

multiple skleroz tanı ve tedavisi

Prof.Dr. Rana KARABUDAK

H.Ü. Nöroloji Ana Bilim Dalı

Multipl Skleroz (MS), henüz kesinleştirilemeyen genetik ve/veya çevresel faktörlerce tetiklenen, santral sinir sistemine ait myelin yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalık olup bu hastalığa ait klinik ve patolojik tanımlama 1868 yılında Charcot tarafından yapılmıştır.

Özellikle 40 yaşından daha genç olan erişkinlerde en sık izlenen nörolojik hastalıktır. Kadınlarda erkeklerden daha sık olup kadın/erkek oranı 2.1 veya 1.5: 1 olarak saptanmıştır. Çocuklarda çok ender izlenmekte olup en yüksek sıklık 30-33 yaşlarında olmaktadır.

MS' de hem genetik hem de çevresel faktörlerin rolü olduğuna, infeksiyonların başlıca çevresel faktörler olarak MS ataklarını başlatabileceği ya da şiddetini artırabileceği düşünülmektedir.

MS santral sinir sisteminde pek çok yeri etkileyebilir ve hastalığa ait farklı gidiş tipleri tanımlayabilmek mümkündür.

1. Relaps ve remisyonlar ile giden multipl skleroz: Bu klasik form genellikle tam ya da tam olmayan düzelme ile sonuçlanan bir atak ile başlar. MS hastalarının yaklaşık %70'i bu gidişi izlemektedir. İlerki ataklar tahmin edilemeyen aralar ile izlenir ve her bir ataktan sonra hastaya ait özürülük giderek artabilir. İlerleyen dönemde bu paternin sekonder progresif forma dönebilme eğilimi vardır.

2. Primer progresif multipl skleroz: Hastalık herhangi bir düzelme izlenmeksizin ilerleyen bir paterne sahiptir. Progresyon hızı değişkendir, en ağır formunda MS birkaç yıl içinde ölüm ile sonuçlanabilir. Tam tersine daha kronik formlarında benign form benzeri gidiş olmaktadır.

3. Sekonder progresif multipl skleroz: Relaps ve remisyonlar ile giden klinik form sıklıkla bu forma dönüşebilmektedir.

4. Relapsing progresif multipl skleroz: Bu durumda progresif gidişe sahip hastalarda tabloya eklenen ve belirgin düzelme ile sonuçlanmayan relapslar izlenmektedir.

5. Benign multipl skleroz: Hastaların %10 - 15'inde benign gidiş söz konusudur. Bu tabloda ilk semptomlar başladıktan 10 yıl sonra hastalarda tam iş gücü mevcut olup bağımsız hareket edebilmektedirler. Bu hastalar MS nedeni ile inkapasite hale gelmezler ve yalnızca minör semptomlar ile tüm hayatlarını geçirebilirler.

6. Spinal form: Bu formda başlangıçtan beri spinal kord tutulumuna ait semptomlar mevcut olup daha çok başlangıçtan itibaren sürekli bir ilerleme izlenmektedir.

Klinik özellikler:

MS tanısı santral sinir sisteminin farklı bölgelerinin tutulumunun klinik olarak değerlendirilmesi ile konur. Belirtiler bazı başlıklar altında gruplandırılabilir:

Duyusal Belirtiler:

MS hastaları tarafından en çok tanımlanan semptomlardır. Sensoryal semptomlar algılama bozuklukları, ignelenme ve zaman zaman yanmalar şeklinde tanımlanan rahatsızlık hissini içerir, bunlar objektif bozukluklar olmaksızın günler, haftalar ya da aylarca devamlılık gösterebilir.

Kuvvet Kaybı:

MS hastalarında en sık rastlanan belirtiler kol ve bacaklarda sertleşme ve kuvvetsizliktir.

Görme ile ilgili Belirtiler:

Optik nörit (ON), bir gözde ani görme kaybı ve ağrı ile birlikte tek taraflı baş ağrısı ile başlar. Bu durum etkilenen gözde tam görme kaybına dek ilerleyebilir.

52



Omurilik Belirtileri:

MS tanısı alan hastaların çoğunda **Omurilik** tutulumuna bağlı bulgulara rastlanır. Her iki bacakta spastik kuvvet kaybı vardır..

Hafıza kaybı ve demans:

MS'de bozulmuş kognitif işlemler nadir değildir. Ancak hastaların önemli bir bölümünde erken dönemde dikkat çekici oranda değildir.

Depresyon:

Depresyon ve bipolar afektif bozukluk MS'yle yakından ilişkilidir. Hatta bazı vakalarda MS semptomlarına öncülük edebilir. Aşırı heyecan veya sosyal ilişkilerdeki daha az inhibisyonla gözlenen karakter ya da kişilik değişiklikleri aile üyelerinde huzursuzluğa yol açabilir.

Lhermitte bulgusu:

Başın eğilmesi sonucu omurga boyunca ekstremitelere yayılan elektriklenme gibi bir his ortaya çıkabilir.

Yorgunluk:

Hastaların çoğunda yorgunluk izlenir. Başlangıcı ani ve şiddetlidir. Hastalar çok basit işleri bile yapamazlar. Yorgunluk özellikle yüksek atmosferik sıcaklıklarda tetiklenir. Hastaların çoğu yaz aylarında fonksiyonlarının zayıflamasından şikayetçidirler. 2/3'ü ısıya karşı oldukça hassastır.

Ağrı:

MS ağrısız bir hastalık değildir ve ağrı nadiren de olsa hastalığın belirgin bulgusudur. Hastaların %80'inde ağrılı kas spazmlarına, aralıklı veya süregelen ekstremitelerde ağrılara ya da omurga ağrılara rastlanır.

Tanı:

MS tanısı başvuru semptomlarının çok farklı olabilmesi ve hastalığın alevlenip yatışması nedeni ile zor olabilmektedir. MS tanısı için spesifik olan bir test bulunmamaktadır. Tanı daha çok klinik bulgulara dayanmakla birlikte paraklinik testler, özellikle de MRG incelemesi tanının konulmasında çok yardımcı olmaktadır. Tanıya ulaşabilmek için nörolog, klinik parametreleri, MRG, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve uyarılmış potansiyel incelemeleri gibi değerlendirmelerin sonuçlarını incelemelidir.

Tanı, deneyimli bir doktor, tercihen bir nörolog tarafından konulmalıdır, tanı için daha uygun başka bir açıklama olmamalıdır.

TANI KRİTERLERİ

Poser kriterleri başlangıçta araştırma protokolleri için düzenlenmiş olup zaman içindeki hastalık seyri için paraklinik kanıtları içermektedir

Paty kriterleri MRG destekli MS tanımlamak için kullanılmaktadır.

Tanı için aşağıdaki kriterler kullanılmaktadır:

- 1) Dört ya da daha fazla beyaz cevher lezyonunun varlığı
- 2) Çapı > 6mm olan beyaz cevher lezyonları
- 3) Lateral ventriküle komşu olan ve periventriküler alanda bulunan ya da korpus kallozum ya da infiratorial yerleşimli olan en az bir lezyon varlığı
- 4) Lateral ventrikül yanında lezyonun uzun aksı lateral ventrikül ile doksan derecelik açı yapacak şekilde duran ovoid lezyonların varlığı.

MS şüphesi taşıyan ve 45 yaş ve üzeri olan hastalara BOS incelemesi önerilmektedir. Oligoklonal bant varlığının gösterilmesi önemlidir. Nerede ise

Gidişi Etkileyen Faktörler

FAKTÖRLER

İYİ GİDİŞ KRİTERLERİ

KÖTÜ GİDİŞ KRİTERLERİ

Cinsiyet

Kadın

Erkek

Başlama yaşı

Genç (< 25 yaş)

Geç (> 40 yaş)

Başlangıç semptomu

Sensorial

Motor

Klinik gidiş

Relapslarla

Kronik progresif

EDSS 3 olmasına dek geçen zaman

Uzun

Kısa

İlk 2 yılda relaps oranı

Düşük

Yüksek



tüm kesin MS hastalarında oligoklonal bant varlığı gösterilmiştir.

Uyanmış potansiyeller MS için spesifik olmayıp klinik duruma göre yorumlanmalıdır. MRG den bilgi alınamadığında özellikle önemkazanırlar.

Tedavi:

Akut atak tedavisi: Akut atak, 24 saatten uzun süren , beyaz cevheri etkileyen bir fokal fonksiyon bozukluğudur. Tipik olarak birkaç gün boyunca progresyon göstermeye devam eder, bir haftadan önce maksimuma ulaşır, daha sonra yavaşça azalır. Akut atak tedavisinde glukokortikoidler ve daha ender olarak adrenokortikotrofik hormon (ACTH) kullanılır. Her iki ilacın da anti-inflamatuar ve immunsupresif etkileri olup MS'de klinik

relaps süresini kısaltırlar. Her atak tedavi gerektirmeyebilir. Buna hastanın klinik durumuna göre karar verilir. Steroid tedavisinde intravenöz metilprednizolon 3-5 gün boyunca 500-1000mg/gün uygulanmakta olup 150 ml serum fizyolojik içinde yaklaşık 1-2 saat içinde verilir. Tedaviye oral steroid ile devam edilmesi hastanın durumuna ve buna bağlı olarak doktorun kararına bağlıdır.

Steroid kullanımı sırasında yan etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır.

Semptomatik tedavi:

Uzun dönem hastalık modifikasyonunda

kullanılan ajanlar:

Interferon tedavisi:

Interferonların (IFN), antiviral etkilerinin yanı sıra immunomodülatör ve antiproliferatif etkileri de olduğu bilinmektedir. IFN α 'nın MS sürecinde relaps oranını azaltıcı etkileri klinik çalışmalar ile gösterilmiştir. IFN α 'nın bu terapötik etkileri hangi mekanizmalar ile gerçekleştirdiği henüz tam aydınlatılamamıştır.

Beta-interferon'ların etkileri doz bağımlıdır. Bu tedaviler sırasında esas takip klinik durum ile yapılmaktadır. Kullanıma bağlı yan etkilerin ilk 3 aydan sonra azalması beklenir.

Beta-interferon başlama kriterleri,

- RRMS hastalarında son iki yıl içinde 2 ya da daha fazla sayıda, 24 saatten uzun süren , ateş olmaksızın izlenen yeni semptomların oluşması /eski semptomların kötüleşmesi şeklinde tanımlanan atakların olması.
- 18-50 yaş arası hastalar
- EDSS < 5.5 olması

MS hastalarında sık izlenen kronik semptomların varlığında kullanılan tedaviler:

Kronik semptomlar:	Tedavi:
Spastisite	Baklofen, tizanidin, diazepam, botulinum toksin
Yorgunluk	Amantadin, pemolin, 4-aminopridin, Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
MS ile ilişkili akut ağrı	Karbamazepin, benzodiazepinler, Baklofen
MS ile ilişkili kronik ağrı	Trisiklik antidepresanlar, karbamazepin, baklofen, psikoterapi, Cerrahi uygulamalar
Paroksizmal semptomlara bağlı ağrı	Karbamazepin
Mesane disfonksiyonu	Antikolinergikler Intermittant self-kateterizasyon α - blokerler, betanekol desmopresin
Tremor	Karbamazepin, klonazepam, Primidon, propranolol, klozapin, Cerrahi tedavi.
Seksüel disfonksiyon	Papaverin, prostaglandin E, Sildenafil, lumbrikanlar
Vertigo	Ondansetron
Isı ve egzersiz sensitivitesi	4-aminopridin
Depresyon	Anti-depresanlar (SSRI-TSA)
Patolojik ağlama-emosyonel instabilite	SSRI
Nöbetler ve diğer paroksizmal semp.	Antikonvulsanlar



Kullanılmakta olan Beta-interferon'ların özellikleri:

	Betaferon	Avonex	Rebif
	IFN α -1b	IFN α -1a	IFN α -1a
Hücre kökeni	E.coli	Chinese hamster Over hüc.(CHO)	CHO
Amino asitler	165	166	166
Glikoprotein	-	+	+
Dozaj şekli	Kuru buz	kuru buz	SIVI
Veriliş şekli	subkutan	intramuskuler	subkutan

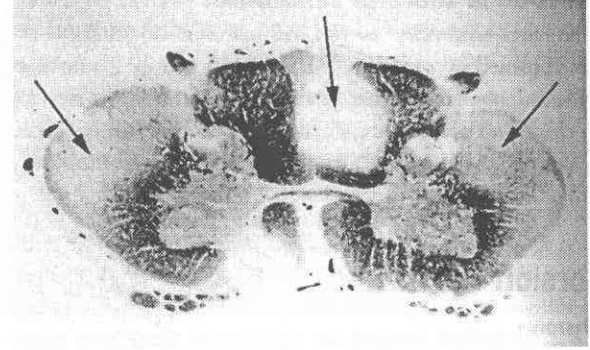
- Son yıllarda yapılan çalışmalar sekonder progresif MS hastalarında da progresyonu yavaşlattığını göstermiştir.

Glatiramer-acetate (Copaxone):

Glatiramer -acetate 4 amino asitten oluşan sentetik polipeptidlerin bir karışımıdır. Myelin basic protein'nin immunokimyasal bir benzeri olarak sentezlenmiştir. Yapılan çalışmalar, RRMS hastalarında relaps oranı üzerinde önemli etkisi olduğunu gösterirken disabilite üzerine belirgin etkisi saptanmamıştır. Yararlılığın en belirgin olduğu grup EDSS nin 0-3/3.5 olduğu hasta grubudur. 20 mg/gün dozunda kullanılmaktadır.

Intravenöz Immunglobulin G: (IVIG)

IVIG tedavisinin RRMS hastalarında kullanımı sonrasında atak sıklığında düşme olduğu gözlenmiştir. Interferon tedavisine göre daha az tercih edilmektedir.



Şekil: Omurilik kesiti posterior kolon ve kontikospinal yolu göstermektedir. Kesit üzerindeki oklar demiyelinasyonu tanımlamaktadır. (Prof.WI Macdonald'dan)

Betaferon, Avonex ve Rebif çalışmalarında saptanan yan etkiler:

Klinik çalışma	IFN α -1b (Betaferon)	IFN α -1a (Avonex)	IFN α -1a (Rebif)
Yan etkiler	8MIU doz alan grup	6MIU doz alan grup	12MIU doz alan grup
Injeksiyon alanında reaksiyon	++	+	+
Ağrı ve eritem	+	+	+
İlk aylarda nezle benzeri semp.	+	+	+
İlk aylarda lenfopeni	+	+	+
İlk aylarda kc enzimlerinde bozukluk	+	+	+
Depresyon	+/-	-/-	-/-

(-: Etkisi yok, +:Hafif etki, ++:Kuvvetli etki)

