

Dizgi Hazırlık: Galenos Yayınevi

Genel Koordinatör: Ecz. İbrahim ÇEVİK

“Multipl Sklerozda Tanı ve Tedavi kılavuzu” kitabının basım ve yayın hakları Galenos Yayınevi’ne aittir. Bu kitabın hiç bir bölümü yayıncının yazılı izni olmaksızın basılamaz, fotokopi, kayıt, tekrar çoğaltma gibi elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılmaz, kaynak gösterilerek kısa alıntılar yapılabilir.

ISBN: 978-975-6058-76-3



Yayınevi / Publishing House

Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21 34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye
Tel.: +90 212 621 99 25 Fax: +90 212 621 99 27 E-mail: info@galenos.com.tr
Baskı: Senk Ofset Matbaacılık Reklam Promosyon ve Tan. Hiz. San. Dış. Tic.
Ltd. Şti. Topkapı, Maltepe Mah. Litros Yolu No: 24, Zeytinbirnu, İstanbul.
Tel.: +90 212 493 26 26
Basım Tarihi: Kasım 2013

İÇİNDEKİLER

Multipl Skleroz.....	1
Multipl Skleroz ve İlişkili Hastalıkların Tanı ve İzleminde Manyetik Rezonans İnceleme İlkeleri.....	15
Multipl Sklerozda Atak Tedavisi.....	20
Relapsing Remiting Multipl Sklerozda Hastalık Seyrini Değiştirici (IMT) Tedaviler ve Natalizumab.....	25
Multipl Sklerozda İmmünsupressif ve Diğer Tedaviler.....	40
Multipl Sklerozda Oral Tedaviler	57
Multipl Skleroz Sürecinde İzlenen Semptomların Tedavisi.....	62
Multipl Skleroz ve Aşılanma.....	72
Multipl Sklerozda Kontrasepsiyon, Gebelik ve Laktasyon	75
Çocuk ve Adolesan MS'de Tanı veTedavi ilkeleri	80
Multipl Sklerozda Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	84

ÖNSÖZ

Türk Nöroloji Derneğinin Değerli Üyeleri,

“Multipl Sklerozda Tanı ve Tedavi Kılavuzu” çalışma grubumuzun öz verili çalışmaları ile, gelişen ve değişen bilgiler temelinde yenilenerek kullanıma sunulmuştur.

Bu kılavuz, bir cep kitabı olmanın çok ötesindedir ve tanı ve tedavi ilkeleri ile ilgili en son bilgileri güncel çalışma pratiğine aktarmaktadır.

Çok dinamik bir grup olan Multipl Skleroz Çalışma Grubunun katkısı ve emeği olan tüm üyelerine teşekkürlerimi sunar, kılavuzun yararlı olmasını dilerim.

Kılavuz konusunda öneri ve eleştirilerinizin daha başarılı çalışmalara dayanak sağlayacağı umuduyla saygılarımı sunarım.

Multipl Skleroz Çalışma Grubu Adına
Prof. Dr. Egemen idiman

MULTİPL SKLEROZ

Dr. Aysun ÜNAL, Dr. Hatice MAVİOĞLU, Dr. Ufuk EMRE

MULTİPL SKLEROZ

Multipl Skleroz (MS) inflamasyon, demyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize otoimmün bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Myelin 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, başağrısı, demans düzeyinde kognitif yıkım, kortikal belirtiler, işitme kaybı, amyotrofi seyrek görülen belirti ve bulgulardır.

Hastalık başlangıcındaki belirtiler ve sıklıkları

Bir yada daha fazla ekstremitede güçsüzlük	%35
Optik nörit	%20
Parestezi	%20
Diplopi	%10
Vertigo	%5
Mesane problemleri	%5
Diğer	<5

MS KLİNİK SEYİR TİPLERİ:

Klinik seyir dört başlık altında tanımlanmaktadır;

• **Ataklarla seyreden (RRMS)**

- Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur
- Ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez

• **Sekonder progresif (SPMS)**

- Ortalama 5-6 yıllık erken dönem sonrası ikincil ilerleyici dönemdir.
- Atak ve iyileşmeler ile giden bir dönemin ardından atak sayısının azaldığı, düzelmelerin az olduğu, özürüllüğün giderek arttığı tablolardır.

• **Progresif- Relapsing**

- Başlangıçtan itibaren ataklar yaşansa da sürekli bir ilerleme mevcuttur

• **Primer progresif (PPMS)**

- Genellikle iyileşme kaydedilmeden, başlangıçtan itibaren hastalığın ilerlemesi ile karakterize seyir gösteren tablodur.
- Seyir hızlı ya da yavaş olabilir.

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 klinik bir tanıdır. Hastalığın kesin tanısı için kullanılabilecek bir laboratuvar yöntemi yoktur. Tanı olguların klinik özellikleri, hastalığın gidişi ve yardımcı laboratuvar yöntemleri kullanılarak konulur.

MS tanısı düşünülen bir olguda;

- Öykü ve nörolojik muayene bulguları MS ile uyumlu mu? (bakınız belirtiler)
- Klinik tablo ile ilişkilendirilmesi daha mümkün gözükene bir açıklama var mı?
- SSS'de MS ile uyumlu çoklu lezyonlar var mı?
- Lezyonlar demyelinizan görünümde mi?
- SSS ile ilişkili bir immunolojik bozukluk var mı?

Sorularının cevaplanması gerekmektedir.

Bazı olgularda tanı klinik, muayene ve laboratuvar bulguları ile kolaylıkla konabilir. Bu durumda bile olası diğer sebep olabilecek hastalıklar dışlanmalı ve gerekli laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. Bununla birlikte özellikle erken evredeki olgularda tanı koyma zorlukları sıklıkla yaşanır. Bu dönemde klinik ve radyolojik takip tanıyı kesinleştirmede önemlidir.

1983 yılında oluşturulan Poser tanı kriterlerinde kesin MS tanısı için kullanılan "farklı zamanlarda iki ya da daha fazla SSS bölgesinin tutulumunun olduğu, iki ya da daha fazla atak gözlenmesi"altın standart olarak kabul edilmiştir. Klinik kesin MS tanısı için gerekliliklerde eksiklik olduğu durumlarda laboratuvar bulgularındaki bozukluklar destekleyici bulgular olarak kullanılmıştır.

Görüntüleme, elektrofizyoloji ve beyin omurilik sıvısı incelemeleri, özellikle ikinci klinik atak ya da nörolojik kaybın saptanamadığı durumlarda, klinik kriterleri desteklemek amacı ile kullanılan yardımcı yöntemlerdir.

Primer progressif MS tanısı için 2000 yılında Thompson ve arkadaşları tarafından çalışmalar yapılmış, tanı için en az bir yıl süreli kötüleşme süresinin olması ve BOS, uyarılmış potansiyeller ve MRG ile tanının desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu kriterler ile kesin MS tanısı koymak için BOS'ta oligoklonal bandların pozitif bulunması gereklidir. Ayrıca MRG kriterlerinde de kesin MS ile uyumlu olarak bildirilmiş MR bozukluğunun olması gerekmektedir. Bu MR bulguları 9 ya da daha fazla beyin lezyonu; ya da iki ya da daha fazla spinal kord lezyonu; ya da bir spinal kord lezyonu ile birlikte 4-8 arasında beyin lezyonu olarak belirlenmiştir. Olası primer progressif MS tanısı için tanıyı kesinleştiremeyen MR bulgularının yanına uyarılmış potansiyellerdeki bozuklukların varlığı eklenmiştir.

Bütün bu araştırmalara rağmen özgüllüğü ve duyarlılığı en yüksek olan kriterleri oluşturma çabaları devam etmiştir. Uluslararası bir panelle oldukça geniş kabul gören Mc Donald kriterleri oluşturulmuştur. Burada en önemli gelişme MR incelemede zamanda ve nörolojik sistemlerde yayılımı gösteren özelliklerin kriterlere eklenmesidir. Böylece tek klinik atak ile başvuran bir olguda MR ile zamanda ve mekanda yayılımın gösterilmesi ile MS tanısı konulabilmektedir. 2011 yılında Chris H. Polman ve arkadaşları MS tanısında Mc Donald Kriterlerini revize etmiştir. Bu konsensus çalışmasında MR incelemelerde tek bir görüntüleme ile SSS lezyonlarında zamanda ve mekanda yayılımın gösterilebileceği bildirilmiştir. Bu kriterler tanı kriterlerini basitleştirmekte ve daha kolay tanı konabilmesini sağlamaktadır. Ancak MS çalışma grubu tarafından aşırı tanılama sorunlarına yol açabileceği bu nedenle dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir. Klinik belirtilerin en azından öyküde var olması, nörolojik muayene bulgularına MR görüntülerinin destek amaçlı kullanılması önerilmektedir.

Tablo: MS tanı kriterleri: McDonald et al., 2001/5

Klinik (Atak)	Muayene bulgusu	MS tanısı için gerekli ek kanıtlar
≥ 2	≥ 2	Ek kanıtı gerek yok. Tercihen paraklinik kanıtlar kullanılabilir **
≥ 2	1	MR da değişik yerleşimli lezyonlar veya BOS (+) ve ≥ 2 MS ile uyumlu MR lezyonu veya Yeni farklı alan ile uyumlu atağı beklemek
1	≥ 2	MR da değişik zamanlı lezyonlar veya Yeni atağı beklemek
1	1	MR da değişik yerleşimli lezyonlar veya ≥ 2 MS ile uyumlu MR lezyonu ve BOS (+) ile birlikte MR da zamanda yayılımı göstermek veya Yeni atağı beklemek
Başlangıçtan itibaren progressif seyir		BOS (+) ve MR da değişik yerleşimli lezyonlar (MR kanıtı: ≥ 9 beyin lezyonu; Veya ≥2 spinal kord lezyonu; Veya 4-8 beyin ve 1 spinal kord lezyonu; Veya (+) VEP ve MR da 4-8 beyin lezyonu; Veya (+) VEP ve MR da < 4 beyin + 1 spinal lezyon VE MR da değişik zamanlı lezyonların gözlenmesi Veya bir yıl süre ile klinik ilerlemenin sürmesi

Zamanda ve mekanda yayılımı saptamak için MR kriterleri		
	Mekanda yayılım	Zamanda yayılım
McDonald 2001	<p>Aşağıda tariflenen dört kriterin üçünün pozitif olması</p> <p>1 gadalinium pozitif Gd (+) lezyon veya 9 T2 hiperintens lezyon</p> <p>≥ 1 juxtakortikal lezyon</p> <p>≥ 3 periventriküler lezyon</p> <p>≥ 1 infratentoriyal lezyon</p> <p>Not: 1 spinal lezyon, beyin lezyonlarından birinin yerine geçer (spinal lezyon: > 3mm, < 2 vertebra segment; enine kısmi spinal tutulum)</p>	<p>İlk klinik ataktan en az 3 ay sonra yapılan MR'da atakla ilişkisiz yerleşimli Gd (+) lezyon;</p> <p>Bu MR da Gd (+) lezyon yoksa, en az 3 ay sonra yinelenen yeni MR'da Gd (+) lezyon/yeni T2 lezyon;</p> <p>MR ilk atağı izleyen 3 ay içerisinde yapılmışsa, ikincisi en az 3 ay sonra yapılmak üzere yukarıdaki MR kriterlerine uyum</p>
McDonald 2005	<p>Aşağıda tariflenen dört kriterin üçünün pozitif olması</p> <p>1 Gadolinium pozitif Gd (+) lezyon veya 9 T2 hiperintens lezyon</p> <p>≥ 1 juxtakortikal lezyon</p> <p>≥ 3 periventriküler lezyon</p> <p>≥ 1 infratentoriyal lezyon ya da spinal kord lezyonu</p> <p>Not: Spinal lezyon infratentoriyel lezyon olarak kabul edilir. Tüm spinal lezyonlar toplam lezyon sayısı içerisinde sayılır</p>	<p>İlk klinik ataktan 3 ay sonra yapılan MR'da atakla ilişkisiz yerleşimli yeni Gd (+) lezyon;</p> <p>Ya da ilk MR'dan bir ay sonra yinelenen MR'da yeni T2 lezyon</p>
Yeni kriterler	<p>Aşağıda tariflenen alanların ≥ 2 sinde ≥ 1 lezyon: periventriküleri juxtakortikal, posterior fossa, spinal cord</p>	<p>İlk MR'dan sonra yapılan (süre kısıtlaması yok) takip MR'larında yeni T2 lezyon saptanması</p>

MS TANISINDA PARAKLİNİK KANITLAR

Beyin Omurilik Sıvısı İncelemeleri

Görünüm: Berrak

Basınç: Normal

Elektrolit ve glukoz: Normal

Hücre Sayımı:

Atak veya ataksız dönemler hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak 10-20 lenfosit/cm³ gözlelenebilir,

>50 lenfosit/cm³ gözleendiğinde ayırıcı tanı tekrar gözden geçirilmelidir.

ADEM olgularında akut dönemde >100 lenfosit/cm³ saptanabilir.

Protein:

Olguların 2/3'ünde protein düzeyi normaldir. 1/3 olguda (0.5-0.7 g/L) hafif düzeyde yüksek saptanabilir.

Oligoklonal band:

İntratekal IgG sentezi MS için yüksek oranda karakteristiktir.

Kabul gören ve önerilen BOS ve serumda "izoelektrik fokuslama" yöntemi ile oligoklonal bandların incelenmesidir.

İzoelektrik fokuslama ile klinik kesin MS olgularının >95'inde oligoklonal band pozitifliği gözlenir. Ülkemizde pozitiflik oranı biraz daha düşük görünmektedir.

BOS'da oligoklonal bandların pozitif, serumda negatif olması, ya da BOS'da serumdan daha fazla band gözlenmesi santral sinir sisteminde immünolojik aktivasyonun olduğunu gösterir.

Oligoklonal bandlar MS'in başlangıcında negatif bulunabilir, ilerleyen dönemlerde pozitif olabilir. Pozitif saptandıklarında bir daha kaybolmazlar.

Klinik izole sendrom olgularında oligoklonal bandların saptanması klinik kesin MS'e dönüşüm olasılığını artırır.

IgG İndeksi:

BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serumdaki albumin düzeyi oranına bölünmesi ile elde edilir. 0.66 üzerindeki değerler artmış oranı gösterir. BOS elektroforez ya da izoelektrik fokuslama sonuçları ile ilişkilidir ancak kalitatif bir yöntem olduğundan sensitivitesi düşüktür.

İntratekal IgG ölçümünde kullanılacak kantitatif yöntemlerin ise uygulaması zordur.

BOS incelemesi ne zaman yapılmalı?

- o Henüz KKMS tanısı almamış olgularda BOS incelemesi yapılmalıdır.
- o MS tanısı almış olgularda da BOS incelemesi tanıda değerlidir.
- o MS olgularının izleminde tanıda kuşku doğduğunda BOS incelemesi tekrarlanmalıdır. hastalıkta gözlenebilir.

*BOS oligoklonal band pozitifliği MR ve Uyarılmış potansiyellerde olduğu gibi MS'e spesifik değildir. Intratekal IgG sentezi beyin ve meninklerin akut - kronik inflamasyonunda, enfeksiyonlarında, paraneoplastik hastalıklarda vb pek çok hastalıkta gözlenebilir.

Uyarılmış potansiyeller

Görsel uyandırılmış potansiyellerde latans ve amplitudun değerlendirilmesi hem tanı hem de izlem açısından önem taşımaktadır. Fiksasyon ve görme keskinliğindeki sorunlar yanlış pozitif sonuçlar verebilir.

Uluslararası kabul görmüş kriterlere göre, öncelikle P100 potansiyelinin latansı değerlendirilir. Amplitüdün düşük oluşu klasik olarak iskemik ON'un lehine değerlendirilirken günümüzde amplitüd düşüklüğünün MS'de aksonal hasar ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (Göze ait primer bir patoloji olmadığı durumlarda OCT ile retinal sinir lifleri tabakasının ölçümünün hastalığın aktivitesi ve prognozuna yönelik gösterge olabileceğine dair çalışmalar yayınlanmaktadır ancak henüz rutin kullanım ve anlamı ile ilgili yeterli bilgi yoktur).

Somatosensoryal uyandırılmış potansiyel incelemesinde hem üst hem de alt ekstremitede değerlendirilmelidir. Öncelikle kortikal potansiyeller (P40 ve N20) değerlendirilir. Lezyon lokalizasyonu için spinal potansiyeller de değerlendirilebilir.

Grubun önerisi: MS hastalarında VEP ve SEP istenmesi hem tanı hem takip açısından değerlidir.

Kesin MS tanısı konulmuş olgularda dahi yapılması önerilen laboratuvar incelemeleri: Çalışma grubu önerisi:

Hemogram, Sedimentasyon, C-reaktif protein

Rutin biyokimya: Kan şekeri, Karaciğer fonksiyon testleri, Böbrek fonksiyon testleri, lipid paneli, homosistein

Hormon: Tiroid fonksiyon testleri, Tiroid otoantikörleri, B12, folik asit,

Vaskülit belirteçleri: ANA (>1/320, paternleri), antidsDNA, antikardiolipin antikörleri, Anti-ssA, Anti-ssB, P-ANCA

**MS ve diğer otoimmün hastalıkların birlikte görülebileceği akıld tutulmalıdır.

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 inflamatuvar demyelinizan 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 başağrısı, 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 progressiftir 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 gidışı inflamatuvar demyelinizan hastalıklarından biridir. Sıklıkla başağrısı, afazi, kognitif ve davranışsal bozukluklar ve nöbetler ile kendini gösterir.

Histopatolojik olarak konsantrik, lamelli tarzda demyelinizan ve eşlik eden remyelinizan alanlarla karakterizedir.

Tanı histopatolojik bulgular ile konulmasına rağmen son yıllarda MR bulguları ile tanı 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. Beyin omurilik sıvısında (BOS) hücre reaksiyonu gözlenir ancak oligoklonal bant saptanmaz. Merkezi sinir sistemi ile birlikte periferik sinir sistemi tutulumu da tanımlanan olgular bildirilmiştir.

Nöromyelitis Optica (Devic Sendromu);

Nöromyelitis Optica (Devic Sendromu); optik sinirlerin ve omuriliğin ön planda tutulduğu SSS'in nadir görülen, otoimmün inflamatuvar demyelinizan bir hastalığıdır. İlk kez 1984 yılında Gault ve Devic tarafından tanımlanmıştır. NMO, son 10 yıldaki gelişmeler ışığında nöromyelitis optika spektrum hastalıkları(NMODS) başlığı altında toplanan, NMO IgG pozitifliği ile ilişkili daha geniş bir hastalık yelpazesi içinde yer almaktadır.

2- MS ile karşıabilecek sistemik hastalıklar

- Sistemik Lupus Eritematosus
- Antifosfolipid Antikor Sendromu
- Primer Sjögren Sendromu
- Behçet Hastalığı
- Vitamin B12 eksikliği
- Santral Sinir Sistemi Vaskülitleri
 - o Sistemik vaskülit sekonder
 - o İzole santral sinir sistemi vaskülit

- o Sistemik skleroz
- o Susac Sendromu
- Non-inflamatuar vasküler hastalıklar
 - o CADASIL (serebral otozomal dominant subkortikal iskemik lezyonlar)
- Sarkoidoz
- Kronik infeksiyonlar
 - o Lyme hastalığı
 - o Meningovasküler sifiliz
 - o HIV ensefaliti
 - o Progressiv multifokal lökoensefalopati (PML)
 - o Subakut Sklerozan Panensefalit
 - o Whipple hastalığı
- Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması
- Mitokondriyal hastalıklar
- Herediter ataksiler ve parapareziler
- Lökodistrofiler
 - o Adrenolökodistroşler
 - o Metakromatik lökodistrofiler
 - o Globoid (Krabbe) lökodistrofi
 - o Adult başlangıçlı dominant lökodistrofi
 - o Herediter adult başlangıçlı Alexander hastalığı
- Paraneoplastik sendromlar
- Çöliak hastalığı

Tanıda kırmızı bayraklar

- 60 yaş üstü veya adolesan öncesi başlangıç
- Ailede benzer hastalık öyküsü
- Genç bir hastada primer progressif gidiş
- Erken kognitif bozulma
- Kortikal belirtiler
- SSS tutuluşu dışı semptomlar
- Ekstrapiramidal belirtiler
- Poliradikülopati veya Multipl Kranial sinir tutuluşu
- Amyotrofi
- Hipotalamik bozukluklar

- Diabetes insipidus
- Baş ağrısı ve meningismus
- İsrarlı 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 düşündürten semptomatik ya da asemptomatik (sessiz) lezyonların gözlendiği, santral sinir sisteminin inflamatuar-demyelinizan doğada etkilendiği ilk nörolojik tablo klinik izole sendrom (KIS) olarak adlandırılmaktadır.

Günümüzde tedaviye tam olarak ne zaman başlanması gerektiği konusu tartışmalıdır.

KIS lu olgularda MR incelemede çoklu beyin ya da spinal kord demyelinizan lezyonunun varlığı, BOS'ta oligoklonal band pozitifliği KIS'un MS'in ilk atağı olma olasılığını artırır.

MS tanısı koyabilmek için olası diğer hastalıklar dışlandıktan sonra aşağıda 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.

- Taniya destek olacak MR takip protokolleri (Bakınız MS'de MRI kılavuzu)

- Görüntüleme incelemeleri ile tanı konamamış, ancak kuvvetle inflamatuar bir hastalık düşünülüyor ise BOS'u oligoklonal band 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.

Ayırıcı Tanıda Optik Nörit Özellikleri

MS Tipik	MS'de Nadir	MS için Atipik
Unilateral ON Ağrı	Bilateral ON Ağrısız	Progressif ON Şiddetli, devamlı orbital ağrı
Parsiyel-santral görme bulanıklığı	Işık algısı yok	Kalıcı tam görme kaybı
Normal disk veya hafif ödemli disk	Hemorajisiz orta-ağır disk ödemi Üveit (ılımlı, posterior)	Nöretinit Üveit (ağır, ön)

Ayırıcı Tanıda Beyinsapı-Serebellum Bulguları

MS için Tipik	MS'de Nadir	MS için Atipik
- Bilateral İNO - Ataksi - Farklı yönlerde nistagmus - 6.KS paralizisi - Fasial uyuşukluk	- Unilateral İNO - Fasial paralizisi - Fasial myokimi - Sağırlık - 1.5 sendromu - Trigeminal nevralsi - Paroksizmal tonik spazm	- Tam external oftalmopleji - Vertikal bakış paralizisi - Vasküler alan sendromları - 3.KS paralizisi - Progressif trigeminal nöropati - Fokal distoni, tortikollis

Ayırıcı Tanıda Spinal Kord Bulguları

MS için Tipik	MS'de Nadir	MS için Atipik
Parsiyel Myelopati Lhermitte Deafferente el Uyuşma Üriner urgency İnkontinans Erektil disfonk. Asimetrik progresif Spastik paraparezi	Transvers myelit Radikülopati, arefleksi Segmental ısı ve ağrı kaybı Parsiyel Brown-Sequard Sendromu Fekal inkontinans Simetrik progresif Spastik paraparezi	A. spinal arter sendr. Kauda equina sendromu Tüm duylarda keskin düzey ve lokalize spinal ağrı Brown-Sequard sendromu Akut üriner retansiyon Progressif sensoriyal ataksi

Ayırıcı Tanıda Serebral Hemisfer Bulguları		
MS için Tipik	MS'de Nadir	MS için Atipik
- Hafif subkortikal kognitif bozulma	- Epilepsi	Ensefalopati
- Hemiparezi	- Hemianopi	Kortikal körlük

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. 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.
4. Lublin FD, Reingold SC. Deŝning the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. Neurology 1996; 46: 907–11.
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. P Coyle, B Arnason, B Hurwitz and F Lublin Optimizing Outcomes in Multiple Sclerosis _ A Consensus Initiative Mult Scler 2009; 15; S5
9. Polman, CH, Reingold, SC, Edan, G, Filippi , M, Hartung, HP, Kappos, L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol 2005; 58: 840–846.
10. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP,Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol. 1983 Mar;13(3):227-31.
11. Rosati G. The prevalance of multiple sclerosis in the world: an update. Neurol Sci. 2001 Apr;22(2):117-39.
12. 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 Aug;6(8):677-86.

13. 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 Jun;47(6):831-5.
14. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 1085–96.
15. 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.
16. Miller ve ark. Differential Diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis* 2008; 14: 1157-1174.
17. 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, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302.

MULTİPL SKLEROZ VE İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN TANI VE İZLEMİNDE MANYETİK REZONANS İNCELEME İLKELERİ

Dr. Erdem TOĞROL, Dr. Serkan DEMİR

Multipl Sklerozda Tanı
ve Tedavi Klavuzu

GİRİŞ

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) MS'in tanısını ve takibini değerlendirmede ve MS ile ilişkili durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. MRG, lezyonları saptamada hassas bir tetkiktir ama kesin tanı koyulmasında bazı kriterlerin kullanılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan "McDonald Kriterleri"nde, MS tanısı koyarken, demiyelinizan lezyonların sinir sisteminin farklı yerlerinde, farklı zamanlarda oluşturduğunun ("zaman ve mekan yayılımı" diye bilinen özelliklerin) gösterilmesinde, MRG'nin değeri vurgulanmaktadır. McDonald kriterlerinin mekansal yayılımı için Barkhof kriterleri kullanılmaktadır.

2005 yılındaki McDonald kriterlerinde aşağıdakilerden en az üçünün olması gerektiği vurgulanmıştır:

- ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya kontrast tutan ≥ 1 lezyon
- ≥ 3 periventriküler lezyon
- ≥ 1 jukstakortikal lezyon
- ≥ 1 infratentorial lezyon

Spinal kord lezyonları infratentorial lezyon yerine geçebilir, total lezyon sayısına dahil olabilir, kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir.

2010 yılındaki revizyonda MSS'nin aşağıdaki 4 alanından en az ikisinde en az bir lezyon bulunmalıdır.

- *Periventriküler
- *Jukstakortikal
- *İnfratentorial
- *Spinal kord

(Gd+ lezyon katkısı çıkarılmıştır, *Beyin sapı ve spinal kord lezyonları semptomatikse kriterler içerisinde değerlendirilmez.)

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. 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. Bu deyim kortekse temas etmesi halinde kullanılır.

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

MRG yapılmasının önerildiği durumlar (Ana Endikasyonlar)

1. Klinik İzole Sendrom (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 Kranyal MRG

b. Tanıda şüphe devam ediyorsa veya kranyal 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'ın tekrarlanması :

Yeni hastalık aktivitesinin tanımlanması için beyin MRG'nin tekrarlanması (Mc Donald kriterlerine göre MS tanısının konabilmesi için)

2. MS tanısı olan hastalar:

a. Başlangıç değerlendirme için bir kranyal MRG

b. Aşağıdaki durumlarda hemen kontrol MRG'ları 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

• Ayrıca subklinik hastalık aktivitesini değerlendirmek için 2-3 yılda bir kontrol MRG'ı gerçekleştirilir. Hastalar ve klinik gelişime göre bu süreler değişebilir; ancak yukarıdaki şartlardan biri olmadan hastalara çok sık görüntüleme yapılması önerilememektedir.

Omurilik ile ilgili hastalık aktivitesine işaret eden semptomları olan hastalarda kontrol değerlendirmesinde spinal MRG da yapılması, ya da kranyal MRG'ın yerine spinal MRG yapılması tercih edilebilir.

3. “Radyolojik İzole Sendrom”:

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

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

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

MRG'NİN TEKNİK ÖZELLİKLERİ

1. Beyin ve omurilik MRG incelemelerinin mutlaka 1 veya 1.5 Tesla üzerindeki alan gücü (Şeld strength) olan MRG cihazlarında yapılması önerilir. Yüksek manyetik alan gücü (1.5 Tesla ve üstü güçte) tercih edilmelidir. Bu güç yüksek rezolüsyon sağlamaktadır. 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 artırır. Yeni cihazlarda hassas hastalara klostrifobik etkide bulunma olasılığı da azalmıştır. Bu nedenle kapalı cihaz öncelikle tercih edilmelidir. Ancak çok özel bir durum olarak ve başka çare kalmazsa klostrifobik hastada açık MRG cihazlarında, daha düşük alan yoğunluklarında çekim seçeneği kabul edilebilir.

2. Ardırsıra kesit aralığı 5 mm'den fazla olmamalı, olanak varsa, kesit aralığının 3 mm'ye kadar azalması yeğlenir.

3. MRG'lerin birbiriyle karşılaştırılabilmesi için aksiyal kesitlerin başlangıç düzlemi aynı olmalıdır. Kesitler subkallosal çizgi referans alınarak düzenlenmelidir.

4. Kraniyal incelemelerde sagittal ve aksiyal T1, T2 ve FLAIR ve postkontrast aksiyal T1 ağırlıklı kesitler alınmalıdır.

5. Spinal incelemeler aksiyal ve sagittal T1 ve T2, postkontrast T1 planlarında yapılmalıdır.

6. Optik sinirin görüntülenmesi için yağ baskılı optik sinire yönelik MRG istenmelidir.

7. Kontrastlı inceleme 0.1 mmol/kg gadolinyum 30 saniye içinde verildikten sonra ve en az 5-10 dakika beklendikten sonra postkontrast yapılır.

8. Gerekirse seçilmiş hastalarda Difüzyon MR, MR Spektroskopi tetkikleri gerçekleştirilebilir.

9. MR görüntülemenin fetüs üzerine zararlı etkisi gösterilmemiş olmakla birlikte, hamilelerin ilk üç ayda (organogenez döneminde), tıbbi açıdan yüksek düzeyde indikasyon yoksa, MR incelemesine alınmaları tercih edilir.

SONUÇ

Atakta ve atak dışında tek ya da çok sayıda kontrast tutan lezyonla karşılaşılabilir. Radyolojik atak olarak tanımlanabilecek bu durum klinik ataktan onlarca kez fazladır ve sessiz olabilme özelliğine sahiptir. Kontrast tutan plaklarda T1 a incelemelerde hipointens görünüm vardır. (ödem-inflamasyon). Kontrastlanma genelde 1 ay sürer ve bu süreç black hole (kara delik) 'e ilerleyebilir.

T2/FLAIR görüntülerde ödem, inflamasyon, 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 taşır ve yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilir. Hastalığın izlenmesinde bir diğer kriter atrofidir. Serial MR incelemelerinde atrofi ile klinik izlem sürdürülür.

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 MR spektroskopi, Diffüzyon MR inceleme ve MR traktografi incelemeler sayılabilir.

MR Spektroskopi (MRS) ile seyrek olarak doku kimyasal içerik analizi (N-asetil aspartat (NAA), kreatin (Cr), kolin (Cho), miyoinositol (ml)) yapılması gerekebilir. Demiyelinizasyon durumunda kolin 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 görünümlü beyaz cevherin de ADC'si hafif artmıştır. Hastalık kronikleştikçe diffüzyon anisotropisi azalır.

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

Kaynaklar

1. 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.
2. F Barkhof, M Filippi , DH Miller, P Scheltens, A Campi, CH Polman, G Comi, HJ Ader, N Losseff and J Valk : Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, Vol 120, Issue 11 2059-2069.
3. 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.
4. Filippi M., Rocca MA., Barkhof F., Brück W., Chen JT., Comi G., DeLuca G., De Stefano N., Erickson BJ., Evangelou N., Fazekas F., Geurts JG., 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.
5. 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.

MULTİPL SKLEROZDA ATAK TEDAVİSİ

Dr. Aysun ÜNAL, Dr. Nihal IŞIK, Dr. Demet YANDIM KUŞCU,
Dr. Nevin SÜTLAŞ, Dr. Sabahattin SAİP, Dr. Aksel SİVA

Multipl Sklerozda Tanı
ve Tedavi Klavuzu

ATAK-PSÖDOATAK NEDİR?

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

MS hastalığında inflamatuvar ve demyelinizan nedenlerden kaynaklanan, yeni bulguların ortaya çıktığı veya evvelce varolan 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, menstruasyon ve benzeri durumlar da psödoatak ile ilişkili olabilir.

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

Gerçek atak olduğu saptanan her durumun ve günlük yaşam işlevlerini bozmayan atakların tedavi edilmesi şart değildir.

Atak Tedavisinde Metilprednizolon (MP)

Metilprednizolon hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş, sentetik halidir. Dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan-beyin bariyerini geçebilir. İntravenöz (iv) uygulanım SSS'nde hızla yüksek miktarlara ulaşmasını sağlarken, oral uygulanımda ilk geçiş etkisi nedeni ile emilimde azalma gözlenebilir.

Uygulama Şekli

- Yaygın olarak 1gr/gün olarak uygulanır. Özel durumlar dışında 1 gr/günden daha yüksek dozlar önerilmez.

•Yüksek doz IVMP tedavisinin gün içi ritmi bozmadan ve ACTH sentezini en az inhibe edebilmek amacı ile sabahları, tek doz halinde 60-90 dakika içerisinde uygulanması en uygun yöntem kabul edilmektedir.

TEDAVİ ÖNCESİNDE YAPILMASI ÖNERİLEN TETKİKLER

- ⇒ Hemogram
- ⇒ CRP, sedimentasyon
- ⇒ AKŞ
- ⇒ Elektrolitler,
- ⇒ Akciğer grafisi (daha önce yapılmamışsa ve şüpheli durumlarda)
- ⇒ TİT

UYGULAMA ŞEKLİ

- ⇒ Prednol-L amp 250 mg,
4 adet (toplam 1000 mg/gün)
- ⇒ 100-150ml %5Dx medifleks içinde
- ⇒ 60-90 dakika içinde
- ⇒ İntravenöz infüzyon

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

• Tedavi 3-10 gün süreyle uygulanmaktadır.

• Tedavi süresince tuz ve karbonhidrat alımı kısıtlanmalıdır. Diet kısıtlaması tedavi sonlandırılmasını takiben 1 hafta içinde hafifletilerek kaldırılır.

• Tedavinin oral kortizon ile azaltılarak kesilmesi konusunda yeterli kanıt yoktur. Genellikle oluşabilecek yan etkiler nedeniyle oral kortizon ile azaltılarak kesilmesi önerilmez.

• Bu uygulama ayaktan yapılabilmekle birlikte aşağıdaki durumlarda hastaneye yatış tercih edilir:

- ⊞ Hipertansiyon, DM, geçirilmiş ülser, bilinen duyu durum bozukluğu, psikotik hastalık öyküsü vb. gibi ilaç yan etkisi olasılığını arttıran durumlarda
- ⊞ Çocuk ve yaşlı hasta grubu, hamilelik gibi özel durumlarda
- ⊞ Hasta veya yakınının sosyokültürel durumu nedeniyle tedavi uygulamasında yanlışıklar olabileceği öngörülüyorsa

• Hastaneye yatırılmadan tedavi yapılan hastaların, tedavi süresince istirahat etmeleri önerilmektedir.

• Immunmodulator ve immunsupresif 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.

• Hamilelikte tedaviyi gerektirecek ciddiyetteki ataklar için genellikle kısa dönem steroidlerin güvenli olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber çok gerek olmadıkça 1. trimesterde tedaviden kaçınılması önerilmektedir (Bkz gebelik ve MS kılavuzu).

Yan etkileri:

İVMP tedavisi uygularken özellikle bazı durumlara dikkat edilmelidir.

⊞ *Enfeksiyon:* KS tedavisi öncesinde mutlaka enfeksiyon kontrolü yapılmalıdır. Eğer enfeksiyon tespit edilirse atağın ve enfeksiyonun ciddiyetine göre 2-3gün uygun antibiyoterapi yapıldıktan sonra tedavi başlanabilir.

⊞ *Gastrointestinal sistem bulguları:* GIS'e ait semptomlar tedavi öncesi sorgulanmalıdır. Tedavi sırasında dispepsi, epigastrik ağrı, yanma gözlenebilir. Gastrik yakınma olmasa da İVMP tedavisi sırasında H2 reseptör blokleri verilmesi uygundur.

⊞ *Diyabet Mellitus:* Diyabet öyküsü ayrıntılı sorgulanmalı, riskli hastalar tedavi sırasında yakından izlenmelidir.

⊞ *Osteoporoz:* KS'lerin korkulan yan etkilerinden biri osteoporozdur. Bazı çalışmalar İVMP 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
- ✧ Menstruel bozukluklar
- ✧ Hirsutizm
- ✧ Akne
- ✧ Kilo artışı

ATAK TEDAVİSİNDE DİĞER AJANLAR

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

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

- Farklı uygulama şemaları mevcuttur.
- 50 ünite (1 mg)/gün- 5-7 gün, im olarak verildikten sonra, 50 ünite (1mg)/günaşırı, 3-5 gün süreyle uygulanabilir
- Dozun azaltılarak kesilmesi uygundur
- Klinik çalışmalar ACTH'ın MS atak tedavisinde etkili olduğu ancak MP nun, ACTH'dan biraz daha etkin olduğu belirlenmiştir.
- IVMP uygulanmasında zorlukla karşılaşılan durumlarda, ya da steroid tipinin değişmesi gereken durumlarda 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 plasmaferez denenebilir (Bkz plazmaferez tedavi klavuzu)

IVIg: MS ataklarının tedavisinde IVIG kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. (Bkz IVIG tedavi klavuzu)

Kaynaklar

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, Filippi ni 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., Sibilgia 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 methlprednisolone 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. Filippi ni 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

RELAPSİNG REMİTING MULTİPL SKLEROZDA HASTALIK SEYRİNİ DEĞİŞTİRİCİ (İMT) TEDAVİLER VE NATALİZUMAB

Dr. Nevin SÜTLAŞ, Dr. Feray SELEKER,
Dr. Nur YÜCEYAR, Dr. Arif ÇELEBİ, Dr. Erdem TOĞROL,
Dr. Emin ÖZCAN, Dr. Dilek NECİOĞLU

Multipl Sklerozda Tanı
ve Tedavi Klavuzu

GİRİŞ

Relapsing Remitting tip Multipl Skleroz (RRMS) tedavisinde hastalık seyrini olumlu yönde değiştirebildiği saptanan ilk ajanlar, immunomodülatuar ilaçlar (İMT) olarak adlandırılır. Glatiramer Asetat (Copaxone) ve İnterferon beta (IFN β)ları içeren İMT'ler, klasik tedaviler olarak anılmakta ve birinci basamak ilaçlar olarak kabul edilmektedir.

1. İnterferon (IFN β) beta'lar:

RRMS'de uzun vadeli koruyucu tedavide kullanılmakta olan IFN- β 'lar, anti-viral, anti-profleratif ve immün-modulatuvar özelliklere sahiptir. Klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni plak gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri gösterilmiştir. IFN- β 1b (Betaferon) ve IFN- β 1a (Avonex ve Rebif) olmak üzere iki tip rekombinant insan interferon-beta ürünü vardır. Enjeksiyon yeri, uygulama sıklığı ve uygulanan doz açısından farklılıklar gösterebilir de her iki IFN β -1a ürününün fiziksel yapısı ve özellikleri özdeştir.

2. Glatiramer asetat (GA)

Copolimer adıyla da bilinen GA (Copaxon) polipeptid yapıda doğal 4 aminoasidin (L-glutamik asit, L-alanin, L-tirozin, L-lizin) sentetik bileşimidir. İmmunomodulatuvar ve nöroprotektif etkileri bildirilmektedir. Klinik olarak atak sıklık ve şiddetini, radyolojik olarak da yeni plak gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı etkileri gösterilmiştir.

Tablo 1. Klasik İMT'ler (Birinci basamak tedaviler)

Ürün	İnterferon-beta 1b Betaferon	İnterferon-beta 1a (Avonex)	İnterferon-beta 1a (Rebif)	Glatiramer acetate (Copaxone)
Uygulama	250 μ g/ sc/ günaşırı	30 μ g/im/ haftada bir kez	22/44 μ g/ sc / haftada üç kez	20 mg/ sc/ her gün

İnterferonlar ve Glatiramer Asetat'ın karşılaştırıldığı çalışmalar:

1- *BEYOND*: GA 250 ile 500µg IFN β -1b ile izlem. Atak hızı ve özürülükte (EDSS) ilerleme ile T1 hipointens lezyon volümünde artış açısından karşılaştırılan iki ajan arasında fark bulunmamış.

2- *REGARD*: GA ile interferon beta-1a (Rebif). 24 ay izlem. İlk atak zamanı, yeni T2 lezyon sayısı ve volümü ile kontrastlı lezyon volümü arasında fark bulunmamış (IFN β-1a grubunda kontrast tutan lezyon daha az (p=0,0002)).

3- *Khan ve ark*: Copaxone, Avonex ve Betaferon alanlar ile tedavi almayan hastalar. Prospektif açık uçlu, 18 ay izlem. Copaxone ve Betaferon grubunda atak sıklığı anlamlı az bulunmuş (sırası ile p<0,0001 ve p=0.001)

4- *Carra ve ark*. Avonex, Rebif, Betaferon ve Copaxone ile tedavi almayan hastalar. Retrospektif gözlemsel. Tedavi alan gruplarda yıllık relaps sayısı azalırken en fazla azalma %81 ile Copaxone grubunda bulunmuş.

İMT başlanması ve sürdürülmesi

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

İMT başlama kriterleri:

- Kesin RRMS
- 18-60 yaş arası
- Son 2 yıl içinde iki ya da daha fazla sayıda atak
- Hastanın bağımsız ya da destekle yürüeyebilir durumda olması (EDSS 0-5.5 arasında hastalar)
- Suicid riski taşıyan ağır depresyon bulunmaması /veya varsa tedavisinin yapılmış olması

Hangi ilaç, ne zaman, hangi hastaya başlanmalı?

- Ruhsatlı dört ajandan herhangi biri (Betaferon, Avonex, Rebif, Copaxon) seçilebilir.
- 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 öyküsü/hızı, klinik bulguların tipi ve lokalizasyonları ile MR bulguları (aktif plak/lezyon yükü ve atrofi) ilaç seçiminde dikkate alınmalıdır.

• Hastalığı çok aktif olan ve ağır seyredeceği öngörülen hastalarda, klasik IMT yerine ilk aşamada yeni ilaçlardan birinin başlanması düşünülebilir.

• Benign MS tanısını önceden saptayacak bir yöntem yoktur. Bu nedenle kesin MS tanısı almış ve RRMS özelliklerini taşıyan hastalarda tedaviye başlanır. Benign MS olgularında IMT kullanımı, hatta benign MS'in varlığı, hala tartışmalıdır.

• RRMS tanısı kesinleştiğinde tedaviye olabildiğince erken başlanmalıdır.

• Primer progresif MS'de ve sekonder progresif MS aşamasında yararlı oldukları kanıtlanamamıştır.

IMT başlanacak hastaya yaklaşım

• Tedaviye başlarken öncelikle hasta (ve yakını), sosyo-kültürel özellikler dikkate alınarak hasta için yeterince açık ve hastanın anlayacağı bir dille bilgilendirilmelidir.

• IMT'nin tedavinin MS'i yok etmediği gibi var olan belirti ve bulguları, yerleşmiş nörolojik özrürlülüğü iyileştirmeyeceği açık bir şekilde belirtilmelidir.

• Tedaviden beklentilerin gerçekçi olması ve uyum sağlanması için, bu tedavinin amacının, atak sıklığının ve atak şiddetinin azaltılması ve özrürlülüğün geciktirilmesi olduğu vurgulanmalıdır

• Tedaviye yanıt değişkendir. Çok iyi yanıt alınabileceği gibi, tedaviye kısmen yanıt veya yanıtızlık olasıdır.

• İlaç seçiminde hastanın (ve yakınının da) fikri alınmalıdır.

IMT uygulamaları için pratik öneriler:

• İlk birkaç hafta profilaktik olarak IMT beraberinde non-steroid antiemflamatuvar bir ilaç başlanması yan etkilerin azaltılmasında yararlı olabilir (Enjeksiyondan önce ve gerekirse 4 saat sonra).

• Cilt reaksiyonlarından sakınmak için, enjeksiyon tekniği konusunda hastanın eğitilmesi, gelişkin tipte enjektörlerin kullanılması, ilacın oda ısısına geldikten sonra enjeksiyonun yapılması, enjeksiyon yapılacak yere buz torbası ile masaj yapılması 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).

• İnterferonlar hematolojik ve hepatik fonksiyonları etkileyebilir. İlaç başlanırken bu değerlere bakılmalı, ilk yıl her üç ayda bir, daha sonra daha seyrek ama düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir.

• Gebelik ve emzirme döneminde IMT kullanımı önerilmez.

IFB-β tedavisi sırasında laboratuvar testleri

- IFNβ-1b tedavisi altında kan tablosunda ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ortaya çıkabilir. Bu nedenle IFNβ-1b tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında ilk 6-12 ayında 3 aylık aralarla, daha sonra 6 aylık aralarla kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir.
- IFNβ-1b'nin tiroid fonksiyonları üzerine olası etkisi nedeni ile tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörlerine yılda bir kez bakılması önerilir.

IMT yanıtının değerlendirilmesinde temel ilkeler:

- İlacın etkinliğine karar vermek için hasta en az 6-12 ay izlenmelidir.
- 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 özürülük, tutulum bölgesi de göz önüne alınmalıdır.
- Özürülük artışının belirgin hale gelmesi kadar, özürülük 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, özürülük ve progresyon hızı olabildiğince kantitatif olarak izlenmeli ve düzenli aralıklarla kaydedilmelidir.
- Bilişsel kötüleşmenin belirgin olması da yanıt yetersizliği sayılmalıdır.
- 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.

- İnterferon-beta tedavisi sonucu gelişebilen nötralizan antikorların varlığında tedavinin değiştirilmesi ya da kesilmesi hala tartışmalıdır.

Nötralizan Antikorlar (NAbs)

- İnterferonlara karşı gelişen NAbs ile ilacın biyolojik etkinliğinin azaldığı moleküler düzeyde gösterilmiş, klinik ve MRG aktivitesini değerlendiren çalışmalarla kanıtlanmıştır.
- NAbs gelişimi % 2-45 gibi geniş bir aralıktadır.
- En düşük oran, im uygulanan beta 1a'da, en yüksek oransa sc uygulanan yüksek doz beta 1b'de saptanır.
- İlacı bağlayıcı antikorlar (BAbs) en erken tedavi başlandıktan 1-3 ay sonra, aslen BAB'ların bir alt grubu olan NAB'lar ise en erken 4-6 ayda saptanabilir.
- Düşük titrede pozitiflik, zaman içinde kaybolabilir
- Yüksek düzeyde NAbs, genellikle, tedavi başlandıktan 12-18 ay sonra saptanır.
- NAbs ilk 2 yıl içinde gelişmemişse daha sonra gelişmez.

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

B-MRG açısından:

- ≥2 Gd +/-yeni T2 lezyon veya ≥2 T1 hipointens lezyon,
- ≥2 spinal kord lezyonu,
- Beyin (omurilik?) atrofsi

İMT değişimi veya kesilmesi

İMT'lerin ne zaman sonlandırılabilceği konusunda kesinleşmiş bilgi yoktur. Hastalık aktivasyonun (klinik ve MRG) şiddeti, ilacın yararı konusunda oluşan kanı, kalıcı antikor gelişimi, sekonder progresif aşamaya dönüşüm vb tedavi kesme/değiştirme kararının belirleyicileridir.

İMT yararlı olmuşsa:

MS tümüyle ortadan kaldırılabilen bir hastalık olmadığından, İMT'den fayda görmüş hastalarda tedavinin uzun yıllar devam ettirilmesi eğilimi vardır.

İMT yeterince yararlı olmamışsa:

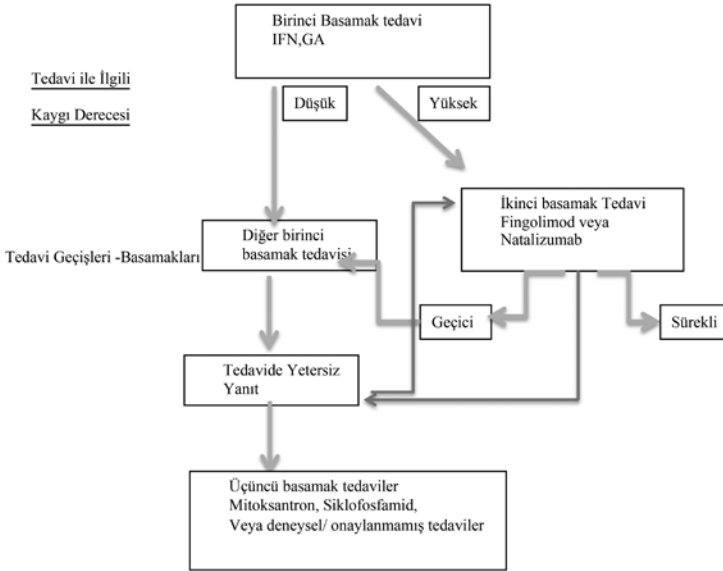
Tedavi yanıtının izlenerek etkinliğinin değerlendirilmesi ve değiştirme kararının verilmesinde aşağıdaki tablolarda özetlenen yol önerilir.

Tablo 2. Tedaviye yanıtızdık konusunda kaygı derecesi

	Tedaviye yanıtızdık konusunda kaygı derecesi		
Değerlendirme	Düşük	Orta	Yüksek
Atak sayısı	Tedavinin ikinci yılında 1 atak	Tedavinin birinci yılında 1 atak	Tedavinin birinci yılında 2 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 / hastanede yatış gerektiren >1 fonksiyonel sistem etkilenmesi Ciddi derecede motor ve serebellar tutulum Yaşam kalitesine yüksek derecede etkili
Atak iyileşme sonu	Hızlı iyileşme fonksiyonel defisit yok	3 ayda tam olmayan iyileşme ılımlı fonksiyonel defisit	6 ayda tam olmayan iyileşme Belirgin fonksiyonel defisit
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
Klinik dokümente edilmiş progresyon	Motor yok ılımlı duysal	Hafif motor serebellar, kognitif etkilenme	Belirgin motor serebellar, kognitif etkilenme
MRG			

Hastalar bu analog modele göre değerlendirildiğinde, atak, özürülük 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.

Tablo-III: RR-MS de Tedaviye Yetersiz Yanıtta İzlenebilecek Yollar



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 veya düşük doz IFN'den yüksek doz IFN'e geçilebilir)
- Hastalık aktivitesi ve progresyon açısından yüksek risk altındaki hastalarda, tedavi yetersiz bulunduğu, Fingolimod ve Natalizumab gibi daha güçlü tedavilerden birine geçiş yapılabilir.
- Klasik İMT'lerin birinden diğerine geçişte arınma dönemine ihtiyaç yoktur.

Uzun Süreli İMT Kullanımının Etkinliği ve Güvenilirliği:

MS hastalığının yavaş ilerleyici karakteri yüzünden bazen on yıllarca süren bu tedavilerin uzun süreli etkinlik ve güvenilirlikleri önem kazanmaktadır.

- IFN β 1-b: (*Betaferon*): 16 yılı izlem: Yıllık atak sayısında %40 oranında azalmanın yanı sıra hastalık progresyonunda yavaşlama gösterilmiştir.

- IFN β 1-a (*Rebif*): 44 μ g sc. 2 yıl gecikerek başlanan tedavinin bile uzun dönem sonuçlarını etkilediği, başlangıçtan itibaren alanlarda ise hastalık progresyonunun daha yavaş olduğu ve daha az özürülük geliştiği bildirilmiştir.

- İM IFN β 1-a (*Avonex*): 8 yıllık izlem çalışması: Tedavi almayan hastaların haftada bir 30 mg IFN β 1-a im. alan hastalara kıyasla EDSS 4.0 skoruna daha erken eriştiği belirlenmiştir.

- Glatiramer asetat (*Copaxon*) : 20 mg/gün sc Glatiramer asetat kullananlarda atak sayısının ilk yıldan itibaren azalmaya başladığını ve bu azalmanın çalışmanın sürdüğü 10 yıl boyunca devam ettiği göstermiştir. Tedaviyi sürdüren hastaların EDSS skorlarında tedaviyi bırakan hastalara kıyasla daha az progresyon kaydedilmiştir.

Çalışmaların sürdüğü yıllar içinde hızlanan MRG tekniklerindeki gelişmeler uzun süreli tedavilerin MRG bulguları üzerindeki etkisinin sağlıklı olarak değerlendirilmesini engellemiştir.

İMT'lere ait bilinen yan etkilerin sıklığı ve şiddetinin zaman içinde azaldığı bildirilmiştir.

Betaferon kullanımı ile depresyon gelişimi veya depressif semptomların kötüleşmesi arasında var olduğu öne sürülen ilişki kanıtlanamamıştır.

Sonuç olarak; Interferonların ve GA'ın uzun süreli kullanımları etkili ve güvenilir bulunmuştur.

İmmunmodulatuvar tedavi klinik açıdan yetersiz bulunmamışsa, ciddi bir yan etki gelişmemişse ve ilaç kesimini gerektirecek başka önemli bir neden yoksa kesilmemelidir.

İMT Tedavisini sürdürmenin zor, sakıncalı ya da olanaksız olduğu durumlar

- Gebelik, emzirme ya da gebeliğe karar verilmesi

MS'li kadınlarda hamilelik planlanmalı, gebelik öncesinde immunmodulator 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

İnterferonlar, 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 interferon 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 interferonlar ile sıkça görülmektedir, çoğu kez asemptomatik ve geçicidir. Enzim düzeyleri 2,5 katına çıktığında daha dikkatli olunmalı, 5 katına çıktığında enzim düzeyleri normale dönene dek ilaç dozu kademeli olarak azaltılmalıdır.

- 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

İnterferonlar spastisiteyi artırabildiğinden, spastisitenin çok belirgin olması/ artması durumunda tedavinin sürdürülmesi sorun olur. Ancak tedaviyi kesmeden önce spastisiteyi arttırdığı bilinen diğer ilaçların da (özellikle SSRI gibi) 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

Multipl skleroz 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'e çok iyi yanıt alınırken, bazılarında alınamaz. 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 sıkıldıkları 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 yetersizleşmesi, sosyal güvenlik kapsamı dışında kalma gibi nedenlerle ilaç kesilmesi de çok nadir olmayan gerçeklerdendir.

Tedavinin sonlandırılmasını gerektirecek yeni bilimsel bilgiler elde edildiğinde ya da daha iyi bir tedavi alternatif belirlenildiğinde immünomodülatör tedavi kesilebilir.

Kaynaklar

1. Clerico M, Rivoiro C, Contessa G, Viglietti D, Durelli L. The therapy of multiple sclerosis with immune-modulating or immunosuppressive drug A critical evaluation based upon evidence based parameters and published systematic reviews. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 110 (2008) 878–885.

2. Creeke PI, Farrell RA (2013) Clinical testing for neutralizing antibodies to interferon- β in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 6(1): 3–17.
Ebers GC, Reder AT, Trabulsee A, et al. Long-term follow up of the original interferon β 1-b in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study. *Clin Ther* 2009;31: 1724-1736.
3. Freedman MS, Patry DG, Grand'Maison F, Myles ML, Paty DW, Selchen DH on behalf of the Canadian MS Working Group Treatment optimisation in multiple sclerosis: recommendations from The Canadian Multiple Sclerosis Working Group. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2004; 31: 157–168.
4. Freedman MS. Long-term follow up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. *Neurol* 2011;76(Suppl 1) S:26-34.
5. Ford C, Johnson KP, Lisac RP, Panitch HS, Shifroni G, Wolinski JS. A prospective open-label study of glatiramer aasetat: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006;12:309-320.
6. Goelz SE, Walt L. Development of neutralizing antibodies to intramuscular interferon beta-1a. *Multiple Sclerosis* 2007;13:14-20.
7. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, Halper J, Likosky WH, Lublin FD, ve ark. 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;58:169-78.
8. Herndon RM, Rudick RA, Simon JH, et al. Eight-year immunogenicity and safety of interferon- β 1-a- Avonex treatment in patients with relapsing-remitting MS. *Mult Scler* 2005;11:409-419.
9. International Working Group for Treatment Optimization in MS Treatment optimization in multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2004;11:43–47
10. JF Marcus, ELWaubant. Updates on clinically isolated syndrome and diagnostic criteria for multiple sclerosis.(2013) *The Neurohospitalist* 3(2) 65-80.
11. Karussis D, Biermann LD, Bohlega S, Boiko A, Chofflon M, Fazekas F, Freedman M, Gebeily S, Gouider R, Havrdova E, Jakab G, Karabudak R, Miller A. 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.
12. Karussis D. Immunotherapy of multiple sclerosis. *BioDrugs* (2013) 27:113-148 Lutterotti A, Martin R. Getting specific: monoclonal antibodies in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 538–47.
13. Rojas JI, RomanoM,Ciapponi A, Patrucco L,Cristiano E. Interferon Beta for Primary Progressive Multiple Sclerosis.Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1.Art.No:CD006643. DOI: 10.1002/14651858.CD006643.pub2.
14. Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clin Neurol and Neurosurg* 2006;108:333-8.
15. Tintore M. Rationale for early intervention with immunomodulatory treatments. *J Neurol* 2008;255(Suppl 1):37 43.
16. Uludüz D, Saip S, Siva A. Multipl sklerozda uzun süreli koruyucu tedaviler. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008; 45 Özel sayı:26-36.
17. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, Miller A, Pardo L, Kadosh S, Ladkani D; PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007;19:369-76.

NATALİZUMAB (TYSABRI)

GİRİŞ

Natalizumab, adezyon moleküllerini bloke edip aktive lökositin kan beyin bariyerini geçişini engelleyen monoklonal antikor yapıda bir maddedir. FDA ve Sağlık Bakanlığı tarafından MS hastalığında immunomodulatuvar tedavi (İMT) olarak onaylanmıştır. Çok aktif durumdaki RRMS hastalarında önerilir.

- Yan etkiler açısından dikkatle izlenerek kullanılmalıdır.
- Natalizumab 28 günde bir, 300 mg iv olarak kullanılır.
- Etkisinin başlaması da ciddi yan etki olasılığı da doz/zaman ilişkilidir.

Natalizumab başlama kriterleri

- 18-60 yaş arası
- EDSS \leq 5,5
- Son 3 ayda klasik İMT; interferon beta veya glatiramer asetat (İFN/GA) almamış veya son 6 ay içinde herhangi bir immunsupresif ilaç kullanmamış olmak
- En az 1 yıl klasik İMT (İFN/GA) kullanıp yarar sağlanamamış hastalarda aşağıdaki kriterlerin tamamını karşılanması durumunda;
 - o Son 1 yıl içinde belirgin ve belgelenmiş en az 2 atak
 - o Klasik İMT (İFN/GA) öncesi veya süresince MRG'de iki yeni plak ya da kontrast tutan bir plak
 - o Klasik İMT (İFN/GA) öncesi veya süresince EDSS'de yıllık 1 puan artış

Natalizumab kullanması mümkün olmayan hastalar

- Çocuk ve ergenler (< 18 yaş)
- Hamile veya emzirenler (Gebelik kategorisi C)
- İmmün sistem baskılanmış/ fırsatçı infeksiyon riski artmış olanlar
- Natalizumab veya içeriğindeki maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlar
- Bilinen bir malignitesi olanlar (bazal hücreli karsinoma hariç)
- Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişmişse

Natalizumab'ın Beta-interferonlar ve Glatiramer asetat ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.

NATALİZUMAB VE PML

Natalizumab'ın Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)'e yol açabilme riski mevcuttur. Ölümle de sonuçlanabilen bu riskin belirleyicileri şunlardır:

- John Cunningham Virus (JCV) antikor varlığı
- Daha önceden immunsupresif ajan kullanma
- Natalizumab tedavi süresi (toplam ilaç dozu)

Hastada JCV antikoru negatif ise PML riski azdır. Risk faktörlerinin sayısı arttıkça PML gelişme olasılığı artar. JCV antikoru pozitif ve daha önce immunsupresif kullanmış olanlarda ve Natalizumab tedavisi 24 ayı aştığında risk en yüksek düzeye çıkmaktadır.

Tedavi öncesi JCV antikoru negatif olan olgularda 6 ayda bir JCV antikoru bakılmalıdır. Başlangıçta JCV negatif iken izlem süresinde pozitifleşmişse muayene ve MRG tekrarları sıklaştırılır ve tedavi süresi kısa tutulur(24 ayı geçmişse kesilmesi düşünülebilir).

Tablo 1. PML riski

Natalizumab kullanım süresi	Daha önce immün süpresif kullanımı (-)	Daha önce immün süpresif kullanımı (+)
1–24 ay	0.6/1000 <i>CI % 95: 0.4-0.9</i>	1.8/1000 <i>CI % 95: 1.1-2.8</i>
25–48 ay	5.2/1000 <i>CI % 95: 4.3-6.2</i>	10.6/1000 <i>CI % 95: 8.1-13.8</i>

PML TANISI

• Nörolojik belirti ve bulgular kötüleştiği ya da yenileri oluştuğunda akla PML de gelmelidir.

Tablo II- PML ile MS atağının klinik açıdan ayırıcı tanısı

MS atağı	PML
Akut başlar; birkaç saat/gün içinde Klinik: Diplopi, optik nörit, myelopati, paraparezi, duyu kusuru vb. MS için alışılmış bulgular Genellikle stabilleşir, spontan gerileyebilir (tedavi uygulanmadan bile)	Subakut başlar; birkaç hafta içinde Klinik: Afazi, hemiparezi, nöbet, retrokiazmal görsel defisitler, nöropsikolojik, davranışsal, bilişsel gibi MS için sıra dışı bulgular Progresiftir

Not: Bu uyarlanmış tablo, kesin tanı koydurmaz, ayırıcı tanı yaklaşımı içindir.

•MRG'de multifokal, kontrast tutmayan, kitle etkisi olmayan, önceki görüntülemelerde saptanmayan, klasik MS plaklarına benzemeyen lezyonlar görülür

• 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. Plazma değişimi ile Natalizumab immun sistemden uzaklaştırılır.

• PML erken tanınıp tedavi edilmezse ölümle sonlanabilir. İyileşmenin sekelle sonlanma olasılığı da yüksektir.

IRIS: İmmün rekonstrüksiyon sendromu

Mekanizması çok iyi anlaşılammış olan bu durum, immunsupresan kullananlarda gelişen T hücre aracılı bir santral sinir sistemi enflamasyonudur. IRIS, tanı karışıklıklarına neden olabilir. MS'lilerde de PML için plazmaferez uygulandıktan birkaç gün/hafta sonra gelişebilen IRIS'de kortikoterapi uygulanır.

Kaynaklar

1. Global Natalizumab Safety Update, June, 2013, Biogen Idec
2. 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.
3. Léger OJ, Yednock TA, Tanner L et al. Humanization of a mouse antibody against human alpha-4 integrin: a potential therapeutic for the treatment of multiple sclerosis. *Hum Antibodies.* 1997;8(1):3-16.
4. 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.
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.

MULTİPL SKLEROZDA İMMÜNSUPRESSİF VE DİĞER TEDAVİLER

Dr. Ayşe ALTINTAŞ, Dr. Demet YANDIM KUŞCU,
Dr. Gülşen AKMAN DEMİR, Dr. Ayşe Deniz ELMALI

Multipl Sklerozda Tanı
ve Tedavi Klavuzu

GİRİŞ

MS Tedavisinde son gelişmelerle özellikle ataklarla giden multipl skleroz'lularda interferon beta, glatiramer asetat, natalizumab ve fingolimod gibi ilaçlar yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ne var ki hastaların tümünde bu tedavilerle beklenen yanıt alınamamakta ve hastaların bir kısmı progressif forma dönüşmektedir. Bazı hastalar ise hastalık başlangıcından itibaren progressif 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.

PLAZMA DEĞİŞİM TEDAVİSİ

TANIMI VE ETKİ MEKANİZMASI

- İmmün etiolojinin rol oynadığı hastalıklarda sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemidir.
- Etkinliği temel olarak immün globülin, kompleman ve sitokin gibi hümmoral immün sistem komponentlerinin eliminasyonu esasına dayanmaktadır. Bu etkisini izleyerek hümmresel immün sistemi modüle edici etkilerinin de oluştuğu düşünölmektedir.
- Non-selektif bir tedavi yöntemidir ve plazmanın tüm komponentlerini uzaklaştırır. Bu nedenle, tedavi edici etkide hangi plazma komponentinin kritik rol oynadığı kesin olarak bilinmemektedir.
- Plazma değışimi genellikle plazmaferez yöntemi ile gerçekleştirilmekte, ancak immünoabsorbsiyon yöntemi de kullanılabilir.

MS'TE KULLANIMI

Multipl skleroz tedavisinde yaygın olarak uygulanan bir tedavi yöntemi değıildir. Ancak, kontrollü olmayan çalışmalar ve yakın zamanda yürütölen kontrollü çalışmalar; ağır MS ataklarında, steroide refrakter MS ve nöromiyelitis optika hastalarında ve diğer

inflamatuvar demiyelinizan hastalıklarda plazma değişimi tedavisi ile hastalarda hızlı bir düzelmenin sağlanabildiğini göstermektedir.

Weinshenker ve arkadaşları çalışmalarında akut ataktan sonraki 3 aylık dönemde bu tedavinin uygulanmasını önermektedirler.

- Plazma değişiminin MS'in uzun dönemli tedavisinde yeri bulunmamaktadır.

MS'teki ilk çalışmalarda plazma değişiminin progressif seyirli MS'lilerde etkin olduğunun bildirilmesine rağmen, sonraki çalışmalarda (iki randomize-kör-kontrollü çalışma da dahil) bu durum doğrulanamamıştır.

Ağır seyreden inflamatuvar demiyelinizan tablolar yanısıra, ADEM, tümefaktif lezyonlarla seyreden MS olgularında da başarılı tedavi sonuçları bildiren yayınlar mevcuttur.

TEDAVİ CEVABINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Bir çalışmada; plazmaferez öncesinde hastalık süresinin kısa olması, derin tendon reflekslerinin korunmuş olması, radyolojik olarak halka tarzı kontrast tutulumunun ve/veya kitle etkisinin gözlenmesi iyi prognostik özellikler olarak tanımlanmıştır.

UYGULAMA ŞEKLİ

Plazma değişim tedavisi genellikle santral yada periferik venöz kateter aracılığıyla uygulanmaktadır. Her bir tedavi seansında hesaplanan plazma volümünün 1-1,5 katı kadar plazma volümü değiştirilir ve tedavi gūnaşırı uygulanır. Toplam 5-7 uygulama önerilmektedir.

YAN ETKİLER

Katater uygulaması 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.

KONTRENDİKASYONLAR

Plazmaferez uygulamasının sakıncalı olduğu durumlar; aktif enfeksiyon varlığı, bradikardi, hipotansiyon, dehidratasyon, kan tablosu bozuklukları (trombositoz lökopeni vb.) şeklinde sıralanabilir.

SİKLOFOSFAMİD

TANIMI VE ETKİ MEKANİZMASI

- Alkali bir immünsupressiftir.
- Neoplastik ve otoimmün hastalıklarda 1966'dan beri kullanılmaktadır.
- Antiproliferatif bir ajandır. DNA yapısı üzerine direkt etkilidir. İmmün kompedan hücrelerin ölümüne yol açar.
- Temelde genel immünsupresyona yol açmakla birlikte, immünmodülatuvar etkilerinden de bahsedilmektedir.

MS'TE KULLANIMI

- MS'te etkinliği konusunda kontrollü-geniş çalışmalar yoktur.
- Eldeki veriler ışığında söylenebilecek olan:
 - Hızla kötüleşen MS'lerde etkili
 - Gad(+) lezyonu yada relapslar ile birlikte kötüleşen vakalarda tercih edilmeli
 - Primer progressif MS'te etkisiz
 - Geç dönem sekonder progressif MS'lerde etkisiz

Tedavi cevabını olumlu yönde etkileyen faktörler:

- Genç yaş
- Hızlı progressif seyir
- Birinci basamak tedavilere (IMT) rağmen, son bir yılda atakların devam etmesi,
- Progressif faza geçeli 2 yıldan az süre olması
- MR'da Gad-tutan lezyonların varlığı

UYGULAMA ŞEKLİ

Merkezlere göre değişen farklı tedavi protokol seçenekleri mevcuttur.

Tedavi Öncesi Yapılması Gerekenler

Hemogram

AC grafisi

Üriner sistem ultrasonografisi ve postmiksyonel volüm ölçümü

Böbrek ve KC fonksiyon testleri

Doğurganlık dönemindeki kadınlar için gebelik testi

Herhangi bir enfeksiyon kaynağının olmadığı tespit edilmesi

**Siklofosamid tedavisi öncesi lökosit sayısı $>4000/\text{mm}^3$, nötrofil $>2000/\text{mm}^3$, trombosit $>150,000/\text{mm}^3$ olmalıdır

⇒ İndüksiyon tedavisi olarak 5 gün IVMP (1 gr/gün) ve steroid tedavisinin son günü tek doz şeklinde siklofosamid $800 \text{ mg}/\text{m}^2$ verilir. Sonrası aylık 1gr IVMP ve lökosit sayısını 1500-2000 düzeyinde tutacak şekilde siklofosamid dozu uygulanır. Lökosit sayımı tedavi periodlarını takiben 14-15. gün bakılmalıdır. Tek uygulamada maksimum doz $1600\text{mg}/\text{m}^2$ geçmemelidir. Tedavi uygulamaları ilk yıl 4 haftada bir, 2. yıl 6 haftada bir ve 3. yıl 2 ayda bir gerçekleştirilir. (Weiner ve ark, Brigham and Woman's Hospital, Harvard Medical School Protocol)

VEYA

⇒ İndüksiyon tedavisi şeklinde 1, 2, 4, 6 ve 8. günlerde $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ dozunda verilir, tedavi süresince 1gr IVMP 8 gün süreyle uygulanır

VEYA

⇒ Pulse tedavisi şeklinde $800-1000 \text{ mg}/\text{m}^2$ dozla başlanarak, lökopeni ortaya çıkıncaya kadar (2000 mm^3) doz artırılır. Sonrasında 4-8 haftada bir tedavi tekrarlanır.

Kombinasyon tedavisi iv pulse siklofosamid, IFN β veya glatiramer asetat ile kombine olarak verilebilir.

Tedavi sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar

- ⇒ Tedavi öncesinde 100cc medifleks izotonik içine 1 amp ulcuran, 1 amp dekort koyularak, 15 dakika içinde gönderilir
- ⇒ Zofran amp bolus tarzında yapılır
- ⇒ Siklofosamid 0.8mg/m² 500cc izotonik veya %5 Dx içinde ışıktan koruyarak 1 saat içinde iv infüzyonla verilir
- ⇒ Mesna (Uromitexan) 400mg (1 amp) 100cc medifleks izotonik içinde 15-20 dakikada gidecek şekilde uygulanır
- ⇒ Tedavi uygulama gününde ve takip eden 24 saatte günde 3 litre su içilmesi önerilir
- ⇒ Tedavi süresinde, her yıl idrar analizi ve sitolojik tetkiki yapılmalıdır
- ⇒ Sitolojide anormallik saptanması durumunda, 3 yıl süreyle yıllık sistoskopi yapılmalıdır
- ⇒ Yaşam boyu maksimum doz 80-100 gramı aşmamalıdır
- ⇒ Kontraseptif önlemlerin alınması önerilir

İlacın sabah saatlerinde verilmesi tercih edilmeli ve mesanenin sık aralıklarla boşaltılması önerilmelidir. Postmiksiyonel rezidü >100cc olan hastalar, mesane toksisitesini azaltmak için ilacı aldığı gün ve ertesi gün intermitan veya kalıcı kateterize edilmelidir.

YAN ETKİLERİ

- Bulantı
- Alopesi
- İnfertilite, amenore
- Enfeksiyonlar
- Mesane toksisitesi (hemorajik sistit), mesane kanseri
- Malignite riski, lösemi
- Miyokardit, pulmoner fibrozis
- Teratojen

Çalışma grubu önerisi: Siklofosamid tedavisi mutlaka onkoloji ile işbirliği yapılarak uygulanmalıdır.

METOTREXATE

TANIMI VE ETKİ MEKANİZMASI:

- Folat analogu, dihidro folat redüktaz inhibitörüdür.
- Non-spesifik immün-supressif bir ilaç olup, romatolojik hastalıklarda yaygın kullanımı mevcuttur.
- Pürin ve timidilat biosentezini inh. eder
- Nükleik asit sentezinin psödo-irreversible inhibisyonu
- Supressör T hücre fonksiyonlarını arttırır
- Sitotoksik T hücreleri üzerine olan etkisi ile IFN ve HLA-II DR ekspresyonunu azaltır

MS'TE KULLANIMI

- MS'te bu ilaçla ilgili meta analiz yok. Etkinliğine dair kanıtlar oldukça sınırlıdır.
- Atak sayısı ve EDSS üzerinde minimal olumlu etkisini bildiren az sayıda çalışma mevcuttur.
- Sınırlı ve bir ölçüde belirsiz bir dataya sahip olmamıza rağmen, MTX'un progressif seyirli MS'lilerde hastalık sürecini olumlu yönde etkileyebilme olasılığı vardır. (Cochrane 2004)

UYGULAMA ŞEKLİ

7.5 ile 15 mg/hafta po dozunda önerilmektedir.

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

YAN ETKİLER

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

UNUTULMAMASI GEREKEN NOKTALAR

• Metotretsatın, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanımı esnasında, fatal gastrointestinal sistem toksisitesi gelişebileceği; diyare, ülseratif stomatit gibi tablolar gözleendiğinde, metotretsata ara verilmesi gerektiği, gözden kaçarsa hemorajik enterit ya da intestinal perforasyon gibi fatal tablolarla karşılaşılabilir.

RİTUXİMAB**TANIMI VE ETKİ MEKANİZMASI:**

B hücreleri üzerine etkili bir monoklonal antikordur

B hücreleri üzerinde bulunan CD 20 molekülüne karşı reaksiyon göstererek etkisini oluşturur ve B hücrelerinin dolaşımdaki miktarını azaltır.

İlk olarak romatolojik ve hematolojik hastalıklarda kullanılmış, son yıllarda MS ve nöromiyelitis optikada da denenmektedir.

MS’TE KULLANIMI:

Rituximab kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. Geniş bir faz III çalışma verisi bulunmamakla beraber, bir çalışmada, RRMS hastalarında, hem gadolinyum tutan lezyonlarda, hem de klinik relapslarda azalma gözleendiği, bir diğer çalışmada ise PPMS’te, yalnızca genç hasta grubunda ve inflamasyonu yüksek hastalarda etkinlik gösterebileceği bildirilmiştir.

YAN ETKİLERİ:

Nazofarenjit

Üriner sistem enfeksiyonları

Bulantı, kusma

Lökopeni

Ateş, halsizlik, baş ağrısı, kas spazmları ve diyare

PML (progressif multifokal lökoensefalopati)

Ciddi mukokütanöz reaksiyonlar

Tümör lizis sendromu

Ölümcül infüzyon reaksiyonları

Sistemik toksisiteler

İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBÜLİN

TANIMI VE ETKİ MEKANİZMASI:

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

IVIG'in olası etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir.

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

MS'TE KULLANIMI

- IVIG tedavisinin relapsing remitting multiple skleroz (RRMS) tedavisinde atak sıklığı ve özürülük üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmekle beraber son dönemdeki çalışmalarda anlamlı bir etki gösterilememiştir.

- IVIG bir alternatif olmakla beraber, ilk seçilecek ajan olarak değerlendirilmemelidir. Diğer ajanları tolere edemeyen veya enjeksiyon almaktan kaçınan, komplikasyonların gözlemlendiği hastalarda bir tedavi seçeneği olarak akla gelebilir.

- Sekonder progressif MS'de IVIG tedavisinin faydası gösterilememiştir ve önerilmemektedir

- Sık atağı olan RRMS hastalarda 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'te IVIG tedavisinin ilk basamak tedaviler arasında bulunmadığı görüşündedir.

UYGULAMA ŞEKLİ

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

YAN ETKİLER

IVIG tedavisi genellikle iyi tolere edilmektedir.

- Glikozüri, nötropeni, sedimentasyon hızında artma, üşüme, başağrısı, ateş,

hipotansiyon, yüzde kızarma, cilt reaksiyonları ve yürüme bozukluğu gibi hafif yan etkiler gözlenebilmektedir.

- 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 bağlı anaflaktik reaksiyonlar gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

AZATIOPRİN

TANIMI VE ETKİ MEKANİZMASI

- Pürin antagonisti olan geniş spektrumlu immünsupressif bir ilaçtır.
- Emildikten sonra hızlıca 6-merkaptopürine ve sonra da aktif metaboliti olan 6-tioguanine çevrilir.
- DNA replikasyonunu inhibe ederek, immun yanıtı oluşturan hücrelerin proliferasyonunu azalttığı düşünülmektedir.

MS'TE KULLANIMI:

RR ve SP MS'te atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Özürülük üzerine etkinliği tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda EDSS üzerinde de olumlu etkileri gözlenmiştir.

UYGULAMA ŞEKLİ

- Başlangıç dozu: 1 mg/kg/gün yada 50 mg/gün, ardından 4 haftada bir 1 mg/kg yada 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 ETKİLERİ:

- * GIS yan etkileri (diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı)
- * Hepatotoksisite
- * Hematolojik yan etkiler (pansitopeni, lökopeni, trombositopeni, makrositer anemi, granülositopeni)

* Enfeksiyon (pnömoni, üriner enfeksiyon vb)

* Deri döküntüsü

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

*** Enzim eksikliğinde kemik iliği depresyonu ve ciddi intolerans oluşabileceği akılda tutulmalı ve erken dönemde hasta daha sık kontrol edilmeli

Azatioprinin, IFN β -1a ve prednisolon ile yapılan kombine tedavilerde, T2 lezyon yükünde kombine tedavi lehine düzelmeye gözlenmiştir.

MİTOXANTRONE

TANIMI VE ETKİ MEKANİZMASI

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

MS'TE KULLANIMI

Hızlı kötüleşen RRMS, sekonder progressif MS ve progressif relapsing MS hastalarında kullanımı önerilmektedir.

Diğer immünmodülatuar tedavilere yanıt alınamayan hızlı kötüleşen ve progressif faza geçiş sürecindeki olgularda ikinci basamak tedavi olarak önerilmekle beraber son dönem verileri ışığında, özellikle lösemi ve kardiyak toksisite gibi ağır yan etkiler göz önüne alındığında, dikkatli kullanımı önerilmektedir.

Primer progressif olgularda kullanımına yönelik bir öneri yoktur.

UYGULAMA ŞEKLİ:

Tedaviye başlamadan önce WBC >4000, nötrofil >2000/mm³, trombosit >150000/mm³ olmalıdır.

Toplam doz 120-140 mg/m²'yi aşmayacak şekilde, her uygulamada 12mg/m² dozunda tedavi yürütülür.

Doz sıklığı farklı protokollere göre değişebilmektedir.

Etkinliğin görülmesi 1-2 ay ile en geç 6-12 ay arasında değişmektedir.

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

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

Tedavi Öncesi Yapılması Gerekenler

Hemogram

EKG ve EKO ile beraber kardiyolojik muayene

AC grafisi

Böbrek ve KC fonksiyon testleri

Doğurganlık dönemindeki kadınlar için gebelik testi

Herhangi bir enfeksiyon kaynağının olmadığını tespit edilmesi

⇒ İlaç ışıkta korunacak şekilde 30 dakikada 100cc izotonik ile sulandırılarak 12mg/m² dozunda (bir dozda maksimum 20mg (1 amp)) olacak şekilde verilir.

⇒ Bulantı yan etkisi nedeniyle ilaçtan 30dk önce ondansetron (Zofran) 8 mg 100cc izotonik veya %5 Dx içinde 15 dakikada iv (veya 1 saat önce 8mg (0.15mg/kg) po) verilebilir eğer bulantı yan etkisi devam ederse 8 saat sonra aynı doz ve gereğinde takip eden günlerde 3x8mg po verilebilir.

⇒ İlk 3 ay, ayda bir, sonrasında 18 ay boyunca 3-4 ayda bir

VEYA

3 ayda bir periodik olarak

⇒ Toplam doz 120-140 mg/m²'yi aşmayacak şekilde verilmelidir.

YAN ETKİLER

Kardiak toksisite; kumulatif 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 150000/mm³'ün üzerinde tutulmalıdır.

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

EF değerleri ≤%50 olursa ilaç kesilmelidir

Tedavi sonlandırıldıktan sonra EKG ve ekokardiografi (minumum yılda 1) uygun aralıklarla tekrarlanmalıdır

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

MULTİPL SKLEROZ'DA KÖK HÜCRE TEDAVİSİ**TANIMI VE ETKİ MEKANİZMASI:**

Otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HSCT) on beş yıl önce ortaya atılan bir tedavi seçeneğidir. Potansiyel tedavi edici etkisi; immün sistemin yeniden programlanması olarak özetlenebilir. İmmün sistem hücrelerinin yeniden eğitilmesinin olası MS ataklarını da önleyebileceği varsayımından yola çıkılarak, MS'te denenmeye başlanmıştır. Bunun yanında allojenik HSCT uygulamaları ve mezenkimal stromal hücrelerin kullanıldığı formları da bulunmaktadır.

***** Eğer hemotopoetik kök hücre transplantı 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 KULLANIMI

Standart immünomodülatuvar ve immünosupressif tedaviye yanıt vermeyen MS'in ağır formlarında hazırlık rejimi şeklinde uygulanan immünosupresyonu takiben otolog HSCT tedavisinin yararlı olabileceği gösterilmektedir (nörolojik progresyon ve disabilite konusunda). Bu konudaki deneyimler her geçen gün artmaktadır. Bugün için MS hastaları açısından, özgül bir tedavi seçeneği değildir.

YAN ETKİLER

Otolog HSCT allojenik HSCT'e göre daha az risk taşımasına rağmen, tedavi ile ilişkili mortalite oranı merkezlere göre değişmekle birlikte >%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. 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.
2. Goodin DS, Frohman EM, Garmany JR GP ve ark. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the therapeutics and technology assesment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002; 58 (2) 169-178.
3. Confavreux C., Vukusic S. Non-spesific immunosuppressants in the treatment of multiple sclerosis. *Clinical Neurol Neurosurg* 106(2004) 263-269.
4. 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.
5. Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. The Cochrane Collaboration . Methotrexate for Multiple Sclerosis (Review) The Cochrane Library 2006, Issue 2.
6. 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.
7. 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.
8. Blanco Y, Saiz A, Carreras E, Graus F. Autologous haematopoietic-stem-cell transplantation for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 54–63.
9. Fazeka F, Lublin FD, Li D et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose finding trial. *Neurology* 2008;71:265-271.
10. 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.
11. 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.

12. Fernandez O, Fernandez V., De Ramon E. Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2004; 223:29-34.
13. 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.
14. Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology. 1991; 41: 20–25.
15. Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G, Mitoxantrone for Multiple Sclerosis (Review) The Cochrane library, Issue 4, 2005.
16. D.S Goodin, B.G Arnason, P.K. Coyle FAAN, F.M. Frohman , D.W.Patty.
17. The use of mitoxantrone(Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis. Neurology 2003; 61: 1332-1338

ALEMTUZUMAB

TANIMI VE ETKİ MEKANİZMASI:

Alemtuzumab lenfosit yüzey belirteçlerinden CD52'ye karşı geliştirilmiş humanize bir monoklonal antikordur. Bütün olgun T ve B hücreleri ile monositlerde CD52 ekspresyonu vardır. Tek bir tedavi kümesi ile başlangıçta bir lenfosit depleksiyonuna yol açar; ardından ortaya çıkan düzeltici rekonstitüsyonize lenfosit repertuarında uzun süreli bir farklılaşma yaratır.

MS'TE KULLANIMI:

Alemtuzumab bugün hematolojik malinitelerde ruhsatlı bir ajandır. Ancak 2013 ocak ayında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yineleyici multipl skleroz (MS) hastalarında kullanımı açısından değerlendirmeye alındığı duyurulmuştur; 2013 sonunda bu başvurunun sonuçlanması beklenmektedir.

Açık etiketli çalışmalarda önce ikincil ilerleyici MS hastalarında kullanılmış, atak sıklığında çok belirgin (%97) azalmaya ve MR aktivitesinde de belirgin (%90) azalmaya yol açmasına rağmen özürüllük progresyonunu ve beyin-omurilik atrofisi gelişimini engellemediği görülmüştür. Bunun üzerine çok erken, ama çok aktif yineleyici MS hastalarında kullanılmış ve atak sıklığını %94 oranında azalttığı gibi EDSS puanında da azalmaya yol açtığı gözlenmiştir. Daha sonra yürütülen Faz II araştırmada, erken yineleyici MS hastalarında yılda bir verilen iki alemtuzumab siklusunun (5 ve 3 günlük toplam 8 infüzyonla), aktif tedavi kolu ile (sc 44 mcg interferon beta-1a) karşılaştırıldığında en az beş yıl süre ile atak sıklığında azalmaya yolaçtığı, özürüllüğün artması riskini azalttığı ve özürüllük ölçütlerinde düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir. Alt grup analizlerinde hasta özellikleri, bazal atak sayısı, MR lezyon yükü ve bazal özürüllük düzeyi ne olursa olsun benzer etkinlik gözleendiği ortaya konmuştur. Bu hastaların 5 yıllık takip sonuçları da yayınlanmıştır ve etkinliğin uzun dönemde de sürdüğü, alemtuzumab kolundaki hastaların %65'inin daha sonra herhangi bir koruyucu tedavi gereksinimi olmadığı gösterilmiştir.

Multipl sklerozda alemtuzumab ile yürütülen iki aktif kontrollü Faz III ilaç araştırması da 2012 yılında sonuçlanmıştır; her iki çalışmada da aktif kontrol kolu sc 44mcg interferon beta1a kullanmıştır. Bunlardan birincisinde daha önce hiç tedavi almamış, hastalığının ilk 5 yılındaki, erken ve aktif MS hastaları incelenmiştir. İki yıl sonunda alemtuzumab alan grupta atak sıklığı anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, yeni gelişen T2 ve T1 lezyon sayısı anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, ancak özürüllük birikiminde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Diğer Faz III çalışmada ise daha önce interferon beta veya glatiramer asetat almaktayken atak geçirmiş olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada da aktif kontrol grubuna oranla alemtuzumab alan grupta atak sıklığı ve yeni MR lezyon gelişimi anlamlı olarak azalmıştır; ayrıca özürüllük progresyonunun da anlamlı olarak azalmış olduğu gösterilmiştir.

UYGULAMA ŞEKLİ:

Faz III çalışmalarda alemtuzumab günde 12 mg veya 24 mg'lık infüzyonla uygulanmıştır. Başlangıçta beş gün üst üste günlük doz infüzyonu yapıldıktan sonra, bir yıl sonra üç gün üst üste aynı doz infüzyonu yapılmıştır. Ancak, FDA tarafından nasıl bir kullanım şemasının önerileceği henüz net değildir. Antihistaminik ve parasetamol ile premedikasyon yapılması ve profilaktik asiklovir kullanılması önerilmektedir.

YAN ETKİLER:

Alemtuzumab tedavisi sırasında görülebilecek yan etkiler başlıca üç kategoride ele alınabilir: infüzyon reaksiyonları, infeksiyonlar ve sekonder otoimmün hastalık gelişimi. Hastaların büyük çoğunluğunda alemtuzumab infüzyonu sırasında ateş, döküntü, başağrısı gibi yakınmalarla kendini gösteren bir infüzyon reaksiyonu görülebilmektedir; ancak bu genellikle ılımlı düzeyde kalmaktadır. Üst solunum yolu infeksiyonu veya idrar yolu infeksiyonu gibi infeksiyonlar ve herpes reaktivasyonu da daha sık görülmektedir. Ancak, alemtuzumab tedavisi ile ilgili başlıca kaygı, olguların neredeyse üçte birinde ortaya çıkabilen ikincil otoimmün hastalıklardır. En sıklıkla otoimmün tiroid hastalıkları görülür, ancak idyopatik trombositopenik purpura ve diğer bazı otoimmün hastalıklar da bildirilmiştir. Bazal serum IL-21 düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda bu tür sekonder otoimmün hastalıkların daha sık görüldüğü bildirilmiştir; bunun bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırılmaktadır.

Kaynaklar

1. Azzopardi L, Coles A. Alemtuzumab in multiple sclerosis. Nöropsikiyatri Arşivi 2011; 48 (supplement 2): 79-82.
2. Wiendl H, Kieseier B. Multiplesclerosis: reprogramming the immunerepertoire with alemtuzumab in MS. Nat Rev Neurol. 2013 Mar;9(3):125-6. doi: 10.1038/nrneurol.2013.2. Epub 2013 Jan 29.
3. Genzyme'sLemtrada™ (alemtuzumab) applicationfor MS accepted for reviewby FDA. www.genzyme.newshq.businesswire.com

4. Coles AJ, Cox A, Le Page E, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol* 2006;253:98-108.
5. Coles, A.J., et al., Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2008;359: 1786-801.
6. Coles, A.J., et al., Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol*, 2011. 10(4): p. 338-48.
7. Coles AJ, Fox E, Vladoic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5 year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*, 2012; 78: 1069-1078.
8. Cohen JA, Coles AJ, et al. Alemtuzumab versus interferon beta1a as first line treatment for patients with RRMS: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2012; 380:1819-28.
9. Coles AJ, Twyman CI, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*2012; 380:1829-39.
10. Coles AJ. Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2013;33:66-73.
11. Costelloe L, Jones J, Coles A. Secondary autoimmune diseases following alemtuzumab therapy for multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 335-341.

MİKOFENOLAT MOFETİL

TANIMI VE ETKİ MEKANİZMASI:

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 KULLANIMI:

Mikofenolat mofetilin multipl skleroz (MS) hastalarında kullanımı ruhsatlı değildir. Bazı gözlemsel çalışmalar ve yürütülmekte olan Faz II araştırmalar mevcuttur. Uzun yıllardır MMF'nin MS hastalarında kullanımı ilgi çekici bir tartışma odağı olmuştur. Mikofenolat mofetil ile MS hastalarında yürütülmüş iki pilot çalışma ve bir Faz II araştırma yayınlanmıştır. 2010 yılında yayınlanmış olan küçük bir pilot çalışmada 6 ay süre ile MMF alan grupla İM interferon beta1a 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 interferon grubuna göre biraz daha az olduğu dikkati çekmiştir. Bu çalışmada ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Bir diğer pilot çalışmada haftalık İM interferon beta1a 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 interferon beta1a'nın karşılaştırıldığı bir Faz II güvenlik çalışmasında, daha önce tedavi almamış 24 yineleyici MS hastasına İM interferon beta1a 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.

UYGULAMA ŞEKLİ:

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

YAN ETKİLER:

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

Kaynaklar

1. Villarreal MC, Hidalgo M, Jimeno A. Mycophenolate mofetil: An update. *Drugs Today (Barc)* 2009;45:521-32.
2. Confavreux C, Moreau T. Emerging treatments in multiple sclerosis: azathioprine and mofetil. *Mult scler* 1996;1:379-84.
3. Frohman EM, Brannon K, Racke MK, Hawker K. Mycophenolate mofetil in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:80-3.
4. Frohmann EM, Cutter G, Remington G, et al. A randomized, blinded, parallel-group, pilot trial of mycophenolate mofetil (CellCept) compared with interferon beta-1a (Avonex) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:15-28.
5. Vermersch P, Waucquier N, Michelin E, Bourteel H, Stojkovic T, Ferriby D, de Seze J; G-SEP. Combination of IFN beta1a (Avonex) and mycophenolate mofetil in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007 Jan;14(1):85-9
6. Remington GM, Treadaway K, Frohman T, et al. A one-year prospective, randomized, placebo-controlled, quadruple-blinded, phase II safety pilot trial of combination therapy with interferon beta-1a and mycophenolate mofetil in early relapsing-remitting multiple sclerosis (TIME MS). *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:3-13.

MULTİPL SKLEROZDA ORAL TEDAVİLER

Dr. Murat KÜRTÜNCÜ, Dr. Rana KARABUDAK,
Dr. Egemen İDIMAN

Multipl Sklerozda Tanı
ve Tedavi Klavuzu

FİNGOLİMOD (FTY720)

Genel bilgiler ve etki mekanizması

1. FTY720 (fingolimod) in vivo sfingozin kinaz ile fosforile olmaktadır. S1P1, S1P3, S1P4 ve S1P5 reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanmaktadır.

2. Fingolimod S1P reseptörlerine yapışarak reseptörün internalizasyonu ile, reseptörü geri dönüşümsüz olarak membran üzerinden kaldırarak, işlevsel antagonizma yapmaktadır. S1P birçok dokuda eksprese olmakla birlikte, ilaç temel etkisini lenfositler üzerindeki reseptörler üzerinden ortaya çıkarmaktadır.

3. S1P reseptör sayısının azalması T hücrelerinin lenfoid dokulardan ayrılıp periferde çıkmasını engellemektedir. Fingolimod bu şekilde total lenfosit sayısını azaltmadan işlevsel immünmodülasyonu yapmaktadır.

Türkiye’de ruhsat aldığı endikasyonları

1. Tedavi almamış / yeni tanılı hastalarda:

• 1 yılda ≥ 2 , 2 yılda ≥ 3 ciddi atak ve

• Beyin MRG’sinde ≥ 1 kontrast tutan lezyon veya takip MRG’lerinde T2 lezyon sayısında artış görülmesi

2. İnterferon beta veya glatiramer asetata yanıtızsız hastalarda:

• 1 yıllık tedavi ile ataklarında değişiklik olmaması veya ataklarında artış olması veya

• Önceki yıl ile karşılaştırıldığında daha ciddi atakların varlığı veya

• 1 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

Günün aynı saatinde alınan 0.5 mg'lık kapsüller olarak piyasaya sürülmüştür.

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

TERİFLUNAMİD**Genel bilgiler ve etki mekanizması**

1. Leflunamidin aktif metabolitidir.
2. Antijen sunucu hücreler ve T hücreleri arasındaki ilişkiyi bozmaktadır.
3. Dihidroorotat dehidrogenazı geri dönüşür şekilde inhibe ederek, primidin sentezini bozmaktadır.
4. Proinflamatuvar faktörleri azaltır.
5. Tirozin kinazı inhibe eder.
6. T hücrelerini baskılar.
7. Teriflunamidin yarılanma süresi iki haftadır. Tedaviyi ani olarak kesmeyi gerektirecek yan etkilerin ortaya çıkması halinde ilacın eliminasyonunu hızlandıran kolestimamin tedavisinin verilmesi önerilmektedir.

Uygulama şekli ve dozu

Günde bir kez alınan 7 veya 14 mg'lık tabletler halinde piyasaya sürülmüştür. İlacın 7 mg'lık dozunun yıllık relaps hızını düşürdüğü, ancak özürülük birikimi üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Özürülük üzerine etkin olan doz 14 mg'dır.

Yan etkileri

- Bulantı
- Diyare
- Saçlarda seyrelme
- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve toksik hepatit
- Enfeksiyonlara yatkınlık

DİMETİL FUMARAT (BG-12)

Genel bilgiler ve etki mekanizması

1. Dimetilfumarat (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.

2. DMF'in yarılanma ömrünün yaklaşık olarak 12 dakika olmasına karşın, MMF'in yarılanma ömrü ise 36 saattir.

3. Hüresel redoks sistemini bozarak indirgenmiş glutationun miktarını arttırmaktadır. Bu durum nükleer faktör kappa B'nin (NF-κB) hücre çekirdeğine translokasyonunu azaltmaktadır. NF-κB inflamatuvar sitokinler, kemokinler ve adezyon moleküllerini eksprese eden genleri regüle etmektedir

4. DMF'in yüksek konsantrasyonda apoptozu indükleyici etkisi de vardır.

5. Psöriasis çalışmalarında DMF'in özellikle T hücre alt popülasyonunu azalttığı gösterilmiştir.

6. MMF IL-4, IL-5 gibi TH2 sitokinlerinin düzeyini de arttırmaktadır. Bu sayede TH1 immünesinden TH2'ye kaymaya neden olmaktadır.

7. DMF bir transkripsiyon faktörü olan Nrf2'nin ekspresyonunu da arttırmaktadır. Nrf2'nin insandaki işlevi henüz çok açık olmasa da Nrf2 knock-out farelerde miyelin kaybına bağlı lökoensefalopati ve astrogliosisin izlenmesi, ilacın SSS'de miyelin oluşumunu arttırabileceğini düşündürmektedir.

Uygulama şekli ve dozu

Günde iki kez alınan 120 veya 240 mg'lık kapsüller halinde piyasaya sürülmüştür. İlacın bir hafta boyunca 240 mg/gün'lük dozunun kullanıldıktan sonra 480 mg/gün'e çıkılması önerilmektedir. İlacın yemeklerle birlikte alınması durumunda ateş basması şeklinde ortaya çıkan yan etkisi daha az izlenmektedir.

Yan etkileri

- Ateş basması
- Diyare
- Karın ağrısı
- Bulantı
- Karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozulma
- Lenfopeni

LAQUİNİMOD

Genel bilgiler ve etki mekanizması

1. Genel immünsüpresyon yapmaz.
2. Anti-inflamatuar ve nöroprotektif etkisi vardır.
3. TGF salgılanmasına yol açar.
4. İmmün yanıtın TH1'den TH2'ye kaymasını sağlar.

Uygulama şekli ve dozu

ALLEGRO çalışmasında (Assessment of Oral Laquinimod in Preventing Progression in Multiple Sclerosis) ilacın 0.6 mg/gün'lük dozu kullanılmış ve plaseboya göre klinik ve radyolojik parametrelerde düzelleme olduğu gösterilmiştir. Ancak sonuçlar BRAVO (BeneŞt-Risk Assessment of Avonex and Laquinimod) çalışmasında tekrarlanamamıştır. İlacın 1.2 mg/gün'lük dozunun faz III çalışması halen devam etmektedir.

Yan etkileri

- Genel olarak iyi tolere edildiği izlenmektedir.
- Karaciğer fonksiyon testlerinde geçici bozulma
 - Karın ağrısı
 - Sırt ağrısı
 - Öksürük

Kaynaklar

1. 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.
2. Comi G, Abramsky O, Arbizu T, Boyko A, Gold R, Havrdová E, Komoly S, Selmaj K, Sharrack B, Filippi M; LAQ/5063 Study Group. (2010) Oral laquinimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 36-week double-blind active extension of the multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group placebo-controlled study. *Multiple Sclerosis*. 16(11), 1360-6.
3. Comi G, Jeffery D, Kappos L, Montalban X, Boyko A, Rocca MA, Filippi M; ALLEGRO Study Group. (2012) Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 366(11), 1000-9.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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

I- YORGUNLUK:

Hasta yada birinci derecede yakını tarafından tanımlanan, hergün 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 tanılamadır. 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

Prensibler:

- Fark edilmeli ve önem verilmeli
- Multidisipliner yaklaşım uygulanmalı (medikal tedavi-fizik tedavi)
- Kişiye 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
- İnfeksiyon varlığı (özellikle idrar yolu enfeksiyonu)
- Sürekli sıcak ile karşılaşım
- İlaç yan etkisi (İnterferonlar, antispastik ajanlar, trisiklik antidepresan ajanlar, benzodiazepin ve antikonvülzanlar)
- Diğer yorgunluk sebepleri (Tiroid fonksiyon testleri, tam kan sayımı, biyokimya, idrar tetkik ve kültürü)
- Depresyon varlığı mutlaka değerlendirilmelidir.

Tedavi:

a- 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

b. Fizik Tedavi Önerileri

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

c. Medikal Tedavi

Amantadin

- İnfluenza A virüs replikasyonunu inhibe eden bir anti-viral ajandır.
- 1985 yılında influenza profilaksisi alan bir multipl skleroz hastasında yorgunluğu sınırlayıcı etkisi saptanmıştır
- Kullanım dozu: 100mg/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: Psikoza varlığı, deliryum, epilepsi, glokom

Modafinil

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

II- 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. Şiddeti stres, yorgunluk, infeksiyon varlığı, soğuk ile artış gösterebilir.

Özellikler:

- Hastalığın her döneminde karşımıza çıkabilir

• İnfeksiyonlar, dekübit ülserlerinin oluşumu, nöropatik ağrı varlığı, farklı ilaç kullanımları (immünomodülatuar,anti-depresan ilaçlar,...) gibi pekçok faktör kalıcı spastisiteyi artırır, bu nedenle öncelikle bu nedenlerin çözümlenmesi 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:

a. Medikal tedavi:

Baklofen: (Lioresal, 10mg, tablet)

- GABA yolu ile gerçekleşen la affarentlerine ait inhibisyonu artırır
- Çok ağır spastisite durumunds pompa şeklinde kullanılan formu da mevcuttur
- ½ yada 1 tablet/gün ile başlayarak ve yavaş artırım yapılarak doz 80mg/gün olacak şekilde artırılabilir

• Kullanırken dikkat edilen noktalar:Yaşlı, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olan bireylerde doz sınırlanmalı, hızlı doz azaltımına gidilmemeli, inme hastaları, psikoz varlığı, epilepsi hastalarında doz artımı daha yavaş ve dikkatli yapılmalıdır

- Yan etkiler: Kabızlık, bulantı, pareteziler, baş ağrısı, uykululuk hali
- Gebelikte C kategorisinde, emzirirken kullanımı güvenli
- Kötüye kullanım yada hızlı kesimi epileptik nöbet, konfüzyon, ajitasyon,kardiovasküler instabilite ve hipotermiye neden olabilir

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

- Alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir
- Kullanım: 2 mg/gün ile başlanarak 36 mg/gün'e kadar çıkılabilir
- 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, 2.5mg/ml damla formu)

- Benzodiazepin grubuna ait bir ilaçtır
- Nokturnal 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 Tip A

- Fokal spastisite ve lokal distoni varlığında kullanılabilir
- Deneysel merkezlerde uygun şartlarda uygulanmalıdır

b. 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 vestibuler stimülasyon ile spastisite inhibisyonu

III- MESANE DİSFONKSİYONUNA AİT 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 detrüssor 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

(detrüssör- sfinkter dissinerjisi) şeklinde özetlenebilir

Yaklaşım Önerileri:

- Sık idrar yolu infeksiyonu 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 bilinçlendirilmelidir
- Boşaltım problemi var ise ilk tercih alfa- blökrlerdir, burada izlem yine anamnez, nörolojik- ürolojik muayene ve üroflowmetri ile yapılır

• Hiperaktif mesane varlığında, anti-kolinergikler (tolterodin L- tartarat, oxybutynin hydrochloride, darifenasin hidrobromür, trospiyum klorür, vb,.....) başlanabilir, etkisiz olan hastalarda üroloji önerileri alınmalıdır, Botulinium uygulayımı ve cerrahi uygulamalar uygun olan hastalarda kullanılabilir.

Multipl skleroz hastalarında konstipasyon ve fekal inkontinans izlenebilmektedir.

Konstipasyon ile mücadele ederken,

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

V- BİLİŞSEL FONKSİYON BOZUKLUKLARI:

Multipl skleroz 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, görsel-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)
- Multipl skleroz sürecinde izlenen kognitif fonksiyon bozukluğu için özellikle onay almış olan bir ilaç bulunmamaktadır

Yürüme Bozuklukları:

Multipl skleroz tanıları 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 multipl skleroz sürecinde ortaya çıkan yürüme bozukluklarının sınırlandırılmasında kullanılabilceği çalışmalarla gösterilmiştir.

Türkiye 'de ürün FDA onayını takiben 2011 yılında 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 (10mg) 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 < 50mL/dakika) tanısı almış olan hastalarda kesinlikle kullanılmamalıdır. Gebelikte kullanımı kategori C kapsamındadır. Emzirme sürecinde kullanımı önerilmemektedir. 18 yaş altındaki ve 65 yaş üstündeki hastalarda etkinlik ve güvenlik verisi henüz yoktur.

VI- BARSAK DİSFONKSİYONU

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 yada kaybolma, anal sfinkter/pelvik tabanın yavaş- istemli kontraksiyonu, rektal kompliansda 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 pelvic taban kaslarının eğitimi,
- Gerekli durumlarda laktuloz gibi laksatiflerin kullanımı işe yarayabilmektedir.

VII- PAROKSİSMAL SEMPTOMLAR

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

Tonik nöbetler / ağırlı tonik spasmlar

Ataksi

Akinezi
Hemifasial spasm
Sensorimotor nöbetler
Koreoatetoz
Narkolepsi
Nistagmus
Epilepsi

Tedavi:

β blokörler (Propranolol, metoprolol, nadolol, sotalol)
Primidone
Klonazepam
Karbamazepin
Isoniazid
Ondansetron
Gabapentin
Kannabinoidler

VIII- AĞRI SENDROMLARI:

Multiple skleroz 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-inflamatuar 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

Multipl Sklerozda Tanı
ve Tedavi Klavuzu

GİRİŞ

Güncel immünizasyon programlarının mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azalttığı bilinmekle beraber aşılardan santral sinir sisteminde multifokal, inflamatuvar ve demyelinizan lezyonlar oluşturma potansiyeli uzun yıllardır tartışılmaktadır.

Demyelinizan hastalık gelişimi, aşılanma sonrasında nadir görülen yan etkiler arasında bildirilmektedir.

Aşılanma ve Multipl Skleroz (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.

Aşılanma sonrası ilk MS atağı gelişen olgular 1956 yılından bu yana bildirilmektedir. Çoğunlukla grip aşısı suçlanmakla birlikte tetanoz, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, difteri ve poliomyelit aşıları sonrasında tanımlanmış ilk demyelinizan atak olguları da bildirilmiştir.

İlk atak gelişmesinde risk faktörü olarak aşılanma konusunda az sayıda sistematik çalışmanın en kapsamlısı 1995- 1999 yılları arasında ilk kez MS ve Optik Nörit tanısı alan erişkinlerde yapılmış ve uygulanan aşılanmanın ilk atağının ortaya çıkmasında risk faktörü olmadığı belirlenmiştir.

MS hastalarında atağı tetikleme riskini belirlemek amacıyla planlanan önemli çalışmalardan biri VACCIMUS (VACCines In MULTiple Sclerosis)'ta herhangi bir aşıyla aşılanma sonrası atak riskinde artış belirlenmemiştir.

MS ilişkisi en çok tartışılan aşı Hepatit B aşısıdır. Yapılan çalışmaların çoğunda aşı ve MS atağı arasında ilişki belirlenmezken, bazı çalışmalar olasılıkların göz önünde bulundurulması gerekliliğine dikkat çekmektedir. Genel eğilim, aşılanmanın risk grubundakiler dışındaki hastalarda önerilmemesi yönündedir.

1961-2011 arasında aşılama ve MS ilişkisi ile ilgili yayınların gözden geçirildiği çalışmada grip aşıları ile ilk atak veya atak gelişme riski açısından anlamlı bir ilişki belirtilmezken, yakın zamanda kullanılmaya başlanan H1N1 aşısı ile ilgili henüz herhangi bir çalışma olmadığı vurgulanmaktadır.

Kuduz aşısı sadece İtalya ve Hindistan kökenli iki çalışmada incelenmiş ve aşılama ile MS gelişme riski arasında ilişki belirlenmemiştir.

Avustralya'dan HPV aşılmasının ardından demyelinizan atak tanımlayan 16-26 yaş arası 5 hasta bildirilmiştir. Aşının virüs benzer yapısının atağı tetiklemiş olabileceği öne sürülmekle beraber üçü daha önce atak tanımlayan hastalarda aşının demyelinizan ataklarla ilişkisinin anlamı tartışmalıdır.

MS Konseyi İmmünizasyon Panelinde grip, hepatit B, tetanoz ve suçiçeği dışındaki aşıların güvenilirliği hakkında yeterli bilgi bulunmadığını bildirilmiştir.

Panelin 2002'de yayımlanan önerileri şöyle özetlenebilir;

- MS hastalarında aşılama kaçınmak gereksizdir, ancak aşılama için hastalığın sessiz dönemini beklemek uygun olabilir. Bu süre konusunda görüş birliği yoktur.
- İmmüsuppressif tedavi altındaki hastalarda canlı aşılardan (BCG, kızamık, polio,çiçek, suçiçeği) kaçınmakta fayda vardır.
- Bu konuda yeterli bilgi olmamasına rağmen tetanoz aşısının acil gerektiği durumlarda hastalar atak esnasında olsalar bile aşılanmalıdır.
- Grip aşısının MS hastalarında potansiyel yararı tartışmalıdır. Aşılama konusunda her bir hasta için şartlara göre karar verilmelidir.
- Pnömonokok 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. BMJ2011 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 sklerosis: 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. 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.
12. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S. Hepatitis B vaccination and risk of relaps after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 2007;130; 1105-1110
13. Miller H, Cendrowski W, Schapira K. Multiple sclerosis and vaccination. *BMJ*. 1967;2: 210-3.
14. Naismith R, Cross AH. Does the hepatitis B cause multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63: 772-773.
15. Rutschmann O, Mc Crory DC. Immunization and MS. *Neurology* 2002;59:1837- 1843.
16. Sievers EJ, Heyneman A. Relationship between vaccinations and multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 160-2.
17. Sutton I, Latoria R, Tan IL, Clouston P, Barnett MH. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Multiple Sclerosis* 2009; 15: 116-119.

MULTİPL SKLEROZDA KONTRASEPSİYON, GEBELİK VE LAKTASYON

Dr. Belgin PETEK BALCI

Multipl Sklerozda Tanı
ve Tedavi Klavuzu

KONTRASEPSİYON

- MS'te 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'te pelvik bölgeye yönelik belirgin duysal semptomlar olmadıkça kullanılabilir.
- Bariyer yöntemleri; yeterince etkili olmamaları nedeniyle, sağlıklı kişilerde olduğu gibi MS'li kadınlara da tavsiye edilmemektedir.

GEBELİK VE LAKTASYON

- MS'li kadınların gebe kalma ve sağlıklı çocuk sahibi olma yetileri sağlıklı kadınlardaki gibidir.
- MS'in abortus, 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 özürülük düzeyi ve atak sıklığı ile ilişkilidir.
- İn vitro fertilizasyon tedavisi (IVF) hastalık aktivitesini ve atak sıklığını arttırmaktadır.
- Uzun dönemde özürülük, gebelikten etkilenmemektedir.

• Relaps oranı ile doğum travması, doğumda uygulanan anestezinin tipi ve dozu, emzirme, uykusuz kalma ya da sosyoekonomik faktörler arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

MS Çalışma Grubu Önerisi

Genel anestezinin epidural anesteziiye tercih edilmesi yönündedir.

• MS hastalarında gebeliğin üçüncü ayından itibaren 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 kullanılmaması önerilmektedir. İkinci ve üçüncü trimesterde kullanımı daha güvenlidir.

• IFN'lerin büyük moleküler ebatları plasental bariyeri geçemediğinden gebelikte kullanımında major 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 İnterferon betaların düşük riskini arttırdığına işaret etmiş ancak izleyen diğer çalışmalar bunu desteklememiştir.

• Natalizumab kullanımı ile de ilk kuşak immunmodulator 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.

• Fingolimod ile henüz deneyimler çok kısıtlı olup yeterli veri yoktur. Prensipten olarak gebelik kararından en az 2 ay önce kesilmelidir.

• Teriflunomide teratojendir, gebelikte kullanımı önerilmez. (KATEGORİ X)

• İmmünsüpresanlar kullanılıyor ise gebelikten en az 6 ay önce ilaç kesilmelidir. Bu grup ilaçlar azatiopürin dışında teratojendir.

• İFN'lar, GA, natalizumab, mitoxantrone, Fingolimod ve teriflunomid gebelik planlandığında kesilmeli, ilacın vücuttan atılımı için uygun süreler beklenmeli (sırasıyla 1 ay, 3 ay, 6 ay, 2 ay, 2-3 ay) ve daha sonra gebe kalınmalıdır.

• Ciddi duyu bozukluğu ve paralizisi varlığında, MS'li gebe kasılmaların başlangıcını hissedemeyebilir ya da doğumun indüksiyonu gerekebilir. Bu nedenle son ay boyunca çok yakından izlenmeli ve mutlaka doğum hastanede gerçekleştirilmelidir.

- Doğum sırasında vakum, forceps 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 vaginal doğum), atak ve özürüllük 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'ların kullanım kategorisini "C", GA'nın ise "B" olarak belirlemiştir.
- Şu ana kadar mevcut veriler yeterli olmadığından; laktasyon döneminde 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	Ocrelizumab	C
Glatiramer Asetat B		Deksametazon	C	Alemtuzumab	C
Natalizumab	C	Azatiopirin	D	Rituximab	C
Fingolimod	C	Siklofosamid	D	Dimetil Fumarat	C
Teriflunomid	X	Mitoksantron	D		
IVIG	C	Metotreksat	X		

FDA'nın ilaç kullanımının fetüs için oluşturduğu risk sınıflaması

KATEGORİ A: İlaç kullanımını kontrollü çalışmalarla fetus için risk olduğu gösterilmemiştir.

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

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

KATEGORİ 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.

KATEGORİ 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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Correale J, Farez MF, Ysrraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. 2012 Nov;72(5):682-94.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Dwosh E, Guimond C, Sadovnick AD. Reproductive counselling in MS: a guide for healthcare professionals. *Int MS J*. 2003 Jun;10(2):67.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. Hakim-Elahi E. Contraception for the disabled. *Female Patient.* 1991 Oct;16(10):19-20, 24, 27.
15. 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.
16. 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.
18. Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurol.* 2013 May;260(5):1202-14.
19. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Dec;79(12):1308-11
20. 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
21. 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.
22. Niebyl JR. Nonanesthetics drugs during pregnancy and lactation. In: Chesnut DH, ed. *Obstetric Anesthesia: Principles and Practice.* St.Louis: Mosby, 1994:229-40.
23. 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.
24. 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..
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Waubant E, Sadovnick AD. Interferon beta babies. *Neurology.* 2005 Sep 27;65(6):788-9.

ÇOCUK VE ADOLESAN MS'DE TANI VE TEDAVİ İLKELERİ

Dr. Belgin PETEK BALCI, Dr. Egemen İDIMAN,
Dr. Recep ALP

Multipl Sklerozda Tanı
ve Tedavi Klavuzu

ÇOCUKLUK ÇAĞI MULTİPL SKLEROZDA TANI:

- 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, "tümefaktif" 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 spesişterleri değişik birçok MRG kriteri önerilmiştir, ancak hiçbiri ihtiyacı tam olarak karşılayamamaktadır.
- Callen tarafından aynı yıl yapılan 2 ayrı çalışmada MS'i nondemyelinizan 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/mm³ % 41, protein >0.5 g/L %35, OKB saptanması %19-87'dir.

- BOS IgG sentezi %85 olguda artmıştır. BOS OKB(+) liği ya da IgG index artışı erken başlangıçlı grupta daha belirgindir.
- Çocuklarda; mevcut MS tanı ölçütleri yetersiz kalmaktadır.
- 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 ÇAĞI MULTİPL SKLEROZDA TEDAVİ:

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 IVlg ve plazmaferez atak tedavisi seçeneklerindedir.

UZUN DÖNEMLİ KORUYUCU TEDAVİLER:

- Çocukluk çağı MS hastalarını, erişkin grup gibi hastalık progresyonu ve atak gelişiminden korumak gereklidir.
- On atlı yaş altında immünmodülatuar tedaviler onaylı değildir. Ancak İMT'ler uzun dönem koruyucu tedavi olarak birçok çalışmacı tarafından kullanılmış ve çocuklarda etkili, güvenilir ve iyi tolere edilir bulunmuştur.
- İmmunomodulatör ilaçlar erişkinde olduğu gibi relaps sıklığı ve MRG aktivitesinde azalma, dizabilite 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.
- İmmunomodulatörlere 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, teriflunomid ve fumarat kullanımıyla ilgili henüz yeterli tecrübe birikmemiştir.
- Çalışmalar çocukluk başlangıçlı MS olgularının erişkin başlangıçlılardan daha kötü gidişli olabileceğine ilişkin kanıtlar içermektedir. Bu nedenle tanı kesinleştiğinde

dizabilitenin önlenmesi için erken immunomodülatör tedavi başlanmalıdır.

• Çocuk ve adolesan başlangıçlı MS'li hastalarda etkin tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi, hastalığın seyri, 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, Özakbaşı 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, Tenembaum 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,
Fizyoterapist Ayla FİL, Yeliz ÖZÇELİK,
Numan DEMİR, Anıl TEKEOĞLU

Multipl Sklerozda Tanı
ve Tedavi Kılavuzu

GİRİŞ

Genç erişkinleri etkileyen, ataklarla seyreden, genellikle ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle, 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

- I. Ölçme ve değerlendirmeler,
- II. Bulguların yorumlanması ve hedeflerin belirlenmesi,
- III. Hasta ve yakınlarının uygulamalar ve hedefler konusunda bilgilendirilmesi,
- IV. Hedeflere uygun tedavi reçetesinin oluşturulması ve uygulanması,
- V. Ev egzersiz programlarının oluşturulması ve ev içi düzenlemeler,
- VI. 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 sağlıklı 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 (MFI)": Yorgunluğun fiziksel, kognitif ve psikososyal yönden 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 yürüebilen 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 maximus 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 fasilitasyonu:**

- 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 endurans 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:***

- Tekerlekli 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:**

Havali yatak kullanılmalı,

Çarşaf 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 eklemine internal rotasyon ve hiperaddüksiyon hareketleri başta olmak üzere, tüm hareketlerde aşırı zorlamadan kaçınılmalı ve bakıcılar 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 vermelidir.

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 uygulanmasıdır.

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 fasilasyonunu 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-gevşe yöntemi,
- Johnstone basınç splintleri,
- TENS,

- Antispastik pozisyonlamalar,
- Yumuşak doku ve eklem mobilizasyonları,
- Vestibüler stimülasyon,
- Hippoterapi (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 kullanmalı,
- Aktiviteler sırasında solunum kontrolüne dikkat etmeli,
- Vücudu sıkı 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.
- Eğitimde 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, şuuruludan 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 stabiliteyi 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

MS hastalarında yorgunluğu artıran faktörler:

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 strese başa çıkma yöntemlerinin öğrenilmesi
Depresyon ve kaygı	Depresyonun medikal tedavisi, psikoterapi, gevşeme teknikleri, davranış modifikasyonlarının öğretilmesi

• 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. Yükleme 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 iç 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.

Solunum 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.

Disfaji

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 ağzın arka kısmına taşımakta zorluk,
- Aspirasyon, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları,
- Besinin ağızdan ya da burundan geri gelmesidir.

Uygulamalar:

• Yutma refleksini uyarak, 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,
- Ağzın 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 önü 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.

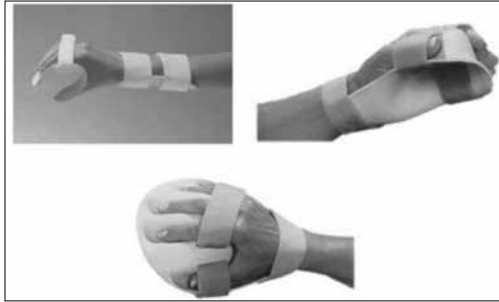
Ortezler ve Splintler

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

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

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

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



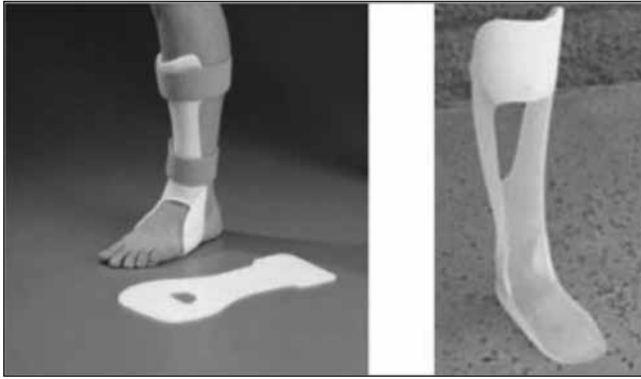
Volar splintler



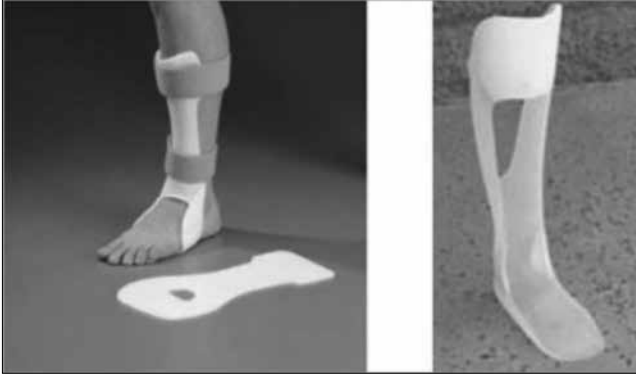
Posterior leaf spring

Semirigid AFO

Semirigid eklemli AFO



Dorsal AFO



Uzun yürüme ortezi

Uzun inhibitör ortez

- 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 ortez kullanımı konusunda dikkatli olunmalı,
- Hasta ve yakınları ortez kullanımı konusunda eğitilmeli,
- Ortezin ve ekstremitenin temizliğine dikkat edilmeli,
- Cilt her gün düzenli olarak kontrol edilmelidir.

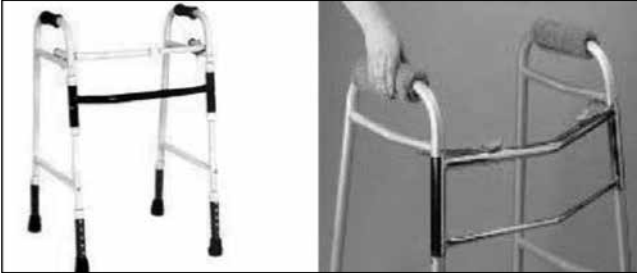
Yürüme Yardımcıları

- 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:

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

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, Fizecsi 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.