik ilaç olarak 1970'lerde geliştirilmiştir.
- Hem immünsüpresif, hem de immünmodülatuar etkilidir.
- DNA sarmallarını kırarak ve DNA tamirini inhibe ederek fonksiyon görür.
- Prolifere olan B ve T lenfositler ile makrofajlar üzerine immünsüpresif etkilidir.
- IFN-gama, TNF-alfa ve IL-2 sekresyonunu azaltarak immünomodülatuar etkisini oluşturur.

- B lenfosit ve monositlerin apoptozu (doza bağlı etki?).

MS'te Kullanımı

Daha önceleri diğer immünmodülatuar tedavilere yanıt alınamayan, hızlı kötüleşen ve progresif faza geçiş sürecindeki olgularda ikinci basamak tedavi olarak önerilmekle olan MTX, son dönem verileri ışığında, özellikle lösemi ve kardiyak toksisite gibi ağır yan etkiler göz önüne alındığında ve son dönemde daha etkin ve daha güvenli yeni ilaçların piyasaya çıkmasıyla beraber MS tedavisinde indüksiyon veya tedavi değişikliğinde ön planda önerilmemektedir. Primer progresif olgularda kullanımına yönelik bir öneri yoktur.

Uygulama Şekli

Tedaviye başlamadan önce WBC >4000, nötrofil >2000/mm³, trombosit >150000/mm³ olmalıdır. Toplam doz 120-140 mg/m²'yi aşmayacak şekilde, her uygulamada 12 mg/m² dozunda tedavi yürütülür. Doz sıklığı farklı protokollere göre değişebilmektedir. Etkinliğin görülmesi 1-2 ay ile en geç 6-12 ay arasında değişmektedir.

Tedavi öncesi yapılması gerekenler;

- Hemogram,
- EKG ve ekokardiyografi (EKO) ile beraber kardiyolojik muayene,
- AC grafisi,
- Böbrek ve KC fonksiyon testleri,
- Doğurganlık dönemindeki kadınlar için gebelik testi,
- Herhangi bir enfeksiyon kaynağının olmadığını tespit edilmesidir.

- İlaç ışıktan korunacak şekilde 30 dakikada 100 cc izotonik ile sulandırılarak 12 mg/m² dozunda [bir dozda maksimum 20 mg (1 amp)] olacak şekilde verilir.
- Bulantı yan etkisi nedeniyle ilaçtan 30 dk önce ondansetron (zofran) 8 mg 100 cc izotonik veya %5 Dx içinde 15 dakikada iv [veya 1 saat önce 8 mg (0,15 mg/kg) po] verilebilir eğer bulantı yan etkisi devam ederse 8 saat sonra aynı doz ve gereğinde takip eden günlerde 3x8 mg po verilebilir.
- İlk 3 ay, ayda bir, sonrasında 18 ay boyunca 3-4 ayda bir veya 3 ayda bir periyodik olarak.
- Toplam doz 120-140 mg/m²'yi aşmayacak şekilde verimelidir.

Mitoksantron tedavisi verilmişinden 24 saat içinde idrara mavi-yeşil renk verebileceği ve skleraların mavimsi bir renk alabileceği konusunda hastalar bilgilendirilmiştir.

Tedavi bitiminden itibaren en az 6 ay süreyle hamile kalınması sakıncalıdır.

Yan Etkiler

Kardiyak toksisite; kümülatif doza bağımlı.

Akut lösemi;

- Bulantı, kusma,
- Alopesi,
- Menstrüel düzensizlikler, amenore, fertilité üzerine olumsuz etki,
- Karaciğer toksisitesi,
- Enfeksiyonlar (üst solunum yolu ve üriner enfeksiyonlar),
- Allerjik reaksiyonlar.

*Tedavi sırasında kan değerleri takip edilmelidir. Lökosit sayısındaki düşme tedavi sonrası 10. günde en belirgin olup, çoğunlukla 21. günde normale dönmektedir. Trombosit sayısı 150.000/mm³ün üzerinde tutulmalıdır.

**Tedaviye başlamadan önce ve sonrasında kardiyak fonksiyonlar incelenmelidir. Her tedavi uygulaması öncesinde inceleme tekrarlanmalı ve öncekilerle karşılaştırılmalıdır.

EF değerleri ≤%50 olursa ilaç kesilmelidir.

Tedavi sonlandırdıktan sonra EKG ve EKO (minimum yılda 1) uygun aralıklarla tekrarlanmalıdır

***Tedavi ile ilişkili akut lösemi riskinin kümülatif doz 60 mg/m² üstünde arttığı bildirilmektedir. Tedavi bitiminden sonra ilerleyen yıllarda da lösemi gelişebileceğinden hastalar bu açıdan izlenmelidir.

MİKOFENOLAT MOFETİL

Tanımı ve Etki Mekanizması

Mikofenolat mofetil (MMF), inozin-5-monofosfat dehidrojenaz enziminin güçlü bir inhibitörüdür. Guanozin sentezini önleyerek T ve B lenfosit proliferasyonunu durdurur. Organ transplantasyonunda doku reddini önlemek amacıyla kullanılmaktadır; ayrıca sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün hastalıklarda da kullanılır.

MS'te Kullanımı

MMF MS hastalarında kullanımı ruhsatlı değildir. Bazı gözlemsel çalışmalar ve yürütülmekte olan faz 2 araştırmalar mevcuttur. Uzun yıllardır MMF'nin MS hastalarında kullanımı ilgi çekici bir tartışma odağı olmuştur. MMF ile MS hastalarında yürütülmüş iki pilot çalışma ve bir faz 2 araştırma yayınlanmıştır. 2010 yılında yayınlanmış olan küçük bir pilot çalışmada 6 ay süre ile MMF alan grupla İM IFN-β-1a alan grup karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası güvenlik olan bu çalışmada incelenen grubun sayısının düşük olması nedeniyle etkinlik açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır, ancak MMF

grubunda atak sayısının ve yeni kontrast tutan lezyon sayısının IFN grubuna göre biraz daha az olduğu dikkati çekmiştir. Bu çalışmada ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Bir diğer pilot çalışmada haftalık İM IFN-β-1a almakta olan ve bu tedavi altında en az bir atak geçiren 30 MS hastasının tedavisine MMF eklenmiş ve bu kombinasyonun oldukça güvenli olduğu sonucuna varılmıştır. Yine MMF ile haftalık İM IFN-β-1a'nın karşılaştırıldığı bir faz 2 güvenlik çalışmasında, daha önce tedavi almamış 24 yineleyici MS hastasına İM IFN-β-1a başlandıktan sonra ek olarak MMF veya plasebo verilmiştir. Bu çalışma da güvenlik açısından önemli bir sorun ortaya koymamıştır. Etkinlik açısından da iki grup arasında fark gösterilememekle beraber kombinasyon grubunda daha yüksek etkinlik yönünde bir eğilim dikkati çekmiştir. Ancak Cochrane Database of Systematic Reviews gösterilen bu etkinin herhangi bir ciddi sonuç çıkartmakta yetersiz olduğu sonucuna varmıştır. Ayrıca birkaç retrospektif olgu serisi de bulunmaktadır. MS'de MMF kullanımı ile ilgili daha geniş araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Uygulama Şekli

Diğer otoimmün hastalıklarda ve organ transplantasyonunda MMF oral yoldan günde iki kez 1000 mg dozunda kullanılmaktadır. Kan sayımı, karaciğer enzimleri ve enfeksiyon yönünden takip önerilmektedir.

Yan Etkiler

Yayınlanmış çalışmalarda MMF'nin yan etki profili oldukça güvenli bulunmuştur. Bulantı, ishal, baş ağrısı, enfeksiyon eğiliminde artış ve karaciğer enzimlerinde yükselme görülebileceği bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Aimard G, Girard PF, Raveau J. Multiple sclerosis and the autoimmunization process. Treatment by antimetabolites. Lyon Med. 1966 Feb 6;215(6):345-52.
2. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L, D'Amico R, Di Pietrantonj C, Beecher D, Salanti G. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD008933.
3. <http://www.noroloji.org.tr/menu/107/onam-formlari>
4. Okuda DT. Immunosuppressive treatments in multiple sclerosis. Handb Clin Neurol. 2014;122:503-11.
5. Patti F, Lo Fermo S. Lights and shadows of cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. Autoimmune Dis. 2011;2011:961702.
6. Cohen BA, Khan O, Jeffery DR, Bashir K, Rizvi SA, Fox EJ, Agius M, Bashir R, Collins TE, Herndon R, Kinkel P, Mikol DD, Picone MA, Rivera V, Tornatore C, Zwibel H. Identifying and treating patients with suboptimal responses. Neurology. 2004 Dec 28;63(12 Suppl 6):S33-40.
7. Goodin DS, Frohman EM, Garmany JR GP ve ark. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Neurology 2002; 58 (2) 169-178.
8. Confavreux C., Vukusic S. Non-specific immunosuppressants in the treatment of multiple sclerosis. Clinical Neurol Neurosurg 106(2004) 263-269.
9. Hommes OR, Weiner HL. Clinical practice of immunosuppressive treatments in multiple sclerosis. Result of a second international questionnaire. J Neurol Sci 223(2004)65-67.

10. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. The Cochrane Collaboration . Methotrexate for Multiple Sclerosis (Review) The Cochrane Library 2006, Issue 2.
11. Gray O , McDonnell GV, Forbes RB ET AL. A systematic review of oral methotrexate for multiple sclerosis. *Mult. Scler* 2006 Aug;12(4):507-10.Review.
12. Fazeka F, Lublin FD, Li D et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose finding trial. *Neurology* 2008;71:265-271.
13. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol.* 2008;15(9):893-908.
14. Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, LaPierre Y et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 1993; 43: 910-918.
15. Fernandez O, Fernandez V., De Ramon E. Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004; 223:29-34.
16. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;338(8774):1051-5.
17. Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 1991; 41: 20-25.<http://www.neurology.org.ezp1.harvard.edu/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=neurology&resid=41/1/20>
18. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G, Mitoxantrone for Multiple Sclerosis(Review) The Cochrane library, Issue 4, 2005.
19. D.S Goodin, B.G Arnason, P.K. Coyle FAAN, F.M. Frohman , D.W.Patty. The use of mitoxantrone(Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2003: 61: 1332-1338
20. Villarroel MC, Hidalgo M, Jimeno A. Mycophenolate mofetil: An update. *Drugs Today (Barc)* 2009;45:521-32.
21. Michel L, Vukusic S, DeSeze J, Ducray F, Onagna JC, Lefrere F, Jacq-Foucher M, Confavreux C, Wietlewski S, Laplaud DA. Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis: a multicentre retrospective study on 344 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(3):279-83.
22. Xiao Y, Huang J, Luo H, Wang J. Mycophenolate mofetil for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014: Issue 2. Art. No.: CD010242.

NMO ataklarının önlenmesine yönelik olarak PD tedavisi şu an kategori 3 olarak değerlendirilmektedir (5). Steroide yanıtız, ağır seyreden MS ve NMO atakları yanı sıra, steroide yanıt vermeyen tümefaktif MS olgularında da PD ile olumlu yanıt bildirilmiştir (8).

Natalizumab ve diğeri yeni ajanların MS tedavisinde kullanıma girmesi, tedaviye sekonder gelişen progressif multifokal lökoensefalopatiyi (PML) gündeme getirmiştir. PML saptanan hastalarda izlenecek strateji kesin olarak tanımlanmamışsa da; önerilen natalizumabın hızlı şekilde kesilmesi, beraberinde güneşarı beş gün PD tedavisi ve oral mirtazapin (15-45 mg) uygulamasıdır (9).

Tedavi Cevabını Etkileyen Faktörler

Bir çalışmada; atak başlangıcı ile plazmaferez başlangıcı arasındaki sürenin kısa olması, erkek cinsiyet, derin tendon reflekslerinin korunmuş olması, radyolojik olarak halka tarzı kontrast tutulumunun ve kitle etkisinin gözlenmesi iyi prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (10).

Uygulama Şekli

PD genellikle santral yada periferik venöz kateter aracılığıyla uygulanmaktadır. Her bir tedavi seansında hesaplanan plazma volümünün 1-1,5 litre kan kadar plazma volümü değiştirilir ve tedavi güneşarı uygulanır. Toplam 5-7 seans uygulama önerilmektedir.

Yan Etkiler

Katater uygulanması tromboz, septik enfeksiyon, pnömotoraks gibi ciddi enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Sepsis, anafaksi ciddi hipotansiyon, akut pulmoner ödem, miyokard enfarktüsü, anemi, sistemik antikoagülanlara sekonder hemorajiler, sıvı dengesinin bozulması, vasküler yatak problemleri, sitratla tetiklenmiş hipokalsemi ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlar %1,6 ile 22 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir.

Kontrendikasyonlar

Plazmaferez uygulamasının sakıncalı olduğu durumlar: Aktif enfeksiyon varlığı, bradikardi, hipotansiyon, dehidratasyon, kan tablosu bozukluklarını (trombositoz, lökopeni) içerir.

Kaynaklar

1. Mühlhausen J, Kitz B, Peter H, et al. Apheresis in treatment of acute inflammatory demyelinating disorders. *Atherosclerosis Suppl*, 18;2015: 251-256.
2. Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders. *Neurology* 2011; 76: 294-300.
3. Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlond P, Anderson D, Sutton DM. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med*. 1999 Sep 21;131(6):453-62.
4. Rock G, Clark B, Sutton D; CAG; CAAN. The Canadian apheresis registry. *Transfus Apher Sci*. 2003 Oct;29(2):167-77.
5. Friley LJ, Kaplan AA, Silvergleid AJ et al. Therapeutic apheresis (plasma exchange or cytapheresis): Indications and tecnology Official reprint from Up To Date 2016.

6. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinschenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 2002 Jan 8;58(1):143-6.
7. Keegan M, König F, McClelland R, Brück W, Morales Y, Bitsch A, Panitch H, Lassmann H, Weinschenker B, Rodriguez M, Parisi J, Lucchinetti CF. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet*. 2005 13-19;366(9485):579-82.
8. Ikeda KM, Lee DH, Fraser JA, Mirsattari S, Morrow SA. Plasma Exchange in a patient with Tumefactive, Corticosteroid-Resistant Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2015 Sep-Oct; 17(5): 231-5.
9. Vennegoor A, Wattjes MP, van Munster ET, Kriekart RL, van Oosten BW, Barkhof F, Killestein J, Polman CH. Indolent course of progressive multifocal leukoencephalopathy during natalizumab treatment in MS. *Neurology*. 2011 Feb 8;76(6):574-6.
10. Magaña SM, Keegan BM, Weinschenker BG, Erickson BJ, Pittock SJ, Lennon VA, Rodriguez M, Thomsen K, Weigand S, Mandrekar J, Linbo L, Lucchinetti CF. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol*. 2011 Jul;68(7):870-8.

MULTİPL SKLEROZ'DA KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

XX

Tanımı ve Etki Mekanizması

Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) 1990'larda ortaya atılan bir tedavi seçeneğidir. Farklı uygulama biçimleri tanımlanmıştır; en yaygın kullanılan yoğun kemoterapi ile immünoablasyon uygulaması sonrası otolog HSCT'dir. Ancak, immünoablatif olmayan yöntemler de kullanılmaktadır. Potansiyel tedavi edici etkisi; immün sistemin yeniden programlanması olarak özetlenebilir. İmmün sistem hücrelerinin yeniden eğitilmesinin olası multipl skleroz (MS) ataklarını da önleyebileceği varsayımından yola çıkılarak, MS'te denemeye başlanmıştır. Bunun yanında allojenik HSCT uygulamaları ve mezenkimal stromal hücrelerin kullanıldığı formları da bulunmaktadır.

****Eğer HSCT hastanın kendinden alınan hücrelerden oluşuyorsa bu durum otolog kök hücre transplantasyonu olarak adlandırılırken başka bir vericiden kök hücre elde edilir ise allojenik kök hücre transplantasyonu olarak adlandırılmaktadır.

MS'te Kullanımı

Standart immünomodülatuar ve immünosüpresif tedaviye yanıt vermeyen MS'in ağır formlarında hazırlık rejimi şeklinde uygulanan immünosüpresyonu takiben otolog HSCT tedavisinin yararlı olabileceği gösterilmektedir (nörolojik progresyon ve disabilite konusunda). Bu konudaki deneyimler her geçen gün artmaktadır. Son yıllarda birkaç geniş seri ve faz iki çalışma yayınlanmıştır. Bugün için MS hastaları açısından, ender uygulanabilecek bir tedavi seçeneğidir. T. C. Sağlık Bakanlığı da 20.06.2014 tarihinde yayınladığı bir kararla çok sıkı kriterlere göre seçilmiş MS hastalarında miyeloablatif kemoterapi sonrası otolog kök hücre transplantasyonunu onaylamıştır. Buna göre hastanın birinci (interferon veya glatiramer asetat), ikinci (fingolimod veya fumarat) ve üçüncü basamak (natalizumab veya mitoksantron) MS tedavilerini kullanmasına rağmen son bir yıl içinde iki steroid gerektiren atak geçirmesi, MR'da aktif lezyon veya T2 lezyon yükünde artış olması, EDSS puanında son bir yıl içinde artış olması gerekmektedir.

Yan Etkiler

Otolog HSCT allojenik HSCT'ye göre daha az risk taşımasına rağmen, tedavi ile ilişkili mortalite oranı merkezlere göre değişmekle birlikte %1-5 oranındadır. Bu oran; yaşamı tehdit etmeyen kronik bir

hastalık olan MS için kabul edilebilir riskin üzerindedir. Bu konudaki gelişmeler yürütülmekte olan çalışmalar ile netleşecektir.

Kaynaklar

1. Lassmann H. Stem cell and progenitor cell transplantation in multiple sclerosis: The discrepancy between neurobiological attraction and clinical feasibility. *J Neurol Sci* 2005;233:83 – 86.
2. Blanco Y, Saiz A, Carreras E, Graus F. Autologous haematopoietic-stem-cell transplantation for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 54–63.
3. Atkins HL, Bowman M, Allan D, Anstee G, Arnold DL, Bar-Or A, Bence-Bruckler I, Birch P, Bredeson C, Chen J, Fergusson D, Halpenny M, Hamelin L, Huebsch L, Hutton B, Laneville P, Lapierre Y, Lee H, Martin L, McDiarmid S, O'Connor P, Ramsay T, Sabloff M, Walker L, Freedman MS. Immunoablation and autologous haemopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet* 2016 Aug 6;388(10044):576-85.
4. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, Donelli A, Lugaresi A, DiBartolomeo P, Rottoli MR, Rambaldi A, Amato MP, Massacesi L, DiGioia M; Vuolo L, Curro D, Roccatagliata L, Filippi M, Aguglia U, Iacopino P, Farge D, Saccardi R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology* 2015 Mar 10;84(10):981-8.
5. Burt RK, Balabanov R, Han X, Sharrack B, Morgan A, Quigley K, Yaung K, Helenowski IB, Jovanovic B, Spahovic D, Arnautovic I, Lee DC, Benefield BC, Futterer S, Oliveira MC, Burman J. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2015 Jan 20;313(3):275-84.

MULTİPL SKLEROZDA ORAL TEDAVİLER

Dr. Murat Kürtüncü, Dr. Rana Karabudak, Dr. Egemen İdman

FİNGOLİMOD

Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması

- Fingolimod *in vivo* sfingozin kinaz ile fosforile olmaktadır. İlaç sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptörlerinden S1P1, S1P3, S1P4 ve S1P5'e yüksek afinite ile bağlanmaktadır.
- S1P reseptörleri lenfositler, düz kas hücreleri, kardiyak miyositler, nöronlar, astrositler, mikrogliya ve oligodendrositler üzerinde bulunur. Fingolimodun temel etkisini lenfositler üzerindeki S1P1 reseptörleri üzerinden ortaya çıkardığı düşünülmektedir.
- Fingolimod S1P reseptörlerinin internalizasyonu ile, reseptörü geri dönüşümsüz olarak membran üzerinden kaldırarak, işlevsel antagonizma yapmaktadır.
- İlacın aktif şekli olan fingolimod-fosfat S1P1'in güçlü bir antagonisti şeklinde davranarak reseptörün hücre yüzeyinde down-regülasyonuna, etkinliğinin düşürülmesine ve sfingozin bağımlı hücre içi sinyalin sonlanmasına yol açar. S1P1 yolu, bellek T-hücreleri, T-17 hücreleri ve B hücreleri başta olmak üzere CCR7 reseptörü içeren lenfositlerin göçü için önemli role sahiptir.
- Fingolimod S1P1 antagonisti olarak reseptörün internalizasyonu ve parçalanmasını uyararak lenfositlerin dalak ve lenf düğümlerinde kalmasını sağlar; bu yolla lenfopeniye neden olarak merkezi sinir sistemine T lenfosit göçü azalır.

Türkiye'deki Ruhsat Endikasyonları

Fingolimod Türkiye'de ataklı yineleyici multipl skleroz (RRMS) hastalarında ikinci basamak tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır. İlacın başlanabilmesi için aşağıdaki kriterler aranmaktadır:

1) Tedavi almamış/yeni tanıılı hastalarda:

- Bir yılda ≥ 2 , 2 yılda ≥ 3 ciddi atak ve,
- Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ≥ 1 kontrast tutan lezyon veya takip MRG'lerinde T2 lezyon sayısında artış görülmesi.

2) İnterferon- β veya glatiramer asetata yanıtız hastalarda:

- Bir yıllık tedavi ile ataklarında değişiklik olmaması veya ataklarında artış olması veya,
- Önceki yıl ile karşılaştırıldığında daha ciddi atakların varlığı veya,
- Bir yılda ≥ 2 ciddi atak ve beyin MRG'sinde ≥ 1 kontrast tutan lezyon veya takip MRG'lerinde T2 lezyonlarında artış olması.

3) Enjeksiyon yolu ile ilaç kullanımı veya kullanılan maddeye karşı yan etkileri nedeni ile ciddi uyum sorunu yaşayan ve uzun yıllar boyunca enjeksiyon tedavisi nedeniyle vücutta enjeksiyona uygun yer kalmayan hastalar.

Uygulama Şekli ve Dozu

Fingolimod günün aynı saatinde oral olarak alınan 0,5 mg'lık kapsüller olarak piyasaya sürülmüştür.

Tedavi Öncesinde Yapılması Gereken İncelemeler

Tedavi öncesinde aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), hemogram incelemeleri, varisella zoster virüs (VZV) IgG, elektrokardiyografi (EKG), mümkünse optik koherens tomografi (OCT) incelemesi ile oftalmoloji konsültasyonu yapılmalıdır. VZV IgG'si negatif olan hastalara bir ay ara ile toplam iki kez VZV aşısı yapıldıktan ve son dozdan bir ay sonra bakılan VZV IgG'si pozitifleşen hastalara tedavi başlanabilir.

İlacın yan etkileri içinde maküla ödeminin olması ve bu yan etkinin özellikle daha önce üveit geçirmiş hastalarda yüksek sıklıkta izlenmesi nedeni ile hastaların bazal OCT değerlendirmesi ve oftalmoloji konsültasyonu da önerilmektedir. Maküla ödemi sıklığının ilk 3-4 ay içinde yüksek olması nedeni ile bu aylarda veya hastanın görsel yakınmasının olması durumunda OCT incelemesi tekrarlanmalıdır.

Tedavi başladıktan sonraki ilk 3 ay boyunca ayda bir, takip eden yıl boyunca 3 ayda bir ve uzun süreli takipte 6-12 ayda bir AST/ALT ve hemogram incelemeleri tekrarlanmalıdır. Hastanın AST/ALT düzeyinin 5 kat ve üzerine çıkması ve lenfosit sayısının $200/\text{mm}^3$ 'ün altında düşmesi durumunda tedaviye ara verilmesi önerilmektedir. Bazı klinikler bu durumlarda hastanın ilacını tümünden kesmek yerine gūnaşırı doza düşmek şeklinde uygulamalar da yapabilmektedir. İlacın gūnaşırı uygulanmasının tedavinin etkinliği üzerine ne düzeyde olumsuz etkisinin olduğu net değildir.

İlk Doz Uygulama Sırasında Dikkat Edilmesi Gerekenler

Hasta ilk dozunu semptomatik bradikardi olasılığı nedeni ile hastane ortamında almalıdır. İlk doz uygulama öncesinde ve 6. saatte hastaların EKG incelemeleri ve 6 saat boyunca saatte bir kan basıncı ve nabız takibi yapılmalıdır.

İlk Doz Takip Süresinin Uzatılması Gereken Durumlar

Aşağıdaki durumlarda ilk doz takip süresi belirti ortadan kalkıncaya kadar uzatılmalıdır.

- 6. saatte nabız $<45/\text{dak}$,
- 2. veya 3 derece AV blok,
- 6. saatteki kaydedilen nabız hızının en düşük nabız değeri olması,
- Uzamış QTc (erkeklerde 450, kadınlarda 470 msn),
- Semptomatik bradikardi.

Tekrar İlk Doz Gözlem Uygulaması Gereken Durumlar

Hastanın ilacını almadığı durumlarda reseptör duyarlılığının bazal duruma dönmesi nedeni ile ilk doz uygulamasının tekrarı önerilmektedir. İlk 2 haftada bir gün veya daha fazla, 3. ve 4. haftalarda 7 günden daha fazla, bir aydan daha uzun zamandan beri fingolimod kullanan hastalarda ise 2 haftadan daha uzun süre ilacın kullanılmaması durumunda tekrar ilk doz uygulaması yapılmalıdır.

Fingolimodun Kardiyak Kontrendikasyonları

Son 6 ay içinde;

- Miyokard enfarktüsü, stabil olmayan anjina, inme ve geçici iskemik atak öyküsü,
- Hastaneye yatış gerektiren dekompanse kalp yetmezliği ya da sınıf 3/4 kalp yetmezliği,
- İkinci veya üçüncü derece AV blokunun varlığı,
- Hasta sinüs sendromu varlığı (eğer hastaya pacemaker yerleştirilmemiş ise),
- Başlangıç QTc >500 msn olması,
- Sınıf 1a ya da 3 antiaritmik ilaçlar kullanımı.

Yan Etkileri

- Bradikardi,
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma,
- Lenfopeni,
- Lipid profilinde bozulma,
- Enfeksiyonlara yatkınlık,
- Maküla ödemi (üveit öyküsü olanlarda ve diyabetik hastalarda daha sıktır),
- Geçici atrioventriküler bloklar,
- Hipertansiyon,
- Baş ağrısı,
- Diyare,
- Sırt ağrısı,
- Öksürük,
- Varisella enfeksiyonu,
- Progresif multifokal ensefalopati (PML).

TERİFLUNOMİD

Teriflunomid Türkiye'de RRMS hastalarında birinci basamak tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır.

Genel Bilgiler ve Etki Mekanizması

1. Teriflunomid leflunamidin aktif metabolitidir.
2. Antijen sunucu hücreler ve T hücreleri arasındaki ilişkiyi bozmaktadır.

3. Teriflunomid ayrıca dihidroorotat dehidrogenazı geri dönüşür şekilde inhibe ederek, primidin sentezini bozmaktadır.
4. Pro-enflamatuvar faktörleri azaltır.
5. Tirozin kinazı inhibe eder.
6. T hücrelerini baskılar.
7. Teriflunomidin yarılanma süresi 19 gündür ve kararlı plazma konsantrasyonuna 3 ayda ulaşır.
8. Tedaviyi ani olarak kesmeyi gerektirecek yan etkilerin ortaya çıkması halinde ilacın eliminasyonunu hızlandıran kolestiramin tedavisinin verilmesi önerilmektedir.

Uygulama Şekli ve Dozu

Teriflunomid Amerika Birleşik Devletleri'nde günde bir kez alınan 7 veya 14 mg'lık tabletler halinde piyasaya sürülmüştür. İlacın 7 mg'lık dozunun yıllık relaps hızını düşürmesine karşın özürülük birikimi üzerine etkisinin olmaması nedeni ile 14 mg'lık dozunun kullanılması önerilmektedir. Teriflunomidin Türkiye'de sadece 14 mg'lık dozu bulunmaktadır.

Tedavi Öncesinde Yapılması Gereken İncelemeler

Hastalara tedavi öncesinde ve takip eden ilk 3 ayda, ayda bir kez AST/ALT ve hemogram incelemeleri yapılmalıdır. Uzun süreli takipte 6-12 ayda bir kez veya klinik gereklilik görülmesi durumunda aynı testlerin tekrarlanması önerilmektedir.

Hızlandırılmış Eliminasyon Prosedürü

Bir yıl veya daha fazla süre boyunca teriflunomid kullanmış hastalarda tedavinin kesilmesi durumunda ilacın plazmadan tam olarak temizlenmesi 8 ayı alabilmektedir. Bu nedenle gebelik veya yan etkiler nedeni ile tedavinin ani olarak sonlandırılması gereken durumlarda hızlandırılmış eliminasyon prosedürünün uygulanması gerekmektedir. Bu işlem aşağıdaki yöntemlerden birini 11 gün boyunca kullanarak gerçekleştirilebilir:

- Kolestiramin 4-8 gr günde 3 kez oral 11 gün boyunca.
- Aktif kömür 50 gr günde iki kez oral 11 gün boyunca.

Bu uygulama sonunda plazmadan ilacın %98'i temizlenebilir. Gerekli durumlarda ilacın plazma düzeyinin ölçümünün de gerçekleştirilebileceği akılda tutulmalıdır.

Yan etkileri

- Baş ağrısı,
- Bulantı,
- Diyare,
- Saçlarda seyrelme,
- Hipertansiyon,
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve toksik hepatit,

- Nötropeni,
- Enfeksiyonlara yatkınlık ve tüberküloz reaktivasyonu,
- Periferik nöropati.

DİMETİLFUMARAT

Dimetilfumarat (DMF) Türkiye'de 2016 yılı itibarı ile ikinci basamak tedavi olarak ithal edilmektedir. İlacın geri ödemesi için Sağlık Bakanlığı'nın onayı gerekmektedir.

Genel bilgiler ve etki mekanizması

- DMF in vivo ortamda esterazlarla monometil fumarata (MMF) hidrolize olmaktadır. MMF sitrik asit siklusuna girerek karbondioksit ve suya ayrışıp, esas olarak solunum yolu ile atılmaktadır.
- DMF'nin yarılanma ömrünün yaklaşık olarak 12 dakika olmasına karşın, MMF'nin yarılanma ömrü 36 saattir.
- Hücresel redoks sistemini bozarak indirgenmiş glutationun miktarını arttırmaktadır. Bu durum nükleer faktör kappa B'nin (NF-κB) hücre çekirdeğine translokasyonunu azaltmaktadır. NF-κB enflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adezyon moleküllerini eksprese eden genleri regüle etmektedir.
- DMF'nin yüksek konsantrasyonda apoptozu indükleyici etkisi de vardır.
- Psoriasis çalışmalarında DMF'nin özellikle T hücre alt popülasyonunu azalttığı gösterilmiştir.
- MMF IL-4, IL-5 gibi TH2 sitokinlerinin düzeyini de arttırmaktadır. Bu sayede TH1 immünesinden TH2'ye kaymaya neden olmaktadır.
- DMF bir transkripsiyon faktörü olan Nrf2'nin ekspresyonunu da arttırmaktadır. Nrf2'nin insandaki işlevi henüz çok açık olmasa da, Nrf2 knock-out/silinmiş farelerde miyelin kaybına bağlı lökoensefalopati ve astrogliozisin izlenmesi, ilacın miyelin oluşumunu arttırabileceğini düşündürmektedir.

Uygulama Şekli ve Dozu

DMF günde iki kez alınan 120 veya 240 mg'lık kapsüller halinde piyasaya sürülmüştür. Türkiye'de ilacın sadece 240 mg'lık formu bulunmaktadır. İlacın bir hafta boyunca 240 mg/gün dozunun kullanıldıktan sonra 480 mg/güne çıkılması önerilmektedir. İlacın yemeklerle birlikte alınması durumunda ateş basması şeklinde ortaya çıkan yan etkisinin seyrekleştiği bildirilmiştir.

Tedavi Öncesinde Yapılması Gereken İncelemeler

Hastalara tedavi öncesinde ve takip eden ilk 3 ayda, ayda bir kez AST/ALT ve hemogram incelemeleri yapılmalıdır. Uzun süreli takipte 6-12 ayda bir kez veya klinik gereklilik görülmesi durumunda aynı testlerin tekrarlanması önerilmektedir.

Yan Etkileri

- Ateş basması,
- Diyare,

- Karın ağrısı,
- Bulantı,
- Karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozulma,
- Lenfopeni,
- Anafaksi ve anjiyoödem,
- PML.

Kaynaklar

1. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, Heining P, Schmouder R, Francis G, Aradhye S, Burtin P. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(11):883-897.
2. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, Pelletier J, Capra R, Gallo P, Izquierdo G, Tiel-Wilck K, de Vera A, Jin J, Stites T, Wu S, Aradhye S, Kappos L; TRANSFORMS Study Group. (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 362(5), 402-15.
3. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, Yang M, Raghupathi K, Novas M, Sweetser MT, Vigiuetta V, Dawson KT; CONFIRM Study Investigators. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 367(12), 1087-97.
4. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, Tornatore C, Sweetser MT, Yang M, Sheikh SI, Dawson KT; DEFINE Study Investigators. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 367(12), 1098-107.
5. Kappos L, Miller D, MacManus D., Gold R., Havrdova E., Limmroth V., Polman C., Schmierer K., Yousry T., Yang M., Erakosy M., Meluzinova E., Rektor I., O'Neill G. (2008) Oral fumarate (BG00012) for relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase 2b study. *Lancet*. 372,1463-1472.
6. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, Selmaj K, Agoropoulou C, Leyk M, Zhang-Auberson L, Burtin P; FREEDOMS Study Group. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 362(5), 387-401.
7. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. (2011) Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 365(14), 1293-303.

MULTİPL SKLEROZ SÜRECİNDE İZLENEN SEMPTOMLARIN TEDAVİSİ

Dr. Aslı Tuncer, Dr. Rana Karabudak

Yorgunluk

Hasta ya da birinci derecede yakını tarafından tanımlanan, her gün yapılan günlük aktivitelerin gerçekleştirilmesini engelleyen fiziksel ve/veya mental enerji yitimidir. Multipl skleroz (MS) sürecinde altı haftadan daha uzun süren ve günün yarısından daha fazlasında izlenen yorgunluk anlamlı olarak kabul edilmiştir. Fiziksel ve/veya mental içeriği olabilen subjektif bir tanımlamadır. Hastalar tarafından 'azalmış enerji hissi, yorgunluk, sürekli aktivite sırasında motor kuvvetsizlik, konsantre olmak ve kalmakta zorluk' gibi farklı şekillerde tanımlanabilir.

Özellikleri

- Gün ortasında belirginleşen ve akşam üstü döneminde daha da ağır hale gelen yorgunluk,
- Bu yorgunluğun şiddeti fiziksel/mental aktivasyon yükü ile paralellik göstermemektedir,
- Stres ile tetiklenir, dinlenme dönemleri ile azalabilir,
- Isı artışı ile kötüleşir,
- Günlük yaşam aktiviteleri üzerinde sınırlayıcı etkisi çok belirgindir,
- Normal yorgunluğa göre daha şiddetlidir,
- Hasta sabah uyanığında ve henüz aktivasyona başlamadan bile yorgunluk tanımlayabilir.

Prensipler

- Fark edilmeli ve önem verilmeli,
- Multidisipliner yaklaşım uygulanmalı (medikal tedavi-fizik tedavi),
- Kişiyi bağlı çözüm önerileri sunulmalı (her hastanın aile içi dinamikleri, finans durumu, destek ihtiyacı/fırsatları, iş yeri şartları, kişisel tercihleri, fonksiyonelliği farklı).

Ayırıcı Tanı

Ancak yorgunluk yakınması olan bir MS hastasında,

- Yeni atak
- Enfeksiyon varlığı (özellikle idrar yolu enfeksiyonu)
- Sürekli sıcak ile karşılaşım
- İlaç yan etkisi (interferonlar, antispastik ajanlar, trisiklik antidepresan ajanlar, benzodiazepin ve antikönlüzanlar),

- Diğer yorgunluk sebepleri (tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı, biyokimya, idrar tetkik ve kültürü),
- Depresyon varlığı mutlaka değerlendirilmelidir.

Tedavi

Günlük yaşam önerileri

- "Gerçek" dinlenme araları verilmesi,
- Uygun ve düzenli uyku,
- Enerji koruma teknikleri ile enerjinin biriktirilmesi ve iş basitleştirme teknikleri,
- Sigara alışkanlığının bırakılması,
- Sağlıklı-doğru planlanmış beslenme.

Fizik tedavi önerileri

- Kas kuvvetinin artırılması (kas kuvvet eğitimi ile)
- Kas duransının artırılması (tekrarlı hareketle yorulmanın geciktirilmesi)
- Aerobik egzersizler.

Medikal Tedavi

Amantadin

- İnfluenza A virüs replikasyonunu inhibe eden bir anti-viral ajandır.
- 1985 yılında influenza profilaksisi alan bir MS hastasında yorgunluğu sınırlayıcı etkisi saptanmıştır
- Kullanım dozu: 100 mg/gün ile başlanarak artırılabilir (x2, x3)
- Yanıt dört hafta içinde başlamaktadır
- Sistemik yan etkiler daha çok gastrointestinal sistem ile ilişkilidir
- Santral sinir sistemi yan etkileri: Baş dönmesi, sinirlilik hali, ajitasyon, konsantrasyon kaybı, uykusuzluk, nöbet eşliğinde düşme, görsel sanrılar
- Kontraendike olduğu durumlar: Psikoz varlığı, deliryum, epilepsi, glokom.

Modafinil

- Gün içi aşırı uykululuk sendromu tedavisinde yeri olan, santral sinir sisteminde pek çok nörotransmitter üzerinde etkili olan bir ajandır. Pek çok monoaminin salınımını stimüle eder, hipotalamik histamin düzeylerini artırır,
- Amfetaminden farklı olarak uyanıklığı indüklerken davranışsal taşkınlık ya da rebound aşırı uykululuk gibi yan etkilere yol açmamaktadır,
- Kullanım şekli: Her sabah 50 mg ile başlayarak 100 mg sabah ve 100 mg erken öğleden sonra olacak şekilde 300-400 mg/gün dozuna artırılabilir,

- Yan etkiler: Uykusuzluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, sinirlilik hali, iştahsızlık, dermatolojik yan etkiler,
- Hamilelik ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Diğer Tedaviler

- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (fluoksetin, sertralin vb.)
- Asetil L-karnitin
- Metilfenidat
- Pemoline: Ülkemizde bulunmamaktadır
- Dekstroamfetamin
- Aspirin

Spastisite

Germe refleksindeki hipereksitabiliteye bağlı olarak ortaya çıkan kas tonus artışı olarak tanımlanabilir. Tonik germe reflekslerinde hıza bağlı bir artış olup günlük nöroloji uygulamasında rijidite ile ayrımı önemlidir. Spastisiteye genellikle üst motor nöron sendromu bulguları eşlik etmektedir. Şiddetli stres, yorgunluk, enfeksiyon varlığı, soğuk ile artış gösterebilir.

Özellikler

- Hastalığın her döneminde karşımıza çıkabilir.
- Enfeksiyonlar, dekübit ülserlerinin oluşumu, nöropatik ağrı varlığı, farklı ilaç kullanımları (immünomodülatuar, anti-depresan ilaçlar) gibi pek çok faktör kalıcı spastisiteyi artırır, bu nedenle öncelikle bu nedenlerin çözülmesi gereklidir.
- Tedaviye başlamadan önce 'Spastisite tedavi edilmeli mi?' sorusu mutlaka sorulmalıdır. Bu noktada spastisitenin hastanın fonksiyonelliğine katkısı önem taşımaktadır.
- Ambulasyonu olan hastalarda kas tonusunun azaltılması yorgunluğu artırabilir, ekstansör kas tonusu azaltılır ise sık düşmeler olabilir.
- Ambulasyonu olmayan hastalarda yaşam kalitesini artırmak, bakımı kolaylaştırmak temel amaç olduğu için spastisite tedavi edilmelidir.

Değerlendirme

Ashworth skalası, Modifiye Ashworth skalası ile yapılır.

Tedavi

Medikal Tedavi

Baklofen (Lioresal, 10 mg, tablet);

- GABA yolu ile gerçekleşen la affarentlerine ait inhibisyonu artırır.
- Çok ağır spastisite durumunda pompa şeklinde kullanılan formu da mevcuttur.

- ½ ya da 1 tablet/gün ile başlayarak ve yavaş artırım yapılarak doz 80 mg/gün olacak şekilde artırılabilir.
- Kullanırken dikkat edilen noktalar: Yaşlı, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olan bireylerde doz sınırlandırılmalı, hızlı doz azaltımına gidilmemeli, inme hastaları, psikoz varlığı, epilepsi hastalarında doz artımı daha yavaş ve dikkatli yapılmalıdır.
- Yan etkiler: Kabızlık, bulantı, paresteziler, baş ağrısı, uykululuk hali.
- Gebelikte C kategorisinde, emzirirken kullanımı güvenli.
- Kötüye kullanım ya da hızlı kesimi epileptik nöbet, konfüzyon, ajitasyon, kardiyovasküler instabilite ve hipotermiye neden olabilir.

Tizanidin HCl (Sirdalud 2 mg-Sirdalud MR 6 mg);

- Alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir.
- Kullanım: 2 mg/gün ile başlanarak 36 mg/gün'e kadar çıkarılabilir.
- Oral kontraseptif kullananlarda, kardiyak aritmi, kalp yetmezliği varlığında, kronik karaciğer/böbrek hastalığında doz artımı yavaş ve dikkatli yapılmalıdır.
- Yan etkiler: Ağız kuruluğu, baş dönmesi, uykululuk hali, yorgunluk hissi, karaciğer enzimlerinde bozulma, hipotansiyon, flebit, hepatit, gastrointestinal kanama.
- Gebelikte kullanım C kategorisinde olup, emzirme sırasında güvenilirlik kesinleşmemiştir.

Klonazepam (Rivotril 2 mg'lık tablet, 2,5 mg/mL damla formu);

- Benzodiazepin grubuna ait bir ilaçtır.
- Noktürnal spastisite nedeni ile kullanılır.
- 0,5-2 mg, oral kullanılır.
- Düşük dozda başlanır.
- Kullanım kontraendikasyonları: Ağır hepatik hastalık, glokom.
- Kullanırken dikkat edilen noktalar: Renal, hepatik ve solunum sistemine ait problemler, akut intermittant porfiri.
- Yan etkiler: Dalgınlık, baş dönmesi, davranım değişiklikleri.
- Gebelikte kullanımı D kategorisinde olup, emzirme sırasında güvenilirlik kesinleşmemiştir.
- Bağımlılık açısından dikkatli olunmalıdır.

Dantrolen Sodyum

- Ülkemizde bulunmamaktadır.
- İlaç etkileşim potansiyeli oldukça yüksektir.
- Ciddi yan etkileri mevcuttur.

Botulinium Toksin Tıp A

- Fokal spastisite ve lokal distoni varlığında kullanılabilir.

- Deneyimli merkezlerde uygun şartlarda uygulanmalıdır.

Fiziksel Rehabilitasyon

Medikal tedaviye ek olarak yapılmalıdır.

Amaçlar

Antispastik pozisyonu sağlamak (ortezleme, pozisyonlama), spastik kasla antispastik kasın kuvvet dengesizliğinin ortadan kaldırılması (spastik kası germe, spastik kası gevşetme, anti-spastik kası kuvvetlendirme), ısı uygulamaları ile spastisitenin inhibe edilmesi (soğuk uygulamalar, nötral sıcaklık uygulamaları) ve vestibüler stimülasyon ile spastisite inhibisyonu.

Mesane Disfonksiyonuna Ait Semptomlar

Mesane kontrolünde bozukluk MS hastalarında sıkça rastlanan bir durumdur. Hastaların %75'inde hastalık süreci boyunca bu semptom izlenmekte olup hastaların %50'sinde kalıcı duruma gelir.

MS sürecindeki mesane disfonksiyonu farklı mekanizmalar ile gerçekleşebilir;

- Depolama fonksiyonuna ait sorunlar (inkontinans, sık tuvalete çıkma, noktüri gibi semptomlar ile karakterize olup sıklıkla detrüссор kasına ait hiperaktivite ve azalmış mesane hacminden kaynaklanmaktadır),
- Boşaltım bozuklukları (idrar retansiyonu, zor boşaltım, taşma inkontinansı gibi semptomlar ile karakterize olup geniş-atonik mesaneden kaynaklanmaktadır),
- Depolama ve boşaltım problemlerinin birlikte izlenmesi (detrüссор- sfinkter dissinerjisi) şeklinde özetlenebilir.

Yaklaşım Önerileri

- Sık idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalarda mutlaka akla gelmelidir,
- Ayrıntılı anamnez ile disfonksiyon tipi belirlenmelidir,
- Hastanın kullanmakta olduğu tüm ilaçlar bu yan etkileri nedeni ile gözden geçirilmelidir,
- Sorunun yalnızca depolama yada boşaltım sorunu olmayıp her ikisinin birlikte görülebileceği unutulmamalıdır,
- Burada aslında en temel amaç üst üriner sistemin korunmasıdır,
- Tam idrar tetkiki ve üroflowmetri ile işeme sonrası artık miktar değerlendirilmesi (hem işeme paterni, hem de artık miktar hakkında bilgi vermektedir. Bu işlem sonrasında kabaca normal mesane hacminin 1/3'ünden fazla olan miktar patolojik olarak değerlendirilir) yapılmalıdır,
- Ürodinami yapılması özellikle yüksek basınçlı işemenin anlaşılması açısından önemlidir,
- Medikal tedavi yanı sıra davranışçı tedaviler konusunda hasta mutlaka bilgilendirilmelidir,
- Boşaltım problemi var ise ilk tercih alfa-blokürlerdir, burada izlem yine anamnez, nörolojik-ürolojik muayene ve üroflowmetri ile yapılır,

- Hiperaktif mesane varlığında, anti-kolinerjikler (tolterodin L-tartarat, oksibutinin hidroklorid, darifenasin hidrobromür, trospiyum klorür) başlanabilir, etkisiz olan hastalarda üroloji önerileri alınmalıdır, botulinum uygulanımı ve cerrahi uygulamalar uygun olan hastalarda kullanılabilir.

Barsak İşlev Bozukluğu

MS hastalarında konstipasyon ve fekal inkontinans izlenebilmektedir.

Konstipasyon ile mücadele ederken;

- Yeterli sıvı ve lifli gıda tüketimi,
- Fiziksel rehabilitasyon (kolon masajı, bisiklet kullanımı), sfinkter kaslarının relaksasyonu için pelvik taban kaslarının eğitimi,
- Gerekli durumlarda laktuloz gibi laksatiflerin kullanımı işe yarayabilmektedir.

Bilişsel Fonksiyon Bozuklukları

MS hastalarında yüksek oranlarda kognitif bozulma izlenebilmektedir. Bu durum bu metinde tanımlanan diğer semptomların tanınması ve tedavisinde de sorunlar oluşturabilmektedir. MS olgularında en çok etkilenen kognitif alanlar yakın bellek, dikkat, bilgi işlem süreci ve hızı, görsele-mekansal algı olup, entellektüel yetiler ve dil görece korunmuştur.

Yaklaşım önerileri;

- Her MS hastasında anamnez alma sürecinde sorgulanması önemlidir.
- Yorgunluk ve depresyon gibi eşlik edebilecek diğer durumlar aydınlatılmalıdır.
- Kognitif rehabilitasyon (meslek terapileri, konuşma terapileri, becerilerin geliştirilmesi, geri çağırma becerisinin artırılması için stratejilerin öğretilmesi, günün planlanması, dikkatin yoğunlaştırılması için plan, yardımcı cihazlar, iş ortamının düzenlenmesi (sessiz, kesintisiz çalışma düzeni), ailenin eğitimi (ev ortamının düzenlenmesi, kompleks verbal iletişimden kaçınma).
- Hem hasta hem de ailesini kapsayan psikoterapi süreci çok önem taşımaktadır.
- Farmakolojik tedavi (depresyon ve MS yorgunluğunun tedavisi).
- MS sürecinde izlenen kognitif fonksiyon bozukluğu için özellikle onay almış olan bir ilaç bulunmamaktadır.

Yürüme Bozuklukları

MS tanılı hastalarda hastalığın her döneminde ve farklı alt gruplarında ortaya çıkabilen yürüme bozuklukları hastaların günlük aktivitelerini belirgin olarak etkilemektedir. Voltaj kapılı potasyum kanal blokörü olan fampridin MS sürecinde ortaya çıkan yürüme bozukluklarının sınırlandırılmasında kullanılabileceği çalışmalarla gösterilmiştir.

Türkiye'de ürün FDA onayını takiben 2011 yılından önce Ampyra olarak, daha sonra ise Avrupa İlaç Ajansı'nın (EMA) onayını takiben Fampyra olarak hastalara ulaşmıştır. Fampyra 15 Mayıs 2012 tarihinden itibaren Türk İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurulu'nun sayfasında yayınlanan 'Yurt Dışı İlaçlar Listesi'ne dahil edilmiştir.

Bu ilaç oral kullanılır ve 12 saatte bir 1 tablet (10 mg) olarak alınır. Bu dozun aşımalarında epileptik nöbetler başta olmak üzere yan etkilerin ortaya çıkma sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Bu ilaca ait yan etkiler idrar yolu enfeksiyonu, doza bağlı olarak artan nöbet geçirme riski, uykusuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, parestezi, sırt ağrısı, nazofarenjit, konstipasyon ve öksürük olarak bildirilmiştir. Anamnezinde epileptik nöbet geçirme hikayesi olan ve/veya orta-ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <50 mL/dakika) tanısı almış olan hastalarda kesinlikle kullanılmamalıdır. Gebelikte kullanımı kategori C kapsamındadır. Emzirme sürecinde kullanımı önerilmemektedir. On sekiz yaş altındaki ve 65 yaş üstündeki hastalarda etkinlik ve güvenlik verisi henüz yoktur.

Paroksizmal Semptomlar

Paroksizmal semptomlar hastalık süreci sırasında tekrarlayıcı ve stereotipik olarak ortaya çıkan, kısa motor ve sensoriyal fenomenlerdir. Bunlardan bazıları MS için son derece karakteristiktir. Atağın bir parçası olabilirler.

- Tonik nöbetler/ağrılı tonik spazmlar
- Hemifasiyal spazm
- Sensorimotor nöbetler
- Koreoatetoz
- Ataksi
- Akinezi
- Narkolepsi
- Nistagmus.

Tedavi

- Valproik asit
- Primidon
- Klonazepam
- Karbamazepin
- β -blokürler
- İzoniazid
- Ondansetron
- Gabapentin
- Kannabinoidler.

Barsak Disfonksiyonu

MS hastalarında konstipasyon ve fekal inkontinans izlenebilmektedir.

Konstipasyon nedenleri, barsakta yavaş transfer ve anormal rektal fonksiyon olarak değerlendirilebilirken fekal inkontinans ise rektal dolum hissinde azalma ya da kaybolma, anal sfinkter/pelvik tabanın yavaş-istemli kontraksiyonu, rektal kompliyansa azalma gibi nedenler ile ortaya çıkabilmektedir.

Konstipasyon ile mücadele ederken,

- Yeterli sıvı ve lifli gıda tüketimi,
- Fizyoterapi (kolon masajı, bisiklet kullanımı) sfinkter kaslarının relaksasyonu için pelvik taban kaslarının eğitimi,
- Gerekli durumlarda laktüloz gibi laksatiflerin kullanımı işe yarayabilmektedir.

Paroksizmal Semptomlar

Paroksizmal semptomlar hastalık süreci sırasında tekrarlayıcı ve stereotipik olarak ortaya çıkan kısa motor ve sensoriyal fenomenlerdir. Bunlardan bazıları MS için son derece karakteristiktir.

- Tonik nöbetler/ağrılı tonik spazmlar
- Ataksi
- Akinezi
- Hemifasiyal spazm
- Sensorimotor nöbetler
- Koreoatetoz
- Narkolepsi
- Nistagmus
- Epilepsi.

Tedavi

- β -blokürler (Propranolol, metoprolol, nadolol, sotalol)
- Primidon
- Klonazepam
- Karbamazepin
- İzoniazid
- Ondansetron
- Gabapentin
- Kannabinoidler.

Ağrı Sendromları

MS sürecinde izlenebilecek ağrılı durumlar akut ve kronik olma durumlarına göre değerlendirilmelidir.

Akut durumlar: Trigeminal nevralsi, Lhermitte's fenomeni, distonik spazmlar.

Tedavi: Anti-konvülzanlar, anti-spazmodikler, cerrahi yaklaşım.

Kronik durumlar: Sırt ağrısı, ekstremitte ağrıları, spazmlar, kompleks bölgesel ağrı sendromu.

Tedavi: Non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar, opioid narkotikler, trisiklik antidepresanlar, sinir blok uygulamaları.

Kaynaklar

1. Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. "Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis". *Postgrad Med J*. 2008 Jul;84(993):385. Review.
2. Henze T. "Managing specific symptoms in people with multiple sclerosis". *Int MS J*. 2005 Aug;12(2):60-8.
3. Kesselring J, Beer S. "Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis". *Lancet Neurol*. 2005 Oct;4(10):643-52.
4. Chaudhuri A, Behan PO. "Fatigue in neurological disorders". *Lancet*. 2004 Mar 20;363(9413):978-88.
5. Krupp LB, Rizvi SA. "Symptomatic therapy for underrecognized manifestations of multiple sclerosis". *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8 Suppl 4):S32-9.
6. Leary SM, Thompson AJ. "Current management of multiple sclerosis". *Int J Clin Pract*. 2000 Apr;54(3):161-9.
7. Thompson AJ. "Symptomatic treatment in multiple sclerosis". *Curr Opin Neurol*. 1998 Aug;11(4):305-9.
8. Crayton H, Heyman RA, Rossman HS. "A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis". *Neurology*. 2004 Dec 14;63(11 Suppl 5):S12-8.
9. Poser CM, Brinar VV. 'The symptomatic treatment of multiple sclerosis.' *Clin Neurol Neurosurg*. 2002 Jul;104(3):231-5.

MULTİPL SKLEROZ ve AŞILANMA

Dr. Feray Seleker

Aşılama sonrası gelişen demiyelinizan hastalık bildirimleri multipl sklerozda (MS) aşılanmanın güvenilirliğini sorgulanır hale getirmektedir.

Aşılama ve MS ilişkisinde temel olarak tartışılan iki konu; aşılanmanın ilk MS atağının gelişmesinde etken olup olmadığı ve bilinen MS hastalarında kısa ya da uzun dönemde atak gelişme riskini artırıp artırmadığıdır.

İlk demiyelinizan atak gelişen olguların küçük bir kısmında atağa yakın dönemde yapılmış grip, tetanoz, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, difteri, BCG ve poliomiyelit aşıları bildirilmekle birlikte, aşılanma ve MS ilişkisinin en çok sorgulandığı aşı Hepatit B aşısıdır.

Yapılan çalışmaların çoğunda Hepatit B aşısı ve MS gelişme riski arasında ilişki belirlenmezken, bazı çalışmalar gelişebilecek MS olasılığının göz önünde bulundurulması gerekliliğine dikkat çekmektedir. Aşının relaps riski üzerindeki etkisini araştıran az sayıda çalışmada ise aşılanma ve atak arasında ilişki saptanmamıştır. Genel eğilim, aşılanmanın risk grubundakiler dışındaki hastalarda önerilmemesi yönündedir.

Aşı ve MS arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan erken çalışmalardan biri 1995-1999 yılları arasında ilk kez MS ve optik nörit tanısı alan erişkinlerde, uygulanan aşılanmanın ilk atağının ortaya çıkmasında risk faktörü olmadığını bildirmiştir.

MS hastalarında atağı tetikleme riskini belirlemek amacıyla planlanan önemli çalışmalardan biri VACCIMUS'de (Vaccines in Multipl Sclerosis) herhangi bir aşıyla aşılanma sonrası atak riskinde artış belirlenmemiştir.

Yakın zamanda uygulanmaya başlanan HPV ve H1N1 aşıları konusunda çalışmalar henüz çok az sayıdadır.

2016 yılında itibaren dünyada 175 milyondan fazla HPV'ye karşı aşılanma bildirilmektedir. Aşının ardından bildirilen demiyelinizan ataklara aşının virüs benzer yapısının neden olmuş olabileceği vurgulanmakla beraber çalışma istatistiksel anlamda tartışmalıdır. Daha yakın zamanda yapılan daha geniş çalışmalarda ortak fikir aşı MS gelişme riski arasında bir ilişki olmadığı yönündedir.

H1N1 aşısı ile aşılanmada aşı ve hastalık gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.

Tedavi altındaki MS hastalarında aşı ve kullanılan ilacın etkileşimleri son dönemlerde çeşitli çalışmalarla incelenmektedir. En yaygın kullanımda olan 5 (glatiramer asetat ve İβ'lar) tedavi almakta olan hastalarda aşılanmanın ek bir risk yaratmadığı bildirilmektedir.

Oral ve infüzyon tedavisi almakta olan hastalarda, aşının etkin immün yanıt oluşturup oluşturmadığının yanı sıra tedavinin aşının etkisini artırarak enfeksiyon oluşturma olasılığı tartışılmaktadır.

Sınırlı sayıda yapılmış çalışma, canlı aşuların bu tür tedavi alan hastalarda risk oluşturabileceği yönünde sonuç bildirmektedir.

Aşı sonrası tedaviye başlamak için kesin bir süre bildirilmemekle beraber önerilen süre en az 4 haftadır. Tedavi kesilmesinin ardından aşılamanın ise ilacın yarılma ömrü göz önüne alınarak yapılabileceği belirtilmektedir.

Aşı ve MS ilişkisinin tartışıldığı yayınların daha çok olgu bildirimleri olması, bazı çalışmaların iyi dizayn edilmemiş olması, iyi dizayn edilen çalışmaların az sayıda hasta içermesi tartışmaların sağlam temellere oturmasını engellemektedir.

MS konseyi İmmünizasyon Paneli'nin 2002'de yayımlanan ve günümüzde halen geçerliğini koruyan önerileri şöyle özetlenebilir;

- MS hastalarında aşılardan kaçınmak gereksizdir, ancak aşılama için hastalığın sessiz dönemini beklemek uygun olabilir. Bu süre konusunda görüş birliği yoktur.
- İmmünespresif tedavi altındaki hastalarda canlı aşılarından (BCG, kızamık, polio, çiçek, suçiçeği) kaçınmakta fayda vardır.
- Bu konuda yeterli bilgi olmamasına rağmen tetanoz aşısının acil gerektiği durumlarda hastalar atak esnasında olsalar bile aşılmalıdır.
- Grip aşısının MS hastalarında potansiyel yararı tartışmalıdır. Aşılama konusunda her bir hasta için şartlara göre karar verilmelidir.
- Pnömonok aşısı sadece pulmoner açıdan risk taşıyan, tekerlekli iskemleye veya yatağa bağımlı hastalar için uygundur.

Kaynaklar

1. Acherio A, Zhang S, Hernán M, Olek M, Cpolan PM et al. Hepatit B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Eng J Med.* 2001; 344(5): 327-332.
2. Bardage C, Persson I, Örtqvist A, Bergman U, Ludvigsson F, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A(H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ* 2011 Oct 12;343:d5956. doi: 10.1136/bmj.d5956.
3. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S; Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccination and risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344: 319-326.
4. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P et al. Vaccinations and the risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003;60: 504-509.
5. Farez M.F, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* (2011) 258:1197-1206.
6. Gout O. Vaccinations and multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001;22: 151-154.
7. Hernán MA, Alonso A, Hernández-Díaz S. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67: 212-215.
8. Hernán MA, Jick SS. Hepatitis B vaccination and multiple sclerosis: the jury is still out. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 653-655.

9. Hocine MN, Farrington CP, Touzé E, Whitaker HJ, Fourrier A et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating events: Reanalysis of a case control study using the self-controlled case series method. *Vaccine* 25 (2007) 5938-5943.
10. Kimmel S.R. Vaccine Advers Events: Separating Myth from Reality. *Am Fam Physician* 2002; 66:2113-20.
11. Langer-Gould Anette, MD, PhD; Qian Lei, PhD; Tartof Sara Y, PhD; Brara Sonu M, MD; Jacobsen Steve J, Md PhD; Beaver Brandon E, MD, Sy Lina S, MPH; Chao Chun, PhD; Hechter Rulin, MD, PhD; Tseng Hung Fu, PhD MPH. Vaccines and the Risk of Multiple Sclerosis and Other Central Nervous System Demyelinating Diseases. *JAMA Neurol.*2014;71(12)1506-1503.
12. Mailand Mia Topsoe- Frederiksen Jette Lautrup. Vaccines and Multiple Sclerosis: a systematic review. *J Neurol* 2016 Sep 7. Epub 2016 Sep 7.
13. Merelli E, Casoni F. Prognostic factors in multiple sclerosis;role of intercurrent infections and vaccinations against influenza and hepatitis B. *Neurol Sci* 2001; 21: S853-S856.
14. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S. Hepatitis B vaccination and risk of relaps after a first childhood episode of CNS inflamatory demyelination. *Brain* 2007; 130: 1105-1110.
15. Miller H, Cendrowski W, Schapira K. M ultiple Sclerosis and vaccination. *BMJ.* 1967;2: 210-3.
16. Naishmith R, Cross AH. Does the hepatit B cause multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63: 772-773.
17. Rutchmann O, Mc Croy DC. Immunization and MS. *Neurology* 2002;59: 1837-1843.
18. Scheller Nicolai Madrid, MB; Svanstrom Henrik MSc; Pasternak Björn, MD, PhD; Dahlström Lisen-Arnheim, PhD; Sundström Karin, MD, PhD; Fink Katharina, MD, DrMed; Hviid Anders, DrMedSci. *JAMA* 2015.313(1): 54-61.
19. Siever EJ, Heyneman A. Relation between vaccinations and multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 2002; 36:160-2.
20. Sutton I, Lahoria R, Tan IL, Clouston P, Barnett MH. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Multiple Sclerosis* 2009;15: 116-119.
21. Williamson Eric M.L. Chahin Salim, Berger Joseph R. Vaccines and Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2016)16:36.

GEBELİK ve LAKTASYONDA İMMÜNMODÜLATÖR TEDAVİ KULLANIMI

Dr. Belgin Petek Balcı

Kontrasepsiyon

- Multipl Sklerozda (MS) kontrasepsiyon yöntemleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, oral kontraseptif (OK) kullanımının MS seyrine olumsuz etkisi olmadığı görülmüştür.
- MS'li kadınlarda, diğer kadınlarda olduğu gibi; tromboz riski, sigara kullanımı, auralı migren, ileri yaş vb. kişisel faktörler yoksa OK kullanılabilir.
- RİA kullanımı, MS'de pelvik bölgeye yönelik belirgin duysal semptomlar olmadıkça kullanılabilir.
- Bariyer yöntemleri; yeterince etkili olmamaları nedeniyle, sağlıklı kişilerde olduğu gibi MS'li kadınlara da tavsiye edilmemektedir.

Gebelik ve Laktasyon

- MS'li kadınların gebe kalma ve sağlıklı çocuk sahibi olma yetileri sağlıklı kadınlardaki gibidir.
- MS'nin düşük, doğum sıklığı, konjenital malformasyon ve infant mortalitesi üzerine etkisi yoktur.
- Anne ya da babadan biri MS'li ise, çocuğun MS olma riski %3-5'tir (toplum oranı %0,2'dir). Ebeveynlerin her ikisinin de MS'li olması durumunda risk %30 civarındadır.
- Prospektif çalışmalar ve diğer araştırmalar gebeliğin özellikle üçüncü trimesterinde relaps oranlarının azaldığını ve postpartum dönemin ilk üç ayında arttığını ortaya koymuştur.
- Postpartum dönemdeki atak sıklığı; gebelik öncesi bir yıldaki özürüllük düzeyi ve atak sıklığı ile ilişkilidir.
- *İn vitro* fertilizasyon tedavisi hastalık aktivitesini ve atak sıklığını arttırmaktadır.
- Uzun dönemde özürüllük, gebelikten etkilenmemektedir.
- Relaps oranı ile doğum travması, doğumda uygulanan anestezinin tipi ve dozu, emzirme, uykusuz kalma ya da sosyo-ekonomik faktörler arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

MS çalışma grubu önerisi;

Genel anestezinin epidural anestezieye tercih edilmesi yönündedir.

- MS hastalarında gebeliğin üçüncü ayından itibaren manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir, zorunlu olmadıkça kontrast madde kullanılmamalıdır. MS'li kadınlarda klinikte olduğu gibi

radyolojik olarak da gebelik döneminde MRG aktivitesinin azalabileceği, postpartum dönemde ise artabileceği göz önünde tutulmalıdır.

- Gebelik sırasında şiddetli bir relaps görülürse, kısa süreli 3-5 gün, 1 g/gün/IV metilprednizolon (FDA onay C kategorisinde) tedavisi önerilir.
- İlk üç ayda ağır atak olmadıkça KS kullanılması önerilmemektedir. İkinci ve üçüncü trimesterde kullanımı daha güvenlidir.
- IFN'lerin büyük moleküler ebatları plasental bariyeri geçemediğinden gebelikte kullanımında majör etkiler oluşmayacağı bildirilmektedir.
- IFN'lerin ya da GA'nın gebelik boyunca kullanımıyla ilgili şu ana kadar yapılan çalışmalarda İMT kullanımına açıkça atfedilebilen malformasyona rastlanmamıştır. Bir çalışma interferon betaların düşük riskini arttırdığına işaret etmiş ancak izleyen diğer çalışmalar bunu desteklememiştir. Birkaç çalışma da IFN'lerin düşük doğum tartısı ve boy uzunluğu ile artmış prematüre doğum hızına dikkati çekmiştir. GA'nın gebelikte kullanımına atfedilebilen ciddi bir malformasyon bildirilmemiştir.
- Son yıllarda gebeliğin başlangıcında ya da gebeliği boyunca IFN ve GA kullanmış hasta verilerine dayanılarak IFN ve GA kullanırken herhangi bir arınma dönemi olmadan gebeliğin başlamasında sakınca olmadığı bildirilmektedir.
- Hastalara gebeliği boyunca uygun tavsiye immünmodülatör ilaç kullanmamasıdır ancak gebelik öncesi klinik olarak yüksek aktivitesi olan hastalarda IFN ve GA'ya devam edilmesi düşünülebilir.
- Natalizumab kullanımı ile de ilk kuşak immünmodülatör ilaçların kullanımında karşılaşılanlara benzer sonuçlar görülmüştür. Gebelikte kullanımı önerilmeyip, gebelikten en az 3 ay önce kesilmelidir. Hasta eğer ilaç kullanırken gebe kaldı ise, hemen ilaç alımı kesilmeli doktoruna başvurulmalıdır.
- Fingolimodun gebelikte kullanımı ile ilgili şu ana kadar yapılan çalışmalarda elde edilen veriler %7,6 fetal malformasyona yol açtığı şeklinde olmuştur. Gebelik kararından en az 2 ay önce ilaç kesilmelidir.
- Teriflunomid teratojendir, gebelikte kullanımı önerilmez (kategori X). Prensipten önce gebelik kararından en az 2-3 ay önce ilaç kesilmelidir. İlaç hızlı eliminasyon ile uzaklaştırılacak ise kan düzeyi <0,02 µg/mL olana gebe kalınması önerilmez.
- Dimetil fumarate (DMF) ile henüz deneyimler çok kısıtlı olup yeterli veri yoktur. Prensipten önce gebelik kararından en az 1 ay önce ilaç kesilmelidir.
- Alemtuzumab ile henüz deneyimler çok kısıtlı olup yeterli veri yoktur. Antitiroptropin reseptör antikollarının plasental transferi Neonatal Graves hastalığına neden olabileceğinden gebelik kararından en az 4 ay önce ilaç kesilmelidir.
- İmmünsüpresanlar kullanılıyor ise gebelikten en az 6 ay önce ilaç kesilmelidir. Bu grup ilaçlar azatiopürin dışında teratojendir.
- Lakuinimod ile henüz deneyimler çok kısıtlı olup yeterli veri yoktur.
- Kladrinin ile henüz deneyimler çok kısıtlı olup yeterli veri yoktur.
- Rituksimab ile henüz deneyimler çok kısıtlı olup yeterli veri yoktur.
- Ocrelizumab ile henüz deneyimler çok kısıtlı olup yeterli veri yoktur.

- Ofatumumab ile henüz deneyimler çok kısıtlı olup yeterli veri yoktur.
- İFN'ler, GA, natalizumab, fingolimod, teriflunomid, dmf, alemtuzumab ve immünsüpresanlar gebelik planlandığında kesilmeli, ilacın vücuttan atılımı için uygun süreler beklenmeli [sırasıyla 1 ay, 1 ay, 3 ay, 2 ay, 2-3 ay (hızlı eliminasyon yapılacak ise kan düzeyi <0,02 µg/mL olana dek beklenmeli), 1 ay, 4 ay, 6 ay] ve daha sonra gebe kalınmalıdır.
- Ciddi duyu bozukluğu ve paralizi varlığında, MS'li gebe kasılmaların başlangıcını hissedemeyebilir ya da doğumun indüksiyonu gerekebilir. Bu nedenle son ay boyunca çok yakından izlenmeli ve mutlaka doğum hastanede gerçekleşmelidir.
- Doğum sırasında vakum, forseps vb. ile müdahale ve obstetrik komplikasyonlar (postpartum hemoraji) MS hastalarında normal popülasyondan daha fazla görülür. Düşük doğum tartısı, kısa boy vb. normalden biraz fazladır.
- Doğumun şekli (sezaryen ya da vajinal doğum), atak ve özürülülük üzerine etkili değildir.
- Relaps oranı ile doğum travması, doğumda uygulanan anestezinin tipi ve dozu arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

MS çalışma grubu önerisi

Şu ana kadar yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre; MS'li bir kadın gebe kalmadan önce İMT kesilmelidir. Hasta ilaç kullanırken gebe kaldıysa ve gebeliğin devamı isteniyorsa, ilacın kesilmesi kaydı ile abortus gerekmez.

- Anne bebeğini emziriyorsa; KS verilmeden önce sütünü sağarak bebeğe biberonla verebilir ya da KS verilmesinden 4 saat geçtikten sonra emzirebilir.
- FDA, gebelik ve laktasyonda IFN-β'lerin kullanım kategorisini "C", GA'nın ise "B" olarak belirlemiştir.
- Şu ana kadar mevcut veriler yeterli olmadığından; laktasyon döneminde hastalar İMT başlanması önerilmemektedir. Ancak gebelik öncesi hastalık aktivitesi ve atak sıklığı yüksek hastalarda doğum sonrası erken dönemde tedavi başlanması önerilir.

İlaçların FDA Kategorileri

İnterferonlar	C	Metilprednizolon	C	Okrelizumab	C
Glatiramer asetat	B	Deksametazon	C	Alemtuzumab	C
Natalizumab	C	Azatiopirin	D	Ritüksimab	C
Fingolimod	C	Siklofosfamid	D	Dimetil fumarat	C
Teriflunomid	X	Mitoksantron	D		
IVIG	C	Metotreksat	X		

FDA'nın İlaç Kullanımının Fetüs için Oluşturduğu Risk Sınıflaması

Kategori A: İlaç kullanımını kontrollü çalışmalarla fetüs için risk olduğu gösterilmemiştir.

Kategori B: Kontrollü bir çalışma bulunmamasına rağmen hayvan çalışmalarında belirlenmiş bir fetal risk yoktur.

Kategori C: Hayvanlar çalışmalarında fetüs üzerinde teratojenik ya da embriyosidal etki gösterilmiştir ve gebe kadınlarda kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Sağlanacak yarar beklenen yan etkilerden daha yüksek olduğu durumlarda kullanılabilir.

Kategori D: Fetal riske ait kanıt bulunmaktadır, ancak bu riske rağmen sağlanacak yarar nedeniyle (yaşamı tehdit eden veya daha güvenli bir ilacın etkisiz olduğu durumlarda) gebe kadınlarda kullanım kabul edilebilir.

Kategori X: Hem hayvanlardan hem de insanlardan elde edilen tecrübeler sonucunda fetal anomaliler gösterilmiştir. Gebelerde kullanım kontrendikedir.

Kaynaklar

1. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Nov 16;75(20):1794-802.
2. Amato MP, Portaccio E. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: Impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs* (2015) 29:207-220.
3. Birk K, Ford C, Smeltzer S, et al. The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol*. 1990 Jul;47(7):738-42.
4. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology*. 2005 Sep 27;65(6):807-11.
5. Confavreux C, Hutchinson M, Hours M, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*. 1998 Jul 30;339(5):285-91.
6. Correale J, Farez MF, Ysrraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. 2012 Nov;72(5):682-94.
7. Coyle PK, Johnson K, Pardo L, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate (copaxone). *Neurology* 2003;60 (suppl 1):A60.
8. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 May; 9(3):198-210.
9. Coyle PK. Multiple sclerosis and pregnancy prescriptions. *Expert Opin. Drug Saf*. (2014) 13(12):1565-1568.
10. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, et al. Pregnancy, delivery and birth outcome in different stages of maternal multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008 May;255(5):623-7.
11. Dahl J, Myhr KM, Daltveit AK, et al. Planned vaginal births in women with multiple sclerosis: delivery and birth outcome. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006;183:51-4.
12. D'hooghe MB, Haentjens P, Nagels G, et al. Menarche, oral contraceptives, pregnancy and progression of disability in relapsing onset and progressive onset multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Apr;18(4):451-9.

13. Dwosh E, Guimond C, Sadovnick AD. Reproductive counselling in MS: a guide for healthcare professionals. *Int MS J.* 2003 Jun;10(2):67.
14. Ferrero S, Esposito F, Pretta S, et al. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Jul 15;115(1):3-9. Review.
15. Fragoso YD, Boggild M, Macias-Islas MA, et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Feb;115(2):154-9.
16. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol.* 2012 Oct 22;12:124.
17. Hakim-Elahi E. Contraception for the disabled. *Female Patient.* 1991 Oct;16(10):19-20, 24, 27.
18. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler.* 2011 Aug;17(8):958-63.
19. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, et al. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord.* 2012 Sep;5(5):247-53.
20. Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurol.* 2013 May;260(5):1202-14.
21. Karlsson G, Francis G, Koren G, Heining P, Zhang X, Cohen JA, Kappos L, Collins W. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology.* 2014 Feb 25; 82(8):674-680.
22. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Dec;79(12):1308-11
23. Lu E, Wang BW, Guimond C, et al. Safety of disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: current challenges and future considerations for effective pharmacovigilance. *Expert Rev Neurother.* 2013 Mar;13(3):251-60; quiz 261
24. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation . *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Aug;83(8):796-802.
25. Niebyl JR. Nonanesthetics drugs during pregnancy and lactation. In: Chesnut DH, ed. *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice.* St.Louis: Mosby, 1994:229-40.
26. Paavilainen T, Kurki T, Parkkola R, et al. Magnetic resonance imaging of the brain used to detect early post-partum activation of multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2007 Nov;14(11):1216-21. Epub 2007 Aug 28.
27. Pasto L, Portaccio E, Ghezzi A, et al. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. *BMC Neurol.* 2012 Dec 31;12:165.
28. Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S, et al. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol.* 2008 Aug;255(8):1250-3.
29. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2005 Sep 27;65(6):802-6. Epub 2005 Aug 10.
30. Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Dec;105(12):1296-9.
31. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMs study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain.* 2004 Jun;127(Pt 6):1353-60.
32. Waubant E, Sadovnick AD. Interferon beta babies. *Neurology.* 2005 Sep 27;65(6):788-9.

ÇOCUK ve ADÖLESAN MULTİPL SKLEROZDA MULTİPL SKLEROZ TANI ve TEDAVİ İLKELERİ

Dr. Belgin Petek Balcı

Çocukluk Çağı Multipl Sklerozda Tanı

- Çocukluk yaş grubunda MS görülme sıklığı erişkine oranla daha azdır. MS hastalarının %1,8-5'inde klinik bulgular 16 yaş altında başlamaktadır.
- Kız çocuklar hastalıktan daha fazla etkilenir ve olguların %97'sinden fazlası RRMS şeklindedir. İlk yıl içinde relaps oranı %34-63 olarak bildirilmiştir.
- Çocuklarda en çok beyin sapı, daha sonra duysal ve motor semptomlar görülür.
- Çocukta MS tanısı erişkinde de olduğu gibi, birbirinden 30 gün ile ayrılmış, SSS'nin farklı alanlarının etkilendiği 2 atak ve MRG'de başlangıç döneminden sonraki ilk 3 ay içinde ortaya çıkan yeni T2 lezyon ya da Gd tutan lezyon temeline dayanır.
- Çocuklarda MRG görünümü erişkinlerden çok farklı olmamakla birlikte, "tümeaktif" lezyonlar ve arka çukur plakları daha sıktır. En belirgin farklılık, ak madde lezyonlarının daha az sayıda olmasıdır.
- İlk atağın ADEM'den ayrılması zor olabilir.
- İlk atakta çocukların ancak %67-83,3'ü erişkin MRG tanı kriterlerini karşılar.
- Çocukluk çağı MS'lerde sensitivite ve spesifiteleri değişik birçok MRG kriteri önerilmiştir, ancak hiçbiri ihtiyacı tam olarak karşılayamamaktadır.
- Callen tarafından aynı yıl yapılan 2 ayrı çalışmada MS'i non-demyelinizan hastalıklardan (sensitivite: %85, spesifite: %95) ve ADEM'den ayırmakta kullanılabilecek kriterler (sensitivite: %81, spesifite: %95) yayınlanmıştır.
- Barkhoff kriterlerinin çocukluk MS'lerinde sensitivitesi %61, spesifitesi %95 bulunmuştur.
- KIDMUS kriterlerinin ise sensitivitesi %11, spesifitesi %100 bulunmuştur.
- Çocuklarda BOS hücre ve protein değerlerinin normal saptanma olasılığı sıktır. Hücre $>10/mm^3$ %41, protein $>0,5$ g/L %35, OKB saptanması %19-87'dir.
- BOS IgG sentezi %85 olguda artmıştır. BOS OKB(+)'liği ya da IgG indeks artışı erken başlangıçlı grupta daha belirgindir.
- Çocuklarda; mevcut MS tanı ölçütleri ihtiyacı tam olarak karşılayamamaktadır.
- Hastalığın gerçek başlangıcı ile tanı arasındaki sürenin kısalığı ve miyelogenезin henüz tamamlanmamış olmasının buna neden olabileceği düşünülmektedir.
- Bu grupta hastalık progresyonu ve özürllülük gelişimi, erişkine kıyasla daha yavaş olmasına

rağmen yakın zamandaki çalışmalar uzun dönem prognozun sanıldığı kadar iyi olmadığını ortaya koymuştur.

Çocukluk Çağı Multipl Sklerozda Tedavi

Atak Tedavisi

- Erişkin MS'lerde olduğu gibi atak tedavisinde kortikosteroidler kullanılmaktadır. 3-5 gün 20-30 mg/kg/gün IV metilprednisolon tedavisi, 2-3 günde bir 5 mg azaltılarak tamamlanır.
- Kortikosteroide yanıtız olgular ya da steroidin kesilmesi sonrası görülen relapslarda IVIG ve plazmaferez atak tedavisi seçeneklerindedir.

Uzun Dönemli Koruyucu Tedaviler

- Çocukluk çağı MS hastalarını, erişkin grup gibi hastalık progresyonu ve atak gelişiminden korumak gereklidir.
- On atlı yaş altında immünmodülatuvlar tedaviler onaylı değildir. Ancak İMT'ler uzun dönem koruyucu tedavi olarak birçok çalışmacı tarafından kullanılmış ve çocuklarda etkili, güvenilir ve iyi tolere edilir bulunmuştur.
- İmmünomodülatör ilaçlar erişkinde olduğu gibi relaps sıklığı ve MRG aktivitesinde azalma, disabilite skorlarında stabilizasyon sağlar.
- Çocuk ve ergende IFN- β ve GA kullanımı; erişkinlerde görülenlere benzer klinik ve laboratuvar yan etkilere neden olmaktadır. Bu yan etkilerle, erişkinlerde önerilen yöntemlerle baş edilebilmektedir.
- İmmünomodülatörlere yanıtız ya da yan etki nedeniyle İMT kullanılmayan RRMS'li çocuk hastalarda natalizumab ya da siklofosfamid kullanılabileceğine dair küçük olgu serileri bildirilmiştir.
- Çocuk ve ergende fingolimod ve teriflunomidin etkinlik ve güvenliğiyle ilgili faz 3 çalışmaları devam etmektedir. Dimetil fumarate, alemtuzumab, lakuinimod, cladribine ve rituksimabın bu yaş grubunda kullanımıyla ilgili henüz yeterli veri yoktur.
- Çalışmalar çocukluk başlangıçlı MS olgularının erişkin başlangıçlılardan daha kötü gidişli olabileceğine ilişkin kanıtlar içermektedir. Bu nedenle tanı kesinleştiğinde özürüllüğün önlenilmesi için erken immünomodülatör tedavi başlanmalıdır.
- Çocuk ve adölesan başlangıçlı MS'li hastalarda etkin tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi, hastalığın seyrinin, tedaviye cevabın araştırılması için çok merkezli prospektif çalışmalara gereksinim vardır. Ancak bu yaş grubunda yeni geliştirilecek tedavilerde risk ve yarar dengesi ayrıntılı tartışılmalı ve çok merkezli çalışma sonuçları etik ilkeler doğrultusunda irdelenmelidir.

Kaynaklar

1. Banwel B, Reder AT, Krupp L, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):472-6.
2. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children: Clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007;6:887-902.

3. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-2069.
4. Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1006-10.
5. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. "MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 72, no. 11, pp. 961-967,2009.
6. Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology* 2009; 72: 968-973.
7. Cole GF, Stuart CAA. A long perspective on childhood multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol*. 1995 Aug;37(8):661-6.
8. Dale RC and Pillai SC. Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:887-893.
9. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler*. 2005 Aug;11(4):420-4.
10. Ghezzi A, Deplano V, Faroni J, et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical features of 149 cases. *Mult Scler*. 1997 Feb;3(1):43-6.
11. Ghezzi A, Pozzilli C, Liguori M, et al. Prospective study of multiple sclerosis with early onset. *Mult Scler*. 2002 Apr;8(2):115-8.
12. Golden GS, Woody RC. The role of nuclear magnetic resonance imaging in the diagnosis of MS in childhood. *Neurology*. 1987 Apr;37(4):689-93.
13. Hahn CD, Shroff MM, Blaser S, et al. MRI criteria for multiple sclerosis: evaluation in a pediatric cohort. *Neurology* 2004; 62:806-808.
14. Kaya D, İdman E, Özakbaş S. Inflammatory Demyelinating Central Nervous System Diseases in Childhood: Clinical and Paraclinical Profiles in 133 Patients Autoimmune Diseases Volume 2012 (2012), Article ID 957802,6 page doi:10.1155/2012/957802.
15. Kornek B, Bernert G, Balassy C, et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. 2003 Jun;34(3):120-6.
16. Kuntz N.L, Chabas D, Weinstock-Guttman B, et al. Treatment of multiple sclerosis in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:505-520.
17. Kurne A, Oguz K, Oz Aksu A ve ark , Magnetic resonance imaging at first episode in pediatric multiple sclerosis retrospective evaluation according to KIDMUS and lesion dissemination in space criteria *Brain and Development* 2010;. 32 (6):487-494.
18. Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. "Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders," *Neurology*, vol. 68, no. 16, supplement 2, pp. S7-S12, 2007.
19. Makhani N, Gorman MP, Branson HM, et al. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Jun 16;72(24):2076-82.
20. Mikaeloff Y, Adamsbaum C, Husson B, et al. "MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood," *Brain*, vol. 127, no. 9, pp. 1942-1947, 2004.
21. Mikaeloff Y, Caridade G, S. Assi S, et al. "Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort," *Pediatrics*, vol. 118, no. 3, pp. 1133-1139, 2006.
22. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms. *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12):1922-8.

23. Sindern E, Haas J, Stark E, et al. Early onset MS under the age of 16: clinical and paraclinical features. *Acta Neurol Scand.* 1992 Sep;86(3):280-4.
24. Talab R, Talabova M, Klzo L. Natalizumab in the treatment of pediatric multiple sclerosis. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012;33(6):579-89.
25. Tenenbaum S, Martin S, Fejerman N. "Disease modifying therapies in childhood and juvenile multiple sclerosis," *Multiple Sclerosis*, vol. 7, p. 57, 2001.
26. Tenenbaum SN. Ethical challenges in paediatric clinical trials in multiple sclerosis *Ther Adv Neurol Disord.* 2012 May; 5(3):139-146.
27. Waubant E, Hietpas J, Stewart T, et al. Interferon beta-1a in children with multiple sclerosis is well tolerated. *Neuropediatrics.* 2001 Aug;32(4):211-3.
28. Yeh EA. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3(5): 293-299.

MULTİPL SKLEROZDA FİZİK TEDAVİ ve REHABİLİTASYON

Dr. Kadriye Armutlu, Dr. Fatma Karantay Mutluay,
Dr. Ayla Fil, Dr. Yeliz Özçelik,
Dr. Numan Demir, Dr. Anıl Tekeoğlu

GİRİŞ

Genç erişkinleri etkileyen, ataklarla seyreden, genellikle ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle, Multipl Skleroz (MS) hastaları için rehabilitasyon süreci ve bu süreçteki uygulamaların kalitesi çok önemlidir. MS alanında çalışan nörologlar için kılavuz olma amacı taşıyan bu yazıda, rehabilitasyon süreci, bu süreçte fizik tedavinin yeri, özellikleri ve uygulama prensipleri hakkında bilgi verilmiştir.

REHABİLİTASYONUN TANIMI

Rehabilitasyon genel anlamda, fonksiyonel olarak kısıtlanmış bireyi, en uygun mental, fiziksel ve sosyal fonksiyona ulaştırmayı, bunun mümkün olmadığı durumlarda yardımcı gereç kullanımı ve yaşanılan çevrenin modifikasyonu ile kişinin topluma katılımını sağlamayı amaçlayan aktif bir süreçtir.

Rehabilitasyon hastalığın evresine göre, restore edici ve koruyucu olmak üzere iki ana başlık altında toplanabilir.

Restore Edici Rehabilitasyon

Hastalık limitleri içerisinde bireye optimal fonksiyonel kapasite kazandırmak amacıyla, kaybolan yetenekler restore edilerek yaşam kalitesinin yükseltilmesi hedeflenir.

Koruyucu Rehabilitasyon

Hastalığın ilerleme limitleri içinde fonksiyonun korunması, ikincil komplikasyonların oluşumunun önlenmesi veya oluştuysa tedavi edilmesi hedeflenir.

REHABİLİTASYON SÜRECİNDE FİZYOTERAPİNİN HEDEFLERİ

Hedefler hastalığın evresine ve hastanın gösterdiği özelliklere göre değişmekle birlikte temel olarak üç başlıkta toplanabilir:

- Mevcut MS semptomlarının hastada oluşturduğu fonksiyonel aktivitelerdeki kısıtlanmalar ve mobilizasyon problemlerini en aza indirgeyerek maksimal bağımsızlık elde etmek,
- Hastalığın ileri evrelerinde immobilizasyonun getireceği olumsuz etkileri engellemek/azaltmak,
- Her seviyedeki hastada yaşam kalitesini mümkün olduğunca en iyi durumda tutmaktır.

MS rehabilitasyonunda fizyoterapi sürecin her aşamasında vardır.

MS HASTASI FİZYOTERAPİSTE NE ZAMAN YÖNLENDİRİLMELİDİR?

MS kronik ve genellikle ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle, hastalığın başlangıcında var olan, fakat herhangi bir özre neden olmayan pek çok bulgu ve belirti bir süre sonra hastanın fonksiyonel aktivitelerine yansiyarak özür oluşturmaktadır.

FİZYOTERAPİST-NÖROLOG İLETİŞİMİ

Bulgu ve belirtiler bir araya gelip, fonksiyonel kayıplar oluşmadan önce hastalar fizyoterapiye yönlendirilmelidir.

- Fizyoterapist ilgili nörologdan hastanın kemiksel durumu hakkında (osteoporoz) bilgi almalı,
- Nörolog hastanın kardiyak problemleri varsa fizyoterapist ile paylaşmalı,
- Özellikle spastisite ile ilgili ilaç dozu ayarlaması ve lokal enjeksiyon uygulamalarından önce fizyoterapistin görüşü alınmalıdır.

FİZYOTERAPİNİN AŞAMALARI

1. Ölçme ve değerlendirmeler,
2. Bulguların yorumlanması ve hedeflerin belirlenmesi,
3. Hasta ve yakınlarının uygulamalar ve hedefler konusunda bilgilendirilmesi,
4. Hedeflere uygun tedavi reçetesinin oluşturulması ve uygulanması,
5. Ev egzersiz programlarının oluşturulması ve ev içi düzenlemeler,
6. Düzenli aralıklarla takip ile değişen ihtiyaçların tespit edilerek tedavi programlarında gereken değişikliklerin yapılmasıdır.

1. Ölçme ve Değerlendirme

Fizyoterapi değerlendirmeleri, fizik muayene ve ölçeklerin kullanımı ile yapılır.

MS'e özel ölçekler:

1. "The Expanded Disability Status Scale (EDSS)": Hastalık evresinin takibi amacıyla kullanılır.
2. "Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)": Test üç aşamada gerçekleşir. MSFC alt ekstremitte fonksiyonları/ambülasyon (25 foot zamanlı yürüyüş testi), üst ekstremitte fonksiyonları (9 delikli çivi testi) ve kognitif fonksiyonları (Paced Auditory Serial Addition Test-PASAT) değerlendirir.
3. "Multiple Sclerosis Impact Scale (MISIS-29)": Bu ölçek, MS'in hasta üzerindeki fiziksel ve psikolojik etkilerini, vücut işlev ve yapılarındaki bozuklukları ve az da olsa özrü ölçen gross, uygulanması kolay bir testtir.
4. "Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument (MSQOL-54)": Bu ölçek sağlıkla ilgili yaşam kalitesini çok yönlü değerlendirir.
5. "The 12-Item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12)": Uygulanması kolay, yürüyüş nedeniyle oluşan özrü değerlendiren bir ölçektir.
6. "Multiple Sclerosis Spasticity Scale": Uzun bir ölçek olup, spastisitenin yarattığı özür ve engeli değerlendirir.

Diğer ölçekler:

1. "The Fatigue Severity Scale (FSS)": Yorgunluğun şiddeti ve oluşturduğu özrü değerlendirir.
2. "The Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)": Yorgunluğun fiziksel, kognitif ve psikososyal yünden hasta üzerinde oluşturduğu özür ve engeli değerlendirir.
3. "The Modified Ashworth Scale": Spastisiteyi sadece derecelendirmek amacıyla sık kullanılan bir ölçektir.
4. "The Barthel Index (BI)": Günlük yaşam aktivitelerini değerlendirir.
5. "The Functional Independence Measure (ŞM)": Günlük yaşam aktivitelerini daha detaylı değerlendirir.

Kaynaklar

1. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability: The 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology* 2003;60:31-6.
2. Hobart JC, Riazi A, Thompson AJ, et al. Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: The Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88). *Brain* 2006;129(Pt1):224-34 (Epub 2005 Nov 9).
3. Ramp M, Khan F, Misajon RA, Pallant JF. Rasch analysis of the Multiple Sclerosis Impact Scale MSIS-29. *Health Qual Life Outcomes* 2009;7:58.
4. Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The multiple sclerosis functional composite: A new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler* 2002;8:359-65.
5. Schwid SR, Covington M, Segal BM, Goodman AD. Fatigue in multiple sclerosis: Current understanding and future directions. *J Rehabil Res Dev* 2002;39:211-24.
6. Solari A, Filippini G, Mendozzi L. Validation of Italian multiple sclerosis quality of life 54 questionnaire. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:158-62.

2. Bulguların Yorumlanması ve Hedeflerin Tespiti

MS Çalışma Grubu Önerisi

- Başlangıç dönemi (bulgu ve belirtiler) (EDSS en az 1) (Bilgilendirme ve egzersizle tanıştırmak)
- Erken dönem (minimal, orta dereceye yakın özür mevcuttur) (EDSS 1.5-5.5) (Restore edici rehabilitasyon)
- Orta dönem (orta dereceli özür mevcuttur) (EDSS 6.0-7.0) (Koruyucu rehabilitasyon-fonksiyonel seviyeyi korumak amaçlı)
- İleri dönem (şiddetli özür mevcuttur) (EDSS 7.0 ve üzeri) (Koruyucu rehabilitasyon-ikincil komplikasyonlardan korumak amaçlı)

3. Hasta ve Yakınlarının Uygulamalar ve Hedefler Konusunda Bilgilendirilmesi

- Fizyoterapist hasta ve yakınlarını uygulamalar, avantajları, dezavantajları konusunda bilgilendirmeli,
- Fizyoterapist tedavi ile hedeflenen kazanımlar konusunda açık olmalı, hasta ve ailenin ulaşamayacak hedefler koymasına izin vermemeli,
- Rehabilitasyonun uzun bir süreç olduğu ve beklentilerin bu doğrultuda olması gerektiği belirtilmelidir.

4. Hedeflere Uygun Tedavi Reçetesinin Oluşturulması ve Uygulanması ERKEN DÖNEM (1.5-5.5 EDSS)

Bağımsız olarak yürüyebilen fakat yürüme mesafesi kısalmış olan bu hastalarda;

- Proksimal ve distal kas kuvvetinin artırılması:

- Bu dönemin başlangıcında distal kas gruplarında, ilerleyen aşamalarında ise proksimale ilerleyen kuvvet kayıpları görülür.
- Kaslardaki kuvvet kayıpları şiddetli olmayıp, genellikle yerçekimine karşı hareketin büyük kısmını tamamlayacak durumdadır.
- Üst ekstremitelerde kuvvet kaybı genellikle belirgin değildir.
- **Spastisitenin inhibisyonu:**
 - Spastisite ilk olarak gastrosoleus ve tibialis posterior kaslarında başlar.
 - Bunları quadriceps femoris ve gluteus maksimus izler.
 - Bu dönemin başları ve ortalarında genellikle tek başına fizyoterapi yöntemleri ile spastisite yönetilebilir.
 - Dönemin sonlarına doğru fizyoterapiye ilave olarak kas gevşetici ilaçlar gündeme gelir.
 - Yürüyüşü kolaylaştırmak amacıyla az destek veren ortezler kullanılabilir.
- **Fleksibilite kazanımı:**
 - Azalmış fleksibilite ağrı, eklem limitasyonları, tonus artışı ve enerji tüketiminin artmasına neden olur.
 - Bu amaçla tüm vücut bölgelerini içine alan düzenli germe egzersizleri yapılmalıdır.
- **Normal hareket komponentleri ve paternlerinin fasilasyonu:**
 - Anormal hareket paternleri erken dönemde engellenmelidir.
 - Ardından normal hareket paternleri fasilite edilmelidir.
 - Bu sayede tonusu artmış kasların aktivasyonu azalır, zayıf kasların ise aktivasyonu artar.
- **Postüral bozuklukların düzeltilmesi:**
 - Postüral bozukluklar en erken dönemde düzeltilmelidir.
 - Hastaya vücut farkındalığı kazandırılmalıdır.
- **Normal duruş dengesi, yürüme şekli ve mesafesinin geliştirilmesi:**
 - Genellikle hastalığın en erken devrelerinde bile denge problemleri mevcuttur.
 - Bu dönemde uygulanacak denge ve yürüyüş eğitimi fonksiyonel kazanımlar yönünden son derece önemlidir.
- **Aerobik kapasitenin artırılması:**
 - Aerobik kapasitenin bu dönemde yüksek tutulması, ileri dönemlerdeki kassal ve kardiyopulmoner durans kayıplarının oluşumunu geciktirir.
- Ev programı ile düzenli egzersiz alışkanlığının yerleştirilmesi ve uygun sportif aktivitelere yönlendirilmesi

SONUÇ

Fonksiyonel kazanım sağlanır + yaşam kalitesi artar.

ORTA DÖNEM (6-7 EDSS)

Başlarda unilateral veya bilateral destekle de olsa çok kısa mesafe yürüyebilen hasta günün önemli kısmını oturarak geçirir, bu dönemin sonlarına doğru tekerlekli sandalyeye bağımlı duruma gelir. Bu hastalarda;

- **Proksimal kas gruplarını fonksiyonel halde tutmaya çalışmak:**
 - Özellikle gövde kaslarının eğitimi üzerinde durulmalıdır.
- **Mevcut olan distal kas kuvvetini korumaya çalışmak:**
 - Aksonal harabiyet giderek arttığı için, ancak mevcut kuvvet korunabilir.
- **Eklem limitasyonlarının gelişimini engellemek:**
 - Aktif-pasif eklem hareketleri ve germe egzersizleri yapılmalıdır.
 - Gerekli olan durumlarda uygun pozisyonun devamı amacıyla yardımcı araç ve ortezlerden faydalanılmalıdır.
- **Spastisitenin olumsuz etkilerini hafifletmeye çalışmak:**
 - Bu dönemde spastisite eklem hareketlerini engelleyecek derecede şiddetli ve yaygındır.
 - Pozisyonlayıcı gece ortezleri kullanılmalıdır.
 - Fizyoterapi tekniklerinin yanı sıra, yüksek dozda kas gevşetici ve lokal inhibisyon yöntemleri (botulinum toksin uygulaması) bir arada kullanılmalıdır.
- **Yutma fonksiyonlarının gözden geçirilmesi ve tavsiyeler:**
 - Yutma fonksiyonları değerlendirilmeli, disfajiye ait bulgu varsa etkili yutma teknikleri öğretilmelidir.
 - Önemli bir disfaji bulgusu varsa hastaya oral-motor tedavi uygulanmalıdır.
- **Göğüs fizyoterapisi yöntemlerinin kullanımı:**
 - Akciğer kapasiteleri mümkün olan en iyi durumda tutulmalıdır.
 - Bronşiyal doluluk varsa göğüs fizyoterapisi ile bronşiyal hijyen sağlanmalıdır.
- **Enerji tüketimini minimale indirmek amacıyla enerji koruma tekniklerinin öğretilmesi ve kendine yardım aletlerinin kullanımı**
- **Uygun yürüme yardımcıları ve ortez kullanımı ile hastanın mobilizasyonunu mümkün olduğunca devam ettirerek, tekerlekli sandalyeye geçişi geciktirmek**
- **Ev içi düzenlemeler:**
 - Evde yapılacak basit değişiklikler ve eşyaların ergonomik yerleşimi mobilizasyonun devamının sağlanmasında yardımcı olur.
- **Uygun tekerlekli sandalye seçimi:**
 - Tekerekli sandalye hastanın ölçülerine uygun olmalıdır.
 - Fonksiyonel düzeyinin gerektirdiği ölçülerde destek vermelidir.

Tekerlekli sandalyeye geçtikten sonra hastanın ortez desteği ile günlük olarak en az yarım saat ayakta tutulması osteoporoz oluşumunu geciktirir.

SONUÇ

Fonksiyonel seviye sabit tutulur + tekerlekli sandalyeye geçiş geciktirilir + yaşam kalitesi korunur.

İLERİ DÖNEM (7.5-9.5 EDSS)

Hasta bu dönemin başlarında günün önemli kısmını tekerlekli sandalyede geçirir, transferlerinde kısmi bağımlıdır, dönemin ortalarında transferlerinde de bağımlı duruma gelir. İlerleyen aşamalarda günün tümünü yatakta geçirir. Bu hastalarda:

- **Uygun transfer yöntemlerinin ve sandalyede yapacağı egzersizlerin öğretilmesi:**
 - Biyomekaniksel prensipler çerçevesinde transfer yöntemleri öğretilmelidir.
 - Basınç yaraları konusunda uyarılmalı, havalı minder kullanımı ve sandalyede uzun süre kalmaması tavsiye edilmelidir.
 - Oturma sırasında düzenli diyafragmatik ve göğüs solunum egzersizleri yapmalı, postürüne dikkat etmelidir.

- **Yatak komplikasyonlarının önlenmesi:**

- **Akciğer enfeksiyonlarının önlenmesi için:**

Hasta yüksek yatış pozisyonunda tutularak akciğerlerin etkili havalanması sağlanmalı, günde 2-3 defa en az 1 saat olmak üzere dik oturma pozisyonuna getirilmeli,

İki saatte bir incentive spirometre ile derin inspirasyon yapmalı (10 tekrar),

Bol sıvı alınarak balgam atılışı kolaylaştırmalı,

Öksürme gücü düşük olan hastaların yakınlarına abdomen destekli öksürme manevraları öğretilmeli,

Balgam retansiyonu varsa göğüs fizyoterapisi uygulanmalıdır.

- **Yatak yaralarının önlenmesi için:**

Havalı yatak kullanılmalı,

Çarşafklar kuru ve düzgün olmalı, cilt nemli kalmamalı,

Hastanın pozisyonu ülser açılmadıysa 2 saatte bir, açıldıysa yarım saatte bir mutlaka değiştirilmeli,

Kızarıklıkların başladığı bölgenin çevresine kan dolaşımını artırmak amacıyla hafif friksiyon masajı uygulanmalıdır.

- **Kontraktürlerin önlenmesi için:**

Günde üç defa pasif eklem hareketi yapılmalı,

Pasif eklem hareketleri sırasında osteoporoz nedeniyle oluşabilecek kırık riski göz ardı edilmemeli, özellikle kalça eklemının internal rotasyon ve hiperaddüksiyon hareketleri başta olmak üzere, tüm hareketlerde aşırı zorlamadan kaçınılmalı ve bacıklar bu konuda bilgilendirilmelidir.

Yatak içi pozisyonlamalara dikkat edilmeli, gerekliyse yardımcı ekipmanlardan faydalanılmalıdır.

SONUÇ

Rahatlar + hayatta kalış süresi uzar.

5. Ev Egzersiz Programlarının Oluşturulması

- MS gibi kronik hastalıklarda ev egzersizleri rehabilitasyonun önemli bölümünü oluşturur.
- Fizyoterapist ev programı oluştururken, caydırıcı olmamak için egzersiz çeşidi ve sayısını en az seviyede tutmalıdır.
- Hasta ve yakınlarına ev egzersizlerinin gerekliliği hakkında anlayabilecekleri şekilde mesajlar verilmelidir.

6. Düzenli Aralıklarla Takip ile Değişen İhtiyaçların Tespit Edilerek Tedavi Programlarında Gereken Değişikliklerin Yapılması

Aktif tedavinin zaman ve maliyet yükü nedeniyle sürekliliği mümkün değildir. Bu nedenle belli aralarla (en az 3 ay) veya önemli değişiklikler hissedildiğinde hasta fizyoterapistine müracaat etmelidir.

2. SEMPTOMLARA YÖNELİK FİZYOTERAPİ UYGULAMALARI

Kas Zayıflıkları

- Kuvvetlendirme eğitimine proksimal bölge ağırlıklı başlanmalı, proksimal kontrol geliştikçe distal kısımlara ağırlık verilmelidir.
- Uygun egzersiz şekline kas testi sonuçlarına göre karar verilmelidir.
- Dirençli egzersiz uygulanacaksa, direnç fazla olmamalı, hastada oluşturduğu yorgunluk düzeyi iyi değerlendirilmeli ve tekrar sayısı az tutulmalıdır.
- Direnç; fizyoterapist tarafından elle uygulanabileceği gibi, hazır ağırlıklar ve therabantlar da kullanılabilir.

- Egzersizlerin standart bir tekrar sayısı yoktur. Fizyoterapist hastanın vereceği yanıtlara ve yorgunluk durumuna göre tekrar sayına karar vermelidir.
- Yorgunluk şikayeti fazla olan hastalarda farklı stratejiler oluşturulmalıdır.
- Egzersizler sırasında sıcaktan şikayet eden hastalar için el ve ayaklara soğuk uygulama yapılmalıdır.
- İstenilen ölçüde kuvvetlendirme elde edilemediği takdirde, elektrik stimülasyonu kullanılabilir. Dikkat edilmesi gereken aşırı kassal yorgunluk oluşturmadan uygulanmalıdır.

İzyoterapi ile kas zayıflıkları azaltılabilir.

Spastisite

Fizyoterapi uygulamalarının seçiminde;

- Spastisitenin şiddeti, yaygınlığı ve üzerinden geçen süre,
- Spastik kasın iç yapısında kalıcı değişikliklerin varlığı,
- Eklem limitasyonları ve kontraktürlerin varlığı,
- Duyu kayıpları ve kognitif problemler,
- Hastanın fonksiyonel seviyesi kriter alınır.

Fizyoterapi uygulamaları spastik kasın inhibisyonu amaçlı direkt ve antagonist kasın fasilitasyonunu hedef alan indirekt yöntemler olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

Direkt yöntemler:

- Spastik kasa uzun süreli soğuk uygulama,
- Antispastik ortezlemeler,
- Germe egzersizleri,
- PNF tekniklerinden kas-gevşeme yöntemi,
- Johnstone basınç splintleri,
- TENS,
- Antispastik pozisyonlamalar,
- Yumuşak doku ve eklem mobilizasyonları,
- Vestibüler stimülasyon,
- Hipoterapi (terapötik amaçlı at binme).

İndirekt yöntemler:

- Antagonist kasta uyarım amaçlı kısa süreli soğuk uygulama,
- PNF tekniklerinden tekrarlanan kontraksiyonlar,
- Elektrik stimülasyonu (fonksiyonel elektrik stimülasyonu, yüksek voltaj galvanik stimülasyon vs.),
- Biofeedback uygulamaları.

Spastisitenin yönetiminde her zaman fonksiyonel kazanım hedeflenmelidir.

Quadriceps femoris spastisitesi hastanın ayakta durmasına yardımcı olur.

Spastisitenin uzun süreli kontrolü için antagonist kas mutlaka kuvvetlendirilmelidir.

Hastaya öneriler:

- Germe egzersizleri düzenli yapılmalı,
- Gece yatış pozisyonuna dikkat etmeli,
- Gün içinde uygun postür korunmalı,
- Aktiviteler sırasında fazla efor harcamamaya özen göstermeli, enerji koruma yöntemleri kullanılmalı,
- Aktiviteler sırasında solunum kontrolüne dikkat etmeli,
- Vücudu sıkan kıyafetler tercih edilmemeli,
- Kabız olmamaya çalışmalı,
- Cilt bütünlüğü ve tırnak bakımına dikkat etmelidir.

Fizyoterapi minimal dereceli spastisitenin kontrol edilmesinde tek başına etkilidir. Şiddet arttıkça lokal enjeksiyonlar, ilaçlar ve cerrahi uygulamalar gündeme gelse de fizyoterapi her zaman programda yer almalıdır.

Ataksi

- Tedavi programı gövde ve ekstremitte stabilizasyonunun geliştirilmesi üzerine kurulmalıdır.
- Eğitiminde önce gövde stabilizasyonu geliştirilmeli, ardından ekstremitte stabilizasyonu üzerinde durulmalıdır.
- Stabilizasyon eğitimi her fonksiyonel pozisyonda yapılmalıdır.
- Statik stabilizasyon kazanıldığında, dinamik stabilizasyon eğitimine geçilmelidir.
- Denge eğitiminde aktiviteleri zorlaştırmak amacıyla; propriyoseptif, görsel ve vestibüler sistemler kullanılmalı ve bu sistem girdilerinde değişiklikler yapılmalıdır.
- Aktiviteler, basitten karmaşığa, parçadan bütüne, şuuruldan otomatiğe doğru ilerletilmelidir.
- Nörofizyolojik temelli egzersizler kullanılmalıdır.
- Tremor ve ataksiyi azaltmak amacıyla kompensatuar stratejiler kullanılmalıdır. Üst ekstremitte fonksiyonları el bileği ve/veya ön kolu masa üstünde destekleyip üst ekstremitenin stabilize edilmesi gibi tekniklerle geliştirilebilir. Bu kompensasyon yemek yerken, birşeyler içerken, bilgisayarda veya yazı yazarken uygulanmalıdır.
- Gövde ve ekstremitte stabilizasyonunu artırmak için giysilere ve ekstremitte distaline ağırlık asılması bir seçenektir. Ancak ağırlıkların MS'te yorgunluk açığa çıkarabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Ayrıca serebellum çabuk adapte olacağı için ağırlık bir süre sonra artırılmalıdır.
- Fonksiyonu optimize etmek için destek yüzeyini genişletip stabilizeyi artıran yürümeye yardımcıları ve diğer ekipmanlar kullanılmalıdır.
- Baş desteği olan veya yüksek sırt desteği olan sandalyeler gibi postür ve oturma ekipmanları baş titubasyonlarını azaltmaya yardımcı olur.

Fizyoterapi ataksinin azaltılması ve kontrolünde en etkili yöntemdir.

Yorgunluk

SORUN	ÇÖZÜM
Spastisite ve fonksiyonel yetersizlikler <ul style="list-style-type: none"> Hareket kısıtlılığına ve kişinin günlük yaşam aktivitelerinde çok fazla enerji harcamasına neden olan spastisiteye bağlı ikincil zayıflıklar 	Spastisitenin azaltılması, enerji koruma tekniklerinin öğretilmesi, zayıf yapıları destekleme amaçlı ortez ve yardımcı ekipman kullanımı, ev düzenlemesi
Solunum ile ilgili problemler <ul style="list-style-type: none"> Solunum için harcanan enerjinin artması 	Diyafragmatik solunumun ve solunum kontrolünün öğretilmesi, yardımcı solunum kaslarının kullanımının azaltılması
Başka bir hastalık <ul style="list-style-type: none"> Enfeksiyon 	Hekime danışma
İklim, hava durumu <ul style="list-style-type: none"> Sıcak hava ve nem Basık ve bunaltıcı hava 	Soğutma tekniklerinin kullanımı
Kullanılan bazı ilaçların yan etkileri	Hekime danışma
Uyku problemleri <ul style="list-style-type: none"> Uykuya dalmakta güçlük ve erken uyanma Sık sık uyanma ve uyku kalitesinin bozulması 	İlaç kullanımı ve gevşeme tekniklerinin öğretilmesi
Stres	Stres yaratan faktörlerin azaltılması ve psikolojik bir destekle stresle başa çıkma yöntemlerinin öğrenilmesi
Depresyon ve kaygı	Depresyonun medikal tedavisi, psikoterapi, gevşeme teknikleri, davranış modifikasyonlarının öğretilmesi

MS hastalarında yorgunluğu artıran faktörler:

- Aerobik egzersizler, kişinin enerji düzeyini artırır ve yorgunluğun hızlı açığa çıktığı kasları güçlendirir. Bu amaçla aerobik egzersizler hastalara haftada 3-4 kez, 30 dakikalık bir program şeklinde verilir. Yüklenme maksimum kalp hızının %60-80'i arasında olmalıdır.
- Gevşeme egzersizleri ve yoga, taichi vb. egzersizler de yorgunluğu azaltmak için kullanılabilir. Solunumun düzenlenmesi, spastisitenin azaltılması ve psikolojik rahatlama sağlaması nedeniyle yorgunluğu azaltmada yararlıdır.
- Hastaya vücut içi ısısını düşük tutmada yardımcı olacak önerilerde bulunulmalıdır.
- Bazı yaşam tarzı değişiklikleri, yardımcı araçlar, çevresel düzenlemeler yorgunluk algılamasını azaltmak amacıyla tercih edilmelidir. Bu amaçla:

- Aktivite günlüğü tutularak, hastayı en çok yoran aktiviteler belirlenip ilgili adaptasyonlar yapılabilir.
- Baston, koltuk değneği, yürüteç veya tekerlekli sandalye gibi yürümeye yardımcı bir araç veya cihaz kullanılması günlük yaşamı kolaylaştırır ve enerji tüketimini azaltır. Halen kullanılan bir cihaz varsa ve buna rağmen fazlaca yorgunluk hissediliyorsa cihazda değişiklikler yapılabilir ya da başka bir cihaz önerilebilir.
- Ev ve iş yerinde gerekli düzenlemeler yapılarak enerji harcamasını artıracak faktörler ortadan kaldırılabilir.
- Enerji koruma teknikleri mutlaka öğretilmelidir. Bu amaçla hastalara:
 - Tüm işlerini önem sırasına göre listelemesi ve aktiviteler içerisinde en öncelikli olanların yapılması, İşlerin planlanması:

Haftalık plan yapılması, hafta boyunca yapılacak en yorucu işlerin listesinin çıkarılması ve asla hepsinin aynı anda yapılmaması,

Yorucu işlerin en enerjik hissedilen saatte yapılması,

Öğleden sonra dikkat ya da fizik egzersiz gerektiren görevlerden kaçınılması,

İş için plan yapılması önerilmelidir (örn. yemek yaparken tüm malzemeleri buzdolabından tek seferde almak gibi).

 - İş gücü tasarrufu için, aynı tip işlerin biriktirilip, tek seferde yapılması,
 - Aşırı egzersizden kaçınılması, örneğin; merdiven çıkmak yerine asansör kullanma, alışverişte arabayı özürülüler için ayrılan yerin yakınına park edip yürüme mesafesini kısaltarak daha az enerji harcanması,
 - Evin ve iş yerinin uzanma, eğilme, tırmanma ve taşıma gibi aktiviteler yapılmasına gerek kalmayacak şekilde düzenlenmesi,
 - Normal yürüyüş hızında yürünmesi, hızlanılmaması,
 - Aktivitelerin mümkün olduğu kadar oturarak yapılması,
 - Vücudu doğru kullanmanın öğrenilmesi,
 - Çevredekilerden (aile, arkadaşlar) yardım alınması, evde ve iş yerinde tüm işlerin mümkün olduğu kadar paylaşılması,
 - Eğer hasta tüm gün ayakta çalışmayı gerektiren bir işte çalışıyorsa mümkünse aynı iş yerinde oturarak yapabileceği başka bir işe geçmesi, masa başında çalışıyorsa oturduğu sandalyenin vücuduna tam uygun ve ergonomik olmasına dikkat etmesi,
 - Her saat başı 10 dakika mola vermesi,
 - Serin kalması,
 - Sosyal toplantıları arasına zaman koyması tavsiye edilir.

Solumun Problemleri

- Hastaya diyafragmanın daha etkin çalıştığı torokalumbal bölgenin nötral pozisyonu,
- Gerektiğinde uygulaması amacıyla hastaya postüral drenaj ve etkili öksürme,

- Her türlü fonksiyonel pozisyonda solunum kontrolü,
- Egzersizleri solunumla kombine bir şekilde yapması öğretilmelidir.
- Bronşiyal hijyenin bozulduğu durumlarda, aktif göğüs fizyoterapisi fizyoterapist tarafından uygulanmalıdır.

DİSFAJİ

MS'te Yutma Bozukluğunun Belirtileri

- Çiğneme güçlüğü,
- Yeme ya da içme sonrası ani öksürme,
- Aşırı salya üretimi ve salyayı kontrol edememe,
- Ani nefes alamama,
- Boğazda yemek batması hissi,
- Zayıf ve incelmış ses tonu,
- Besini ağızın arka kısmına taşımakta zorluk,
- Aspirasyon, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları,
- Besinin ağızdan ya da burundan geri gelmesidir.

Uygulamalar:

- Yutma refleksini uyararak, yutmayı kuvvetlendirici tedavi yöntemleri kullanılmalıdır (termal taktik uyarılar, derin farengeal sinir stimülasyonu, özel yutma egzersizleri, larenks mobilizasyonu gibi).
- Yutma manevraları; özel yutma teknikleri aspirasyonun engellenmesinde ve güvenli oral alımın devam ettirilmesinde kullanılmaktadır. Hangi yöntemin uygun olacağı yutma bozukluğu uzmanı tarafından yutma değerlendirmeleri esnasında belirlenir.
- Yutmayı etkileyen postüral değişiklikler ortadan kaldırılmalıdır.
- Yutma esnasında hiyolarengeal bölgenin hareketliliğinin artırılması amacıyla orofarengeal elektrik stimülasyonu kullanılmalıdır.
- Oral hijyen sağlanmalıdır.
- Yutma bozukluğu olan hastada olası problemlerde yakınlarının yapması gerekenler öğretilmelidir.

Yutma Bozukluğu Olan Hastalara Genel Öneriler

- Beslenme sırasında hasta dik pozisyonda olmalı (yaklaşık 90°),
- Besinler küçük parçalar halinde alınmalı,
- Beslenme çok yavaş olmalı, aynı saat içinde yalnız tek çeşit gıda alınmalı,
- Yemek yerken konuşmaktan kaçınılmalı,
- Ağızın bir tarafı zayıfsa, besin güçlü tarafa alınarak çiğnenmeli,
- Yutma esnasında gövde öne alınmalı, baş aşağı çevrilmeli ve çene göğse yaklaşmalıdır. Bu pozisyon yemek esnasında yutmanın gücünü artırır ve hava yoluna olan kaçakları azaltır,
- Terapist izin vermedikçe katı ve sıvı gıdalar aynı anda verilmemeli,
- Su içme aktivitesi sırasında hastanın başını kaldırmasını engellemek için önu kesilmiş bir bardak (burun bardağa dokunduğunda başı kaldırmamak için burnun geleceği yer kesilerek) kullanılmalı ve çene göğse yakın pozisyonda tutulmalı,
- Beslenme esnasında ortam iyi ayarlanmalı, dış uyaranların etkisi mümkün olduğunca azaltılmalı,
- Her öğünden sonra hasta mutlaka 90° açıda 30-45 dakika oturmalıdır.

MS hastaları yutma rehabilitasyonuna iyi yanıt verir. Aktif tedavi olmaksızın basit önerilerle de hastaların yutmaları güven altına alınabilir.

Erken dönemde farkına varılan problemlerin önüne geçmek oldukça kolaydır. Bu nedenle bulgulardan herhangi birini saptadıysanız, hastanızı hemen bir uzmana yönlendiriniz.

Mesane Problemleri

• **Mesane eğitimi:** Tuvalete çıkma sıklığının belirlenmesi için, hastalara düzenli günlük tutmaları istenir. İlk hafta idrar yapma sıklığı 30-60 dakika olarak belirlenir ve bu şemaya göre tuvalete çıkması istenir. Süre dolmadan idrara çıkma ihtiyacı olsa bile tuvalete gitmemeleri tavsiye edilir. Süre dolduğunda ise idrar hissi olmasa da idrar yapmaya çalışmaları gereklidir. İdrar yapma sıklığı programa olan uyum ve başarıya göre her hafta 15-30 dakika arasında artırılmalıdır. Böylece mesane kapasitesi artırılarak idrar yapma aralığı 3-4 saate çıkarılmaya çalışılır.

• **Pelvik taban egzersizleri (kegel egzersizleri):** Pelvik taban kaslarını kuvvetlendirmek için yapılır. Ancak bu egzersizleri öğretmek zordur.

Öncelikle bu kasların hastaya tanıtılması önemlidir. Öğretme işlemi sırasında hastaya verilmesi gereken bilgi "işemenizi başlattıktan sonra durdurmaya çalışın bu durdurmanıza yarayan kaslar pelvik taban kaslarınızdır" olmalıdır.

- Egzersizler mutlaka mesane boşken yapılmalı,

- Kalça, karın ve uyluk kasları kasılmadan izole olarak pelvik taban kasları kasılmalı,

- Egzersizler sırasında kesinlikle nefes tutulmamalı,

- Doğru kasların nasıl kasılacağı öğretildikten sonra, bu kasları günlük aktiviteler sırasında da (otururken, telefon ile konuşurken) kasma gerektiği hastaya anlatılmalı,

- Egzersizler önce yerde sırt üstü pozisyonda yapılmalı, sonra oturma ve ayakta durma pozisyonlarına geçilmeli,

- Günde en az 3-6 kez yapılmalı,

- Bu egzersizler 3 saniye kontraksiyon, 5 saniye gevşeme olacak şekilde arka arkaya 12-15 kez tekrarlanmalı,

- Gereken durumlarda bu egzersizlerin yapılmasını kolaylaştıracak aletler kullanılmalıdır (SÜPER KEGEL).



• **Biofeedback yönteminin kullanımı:** Pelvik taban kaslarının kasılma ve gevşemesi bir ekran ve ses aracılığı ile hasta anlayabilecek duruma getirilir.

• **Elektrik stimülasyonu:** Vajina ya da rektuma yerleştirilen elektrod yardımıyla pelvik taban kaslarının elektrik yoluyla uyarılmasıdır. Elektrik stimülasyonu yöntemi haftada 3 kez 20-30 dakikalık seanslar şeklinde 6-8 hafta süresince uygulanır.

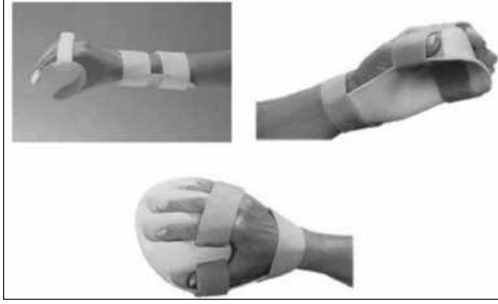
Ortezler ve Splintler

Üst ekstremité splintleri: Eli fonksiyonel pozisyonda tutmak için kullanılan splintler parmaklarda abdüksiyon, ekstansiyona yakın semifleksiyon, el bileğinde ekstansiyon ve ön kolda nötral pozisyonda sağlayacak şekilde yapılır.

Üst ekstremité splintleri volar ve dorsal olmak üzere iki tiptir. Dorsal splintler hastaya giydirilmesi zor olması nedeniyle daha az tercih edilir.

Alt ekstremité ortezleri (AFO): Ayağı dorsifleksiyonda tutmak, dizi desteklemek, spastisiteyi inhibe etmek amacıyla kullanılırlar.

Quadriceps ortezin meydana getireceği bükme momentine karşı koyamayacak güçte ise dorsal AFO'lar kullanılır.



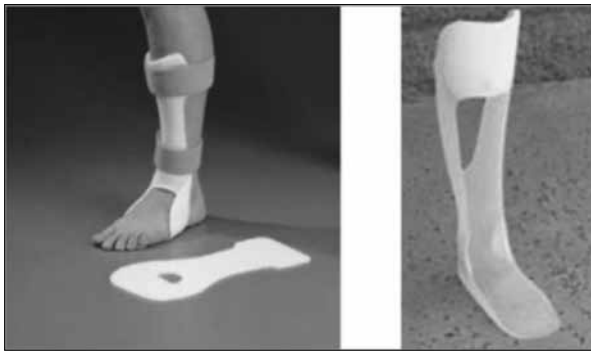
Volar splintler



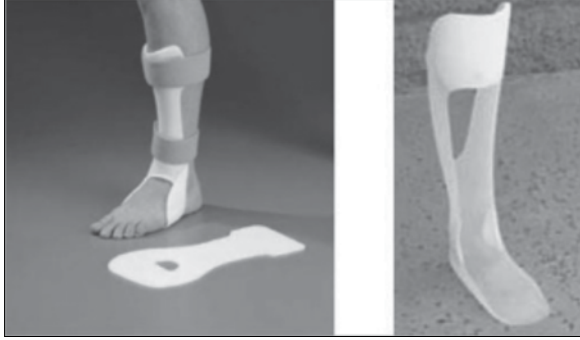
Posterior leaf spring

Semirigid AF

Semirigid eklemli AFO



Dorsal AFO



Uzun yürüme ortezi

Uzun inhibitör ortezi

- Ortez kullanımına geçiş zamanlaması iyi yapılmalı, erken veya geç kalınmamalı,
- Hastadan alınan ölçüye göre yapılmalı, hazır ortezlerden kaçınılmalı,
- Ortez şekline hastanın mobilizasyon düzeyine göre karar verilmeli,
- Ortezin sertlik derecesine karar verilirken spastisitenin ve/veya eklem limitasyonunun şiddeti göz önünde bulundurulmalı,
- Duyu ve kognitif problemleri yoğun olan hastalarda ortezi kullanımı konusunda dikkatli olunmalı,
- Hasta ve yakınları ortezi kullanımı konusunda eğitilmeli,
- Ortezin ve ekstremitenin temizliğine dikkat edilmeli,
- Deri her gün düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Yürüme Yardımcıları

- Doğru bir yürüme yardımcısına karar vermek hastanın mobilizasyonunu devam ettirmek için önemlidir.
- Yürüme yardımcısına karar verirken öncelikle hastanın fonksiyonel ve kognitif düzeyi incelenmeli,
- Alt ekstremitte kas kuvvetinin yanı sıra üst ekstremitte kuvveti, kas tonusu, denge bozuklukları göz önünde bulundurulmalıdır.



Canadian baston

Üç ve dört nokta bastonlar



Normal ve el adaptasyonlu sabit yürüteçler

Fizyoterapist, hastaya yürüme yardımcısı ile ilgili eğitim vermelidir. Yürüme yardımcılarının yanlış kullanımı düşme riskini artırır.

MS ve Sıcak İntoleransı

Hastalara özellikle sıcak bir ortamda bulunmak zorunda kaldıklarında veya egzersiz yaptıklarında vücut iç ısılarını düşürmeye yardımcı önerilerde bulunulabilir:

- Dışarı çıkacaksa havanın serinlediği saatleri tercih etmeli,
- Eğer kişinin imkanı varsa egzersizlerini su içinde yapmalı,
- Sıcak ortamlardan kaçınmalı (sıcak banyo, kaplıcalar, güneşte yatmak vb.),
- Güneş ışığına doğrudan maruz kalmamalı,
- Güneşten korunmak için şapka, şemsiye ve gözlük kullanılmalı,
- Açık renkli, hafif giysiler giyilmeli,
- Ilık suyla duş alınmalı, ayaklar soğuk suya daldırılmalı, mümkünse havuz veya denize girilmeli,
- Giysiler suyla nemlendirilmeli,
- Soğutucu jel paketleri taşınmalı,
- Bir cep vantilatörü edinilmeli,
- Çok sıvı alınmalı, özellikle soğuk içecekler tüketilmeli,
- Klimalı yerlerde bulunmaya özen gösterilmeli,
- Uzun yolculuklardan kaçınılmalıdır.

MS ve Spor

Spor uzun yıllar MS'lilere tavsiye edilmemiştir. Bunun nedeni, fiziksel aktivitenin yorgunluk ve vücut ısısında artışa neden olacağı, sonuç olarak MS semptomlarının geçici de olsa artabileceği endişesidir. Ancak, kişinin kapasitesine uygun bir spor seçilirse ve bazı koruyucu önlemler alınırsa sporun herhangi bir sakıncası yoktur.

Sporun sağladığı yararlar:

- Spor rehabilitasyona yardımcıdır.
- Fiziksel güç ve becerileri, denge ve koordinasyonu artırır.
- Sosyal ilişkileri güçlendirir.
- Psikolojik olarak beden imajı ve kendine güveni geliştirir.
- Hareketsizliğin olumsuz etkilerini azaltır.
- Yaşam kalitesini artırır.

Önerilebilecek sporlar:

Kollarda güç kaybı yoksa	Bir taraf vücut yarısında tutulum varsa	Hastalığın ağır olduğu durumlarda	Herkes için en uygun sporlar
Yüzme	Yürüme	Tavla	Yüzme
Okçuluk	Yüzme	Satranç	Yürüme
Kano	Bisiklet	Balık avlama	Bisiklet
Atıcılık	Okçuluk	Uçurtma uçurma	Kol ergometresiyle çalışma
Kayak (özel üretilmiş)	Atıcılık	Kuş seyretme	Aerobik egzersizler
Yelken (alt ekstremite tutulumu)	Tenis		Kayak
Tekerlekli sandalye basketbolu	Dans		
Tekerlekli sandalye hokeyi	Orienteering (yön bulma)		
Tekerlekli sandalye eskrimi	Yelken		
Tekerlekli sandalye tenisi	Kano		
Masa tenisi	Balık avlama		
Oturma voleybolu	Masa tenisi		

Uyarılar:

- Hastanın fiziksel kapasitesine uygun sporlar seçilmelidir.
- Görme problemi olanlar top oyunları gibi hızlı hareket ve takip gerektiren sporlardan kaçınmalıdır.
- Atak dönemlerinde dahi aşırı yorgunluğa kaçmadan, spora devam edilebilir. Ancak bu dönemde yaralanma riskine dikkat edilmelidir.
- Uzun mesafe yüzme, dağcılık veya kayak turları gibi dayanıklılık gerektiren sporlar uygun değildir.

Öneriler:

- Kişi gün içinde en zinde hissettiği zamanı belirleyip, o saatte spor yapmalıdır.
- Aktivite sırasında dinlenme molaları verilmelidir.
- Bol su içilmelidir.
- Sportif faaliyetten sonra vücut serin bir havuz ya da duşta soğutulmalıdır.
- Grup halinde çalışmak evde tek başına çalışmaktan daha etkili olduğu için tercih edilebilir.
- Rekabetçi sporlara katılım kişinin fiziksel kayıplarının derecesine bağlıdır.
- Orta zorlukta fakat düzenli olarak spor yapılmalıdır.
- Yaralanma ve burkulma riski yaratan aşırı efordan uzak durulmalıdır.

Kaynaklar

1. Armutlu K, Karabudak R, Nurlu G. Physiotherapy approaches in the treatment of ataxic multiple sclerosis: A pilot study. *Neurorehabil Neural Repair* 2001;15:203-11.
2. Boissy AR, Cohen JA. Multiple sclerosis symptom management. *Expert Rev Neurot-* her 2007;7:1213-22.

3. Bovend'Eerd TJ, Newman M, Barker K, Dawes H, Mineli C, Wade DT. The effects of stretching in spasticity: A systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89: 1395-406.
4. Brown TR, Kraft GH. Exercise and rehabilitation for individuals with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005;16:513-55.
5. Carroll CC, Gallagher PM, Seidle ME, Trappe SW. Skeletal muscle characteristics of people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:224-9.
6. De Ridder D, Ost D, Van der AF, et al. Conservative bladder management in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:694-9.
7. Edward S. *Neurological Physiotherapy: A Problem-Solving Approach*. New York: Churchill Livingstone, 1996.
8. Gibson-Horn C. Balance-based torso-weighting in a patient with ataxia and multiple sclerosis: A case report. *J Neurol Phys Ther* 2008;32:139-46.
9. Giovannelli M, Borriello G, Castri P, Prosperini L, Pozzilli C. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2007;21:331-7.
10. Jones K, Barker K. *Human Movement Explained: Posture*. Oxford: Butterworth and Heinemann, 1996.
11. Kabat H. Proprioceptive neuromuscular facilitation in therapeutic exercise. In: Licht S (ed). *Therapeutic Exercise*. 2nd ed. Baltimore, Maryland: Wavverly Press, 2003:327-43.
12. Krause P, Ficzek J, Straube A. FES cycling reduces spastic muscle tone in a patient with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation* 2007;22:335-7.
13. Miller L, Mattison P, Paul L, Wood L. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spasticity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:527-33.
14. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;24:CD005029.
15. Nilsagard Y, Denison E, Gunnarsson LG. Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis—a randomized trial. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2006;1:225-33.
16. Petrilli S, Durufle A, Nicolas B, et al. Influence of temperature changes on clinical symptoms in multiple sclerosis: An epidemiologic study. *Ann Readapt Med Phys* 2004;47:204-8.
17. Pizzi A, Carlucci G, Falsini C, Verdesca S, Grippo A. Application of a volar static splint in poststroke spasticity of the upper limb. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1855-9.
18. Pope PM. Postural management and special seating. In: Edwards S (eds). *Neurological Physiotherapy: A Problem Solving Approach*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 1996.
19. Schapiro RT. Management of spasticity, pain and paroxysmal phenomena in multiple sclerosis. *Current Neuroscience Rep* 2001;1:299-302.
20. Shah A. Fatigue in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2009;20:363-72.
21. Smedal T, Lygren H, Myhr KM, et al. Balance and gait improved in patients with MS after physiotherapy based on the Bobath concept. *Physiother Res Int* 2006;11:104-16.
22. Shumway A, Woollacott CM. *Motor Control: Theory and Practical Applications*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
23. Umphred D, Byl N, Lazaro R. Interventions for neurological disabilities. In: Umphred DA (ed). *Neurological Rehabilitation*. 4th ed. St. Louis: Mosby, 2001.
24. Zajicek J, Freeman J, Porter B. *Multiple Sclerosis Care: A Practical Manual*. New York: Oxford University Press, 2007.



TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ

Kızılırmak Mah. 1442 Sok. No: 4 / 7 (Alternatif Plaza) Çukurambar / ANKARA

Tel: +90 312 435 59 92 - 287 22 40-47 | Faks: +90 312 431 60 90

www.noroloji.org.tr