

Multipl Sklerozda Sağaltım

Muhteşem GEDİZÜOĞLU (ÖZERKAN) *

MS'te sağaltım gerek doktorlar, gerek hastalar için belirli bir çözümü olmayan bir konu olmayı sürdürmekte. Burada, bu zor konu üzerine son yıllarda ortaya atılan görüşler derlenmeye çalışılmıştır. MS'te sağaltım iki farklı yönde ele alınmalıdır: Bir yaklaşım akut atak ya da kronik süreçte progresyonu önlemeye yönelik, etyopatogenez hipotezleri üzerine kurulan sağaltımdır. Diğer yaklaşım ise organ disfonksiyonlarını ve sekelleri önlemeye yönelik semptomatik sağaltım olup, ilaçların yanısıra fizyoterapi ya da başka yardımcı araçların uygulanması söz konusudur (5).

ETİYOLOJİYE YÖNELİK SAĞALTIMLAR

Bugüne dek pek çok ilaç deneme alanına sokulmuştur. Ancak hastalığın kendine özgü, ataklar ve düzelmelerle giden niteliği herhangi bir ilaç hakkında kesin yargıya varılmasını engellemektedir (5). Çeşitli ilaç grupları şunlardır:

A) İmmun defekt teorisi üzerinden yola çıkıldığında ilk kullanılmaya başlanan ilaç grubu adrenal steroidler olmuştur (25). 1950'li yıllardan bu yana etkileri tartışılmakta ise de, kesin bir sonuca ulaşıldığını söylemek zordur. Halen genel kanıya göre akut atak devresine kısıtlı kullanımı olmalıdır. Uygulama 3-4 haftadan uzun sürmemeli ve yan etki çıkarsa kesilmelidir (24). Genellikle seçilen ilaç methylprednisolone ya da ACTH'dır. Yan etkilerin olmaması için 48 saatte tek doz verilmesi ve ilacın azaltılarak kesilmesi önerilir (12). Yeni bir çalışmada atak döneminde olan hastalara İV yüksek doz (1 Gm/gün) met. pred. infüzyonu ile 3 günlük sağaltımdan sonra, çift dozlu geç CT ile aktif MS plaklarında gerçek bir sönme saptandığı bildirilmiştir. Klinikte hafif bir düzelmeye eşlik etmiştir. Ancak bu tür uygulamaların henüz rutine sokulmaları önerilmemektedir (26). Steroid uygulama ile görülebilecek yan etkilerden Cushingoid sendrom genellikle çok ciddi değildir. Ancak yüksek ateş, lökositoz gibi enfeksiyon bulguları önemle ele alınmalıdır. Çünkü MS hastalarında steroidler provoke ettiği akciğer komplikasyonları ciddi

bir mortalité nedeni oluşturmaktadır (23). Hipertansiyon, ödem, osteoporoz, peptik ulkus, elektrolit bozuklukları dikkatle izlenmesi gereken yan etkilerdir (24).

Özetlenirse, steroidler atak döneminde bugüne dek denenilen ilaçlar içinde en etkili bulunanlardır (10). Ancak kronik dönemde etkili olmadıkları, relaps frekansını azaltamadıkları bilinmektedir. Son çalışmalarda ise steroidlerin relaps aralarını kısalttıkları izlenimi doğmuştur (12, 15). Şu halde steroidlerin şimdiki halde ancak gerektiğinde kullanılmalarının uygun olduğu sonucuna varılabilir.

60'h yıllarda çok gözde olan intratekal steroid uygulaması ise artık yan etkilerinden ötürü kullanılmamaktadır (12). Bu yöntemle BOS IgG'lerinde normale doğru değişme bildirilmişse de, spesifik olmadığı görülmüştür. Uygulama, risklerini karşılayacak denli önemli yarar sağlamamaktadır. Üst lomber ya da midtorasik araknoidit, aseptik menenjit, abse oluşumu, sklerozan spinal pekimenanjit gibi komplikasyonları vardır (2, 16, 24). Yürüme ve mesane bozuklukları üzerine iyileştirici etkisi ise geçicidir (6).

B) İmmun defekt bozukluğu üzerinde durulması, steroidlerden sonra immunosupresif ilaçların sağaltıma sokulmasına neden olmuştur. MS'te düşünülen immun yanıt yıkıcıdır. Bu yanıtı değiştirmekle hastalığın gidişinin değiştirilebileceği düşünülmektedir. Bunun için immun yanıt yaratan antijene spesifik yanıtızsızlık durumu yaratmak en mantıklı immun uygulama olmalıdır (11). Ancak spesifik antijenin ne olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle non-spesifik immunosupresyon uygulanır. Sağaltımın amacı hem akut atağı hafifletmek, hem de relaps frekansını azaltmaktır. İmmunosupresif amaçla kullanılan steroid dışı ilaçlardan başlıcaları şunlardır:

Alkile edici ajanlar: Cyclophosphamide (Endoxan): Sağaltıma 1966'da Aimard tarafından sokulmuş olup, etkinliği tam belirlenmemiştir (11). Akut atakta yararlı olabilir, yeni bir atak halinde kür yinelebilir. 2 haftalık bir kürde total doz 1-12 Gm arasında olabilir. PO ya da PE verilebilir (11,12). Son çalışma-

*Ağn Devlet Hastanesi Nöroloji Klinik Şefi

larda Prednisolone ile kombine sağaltımın daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir (11). Kısa süreli yan etkiler görülebilir. Ancak mesane kanseri ve lösemi korkusu nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Yine aynı gruptan olan Chlorambucil de leukomogenesise neden olabileceği için kaçınılan bir ilaçtır (12).

Antimetabolitler: Azathioprine: Kullanım kolaylığı ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle Cyclophosphamid'e göre daha çok denenmiştir (11). Ancak etkinliği ortaya konamamıştır. Bu belki de ilacın etkinliğini çok uzun sürede göstermesine bağlıdır (19). Doz 2 mg/kg/gün olup, yan etkisi kemik iliği inhibisyonu açısından yakından izlenmelidir. Gastrointestinal bozukluklar, tbc ve menenjit provokasyonu, hepatik kolestaz, alopesi ve fotosensitivite gibi yan etkiler bildirilmişse de önemli oranda değildirler.

İmmunomodülatörler: Levamisole (Ketrax): Antiparaziter özelliği de olan Levamisole immunomodülatör, yani immun yanıtı ayarlayan özelliği olan bir ilaçtır. MS'te düzelme sağlanana dek, günde ya da günde bir 150 mg/kg po yolla verilmesi önerilir (12). Levamisole'un genel olarak hücrel immünite ile ilgili parametrelerdeki patolojileri normale doğru değiştirdiği gösterilmekte birlikte, klinik gidiş üzerine anlamlı iyileştirici etkisi kanıtlanamamıştır (7). Önemli bir yan etkisi gözlenmemiştir. Bu konudaki deneyler sürdürülmektedir (12). Karşılaştırmalı çalışmalarda kortikosteroidler Levamisole'den ve Levamisole Azathioprine'den daha etkili bulunmuşlardır.

Birçok çalışmacının ortak kanısı kombine ilaç uygulamalarının daha yararlı olduğu biçimindedir. Çeşitli kombinasyonlar şöyle sıralanabilir (11, 15):

- *Azathioprine + Prednisolone + Torasik duktus drenajı*
- *Cyclophosphamide + Prednisolone*
- *Azathioprine + Cortisone*

C) İmmun etiyojiden yola çıkılarak denenilen ilginç bir yöntem de Transfer Faktör uygulamasıdır. Bunun da Levamisole gibi immun yanıtları normale doğru değiştirdiği iddia edilmektedir. Ancak~süreci değiştirmedeği saptanmıştır. Serumdan elde edilen Transfer Faktör 1 hafta ara ile 3 ve 1 Ünitelik enjeksiyonlar halinde SC yolla verilmektedir (13).

D) Yine immun hipotezden yola çıkılarak denenilen değişik uygulamalar arasında D-Penicillamine (RNA nörotropik virüslere karşı nonspesifik etkisi nedeniyle, 2-2,5 Gm/gün dozda) (22), lenfosit sistemin ultrasonik stimülasyonu (17), veya antilenfosit globulin verilerek immun sistem yanıtının değiştirilmeye çalışılması (11) sayılabilir. MS'te eritrosit ve lökosit membranlarında bozulma sonucu, bu hücrelerin yapışkanlığının arttığı gösterilmiştir. Böylece prostoglandin sentezini inhibe ederek eritrosit yapışkanlığını azaltan Aspirin ve Indomethacine denenmiş-

tir. Doz 1-1,5 Gm/gün'dür. Ancak etkinliği gösterilememiştir (10).

E) Diet Terapileri: MS'te membran fosfolipidlerinde defekt olduğu ve bu defektin serbest yağ asitlerinden linoleate eksikliği şeklinde olduğu gösterilmiştir. Böylece dietin bu yağla doyurulması şeklinde bir sağaltım denenmiştir (13, 24). Günlük doz 30 ml ayÇ'Çeği yağı olup, içinde 8,6 Gm linoleik asit ve y-Linoleate bulunmaktadır. Çalışmacılar bu dozla 6 aylık sağaltımdan sonra klinik süreçte düzelme, progresyonda yavaşlama bildirmişlerdir (12). Bu görüşü öne süren çalışmacılardan Field ve Joyce ayrıca MS hastalarının yakın akrabalarında 1 yaş civarında linoleate defektinin araştırılması gerektiğini, defektif çocukların ayçiçeği yağından zengin dietle beslenmeleri ile ileride MS geliştirme riskinin azalacağını ve hatta bu yolla giderek MS hastalığının tamamen ortadan kaldırılabileceğini iddia etmektedirler (13).

Daha önceki yıllarda glutensiz diet uygulaması, çay ve kahvenin yasaklanması gibi önerilerde bulunulmuşsa da bunlar birer spekülasyondan öte gitmemiştir.

MS'in nedene yönelik ilaç sağaltımı konusundaki görüşler özetlenecek olursa şu ortak görüşlere varıldığı söylenebilir. Akut: atak döneminde olmayan hastalara etiyojolojiye yönelik sağaltım uygulanmaz. Atak sırasında seçilecek ilk ilaç grubu kortikosteroidler olmalıdır. Bir kontrendikasyon varsa diğer bir ilaç seçilebilir. Komplike olgularda kombine ilaç uygulamaları denenmelidir.

SEMPATOMATİK SAĞALTIM

A) Emosyonel ve psikik faktörlerin ele alınması: Genç bir hastada aniden ortaya çıkan fonksiyon yitimi anksiyete ve depresyon gelişimine neden olur. Sağaltımı yürütenlerin hastanın güvenini kazanmaları bu gelişimi engelleyebilir. Bunun için hastaya karşı açık olunmalıdır. Hastalığın gidişi, kalıtım, evlilik, sosyal ilişkiler, gebelik gibi konularda hasta aydınlatılmalıdır. Depresyon, öfori, psikotik durumlar MS 'te primer olarak da görülebilirler. Nedeni ne olursa olsun uygun psikoterapi ve ilaç sağaltımı uygulanır (24).

B) Yatak istirahati: MS hastalarının yatağa bağlılığı konusunda kesin bir görüş yoktur. Atak döneminde kesin yatak istirahati önerenler (24) yanısıra hastanın hiç yatmaması gerektiğini (1) söyleyenler vardır. Ancak kesin olan ortak görüş hastaların ataklar dışında asla yatağa bağımlı hale girmemesi gerektiğidir. İnaktivite kontraktürler, iskelet ve eklem lezyonları, kas erimesi, solunum yolları enfeksiyonları, tromboflebit, dekubitus ülserleri, negatif nitrojen ve kalsiyum dengesinin oluşması, kronik enfeksiyonlara yatkınlık gibi bir çok patolojik durumu beraberinde getirir (1). Özellikle ataksi ve yürüme bozukluğu olan hastalar yatağa bağlanmaktan kaçınılmalıdır.

C) Fizyoterapi: Olabildiğince erken başlatılmalı ve olabildiğince aktif olmalıdır. Hasta ayaktan izlendiğinde sık kontrollara çağrılarak, rehabilitasyon programını kesmesi önlenmelidir. Sürecin çok değişken olması fizyoterapi programlamasını güçleştirmektedir. Bunun için hastanın yakından izlenmesi gerekmektedir. Fizyoterapi spastisite ve kontraktürlerin gelişmesini önler. Özellikle spastik paraparezisi olanlarda fizyoterapi ile hastalar yürütülebilmektedirler. Bu hastalarda ata binmenin de özel bir fizyoterapi yöntemi olarak yararlı olduğu bildirilmiştir (hippoterapi). Fizyoterapi spastisiteden başka koordinasyon bozuklukları ve tremoru önlemede de yararlıdır. Spastisite ve koordinasyon bozukluğunu birarada gösteren hastalarda ortak bir rehabilitasyon programı düzenlenir (18).

Hastaların çoğu yavaş progresyon gösterir ve bunu farkedemezler. Periodik fizyoterapi bu progresyonu engellemez. Bu nedenle yoğun fizyoterapi gerektiren hastaların hastanede yatarak rehabilite edilmeleri daha uygundur.

D) Spastisitinin giderilmesi: Fizyoterapi spastisiteye karşı en etkili araçtır. Yeterli olmadığı hallerde antispastik ajanların verilmesi gerekir. Bugün bilinen en etkili antispastik ilaç Baclofen (Lioresal) dir (20). Baclofen'in GABA'ya yapısal benzerliği dolayısıyla spinal kord nöronlarında inhibitör etki yaparak spastisiteyi çözdüğü tahmin edilmektedir (8). Günlük doz 40-80 mg olabilir. Fleksor spazmlar, ağrı ve sertlik, pasif eklem hareketlerindeki direnç dozu maksimum düzeylere yükselterek çözülebilir. Yan etkisi az olup, günlük aktiviteyi bozmadığından kullanımı güvenlidir.

Benzodiazepine'ler, özellikle Diazepam spastisitede yararlı bir gruptur. Günde 5 mg'lık tek dozdan, 3x25 mg'a dek yükselen dozlarda verilebilirler (8).

Dantrolene direkt iskelet kasına etkili tek antispastik ajandır. Etki mekanizması gibi, yararlılığı da tam ortaya konamamıştır (8).

Glisin ve Phenotiazine grubu ilaçlar spastisiteye karşı denenmiş, ancak yararlı bulunmamışlardır (8).

Hafif spastisitede yürümeyi kolaylaştırıcı araçlar, örneğin ayak kelepçesi ya da elastik bandaj denenebilir.

İlaç sağaltımına yanıt vermiyen ağır spastisitede operatif uygulamalar denenebilir. Bunlar arasında tendonların kısaltılması (obturator tenotomi), kas bölümlerinin kesilerek çıkarılması, sinir kesisi (obturator nörotomi), ön radiklerin kesilmesi, spinal kord operasyonları (longitudinal myelotomi), intratekal aralığa alkol ya da fenol enjeksiyonu gibi uygulamalar sayılabilir (9, 24).

E) Mesane bakımı: İşeme ile ilgili disfonksiyonu olan hastalara farmakoterapi ya da self intermittan steril sonda uygulaması önerilir. Detrusor hiperrefleksisi için Methanteline (5 mg/gün) ve Prophanteline (15 mg/gün) gibi antikolinerjikler veya Atropine, Bel-

ladon bileşikleri verilir. Akut idrar retansiyonunda Bethanecol chloride (Urecholine 200 mg/gün) yararlı olabilir (3). Mesane disfonksiyonu sık idrar yolu enfeksiyonlarının gelişmesine neden olur. Kronik böbrek enfeksiyonu sonucu böbrek taşlarının gelişmesi ciddi bir komplikasyon olarak ortaya çıkar. Total inkontinans varsa erkeklere kondom ya da üriner klip önerilir. Kadınlar içinse sürekli sonda yerine, bazı düzeltici cerrahi girişimler önermek daha uygundur. Mesanenin ileuma ağızlaştırılması (ileal loop) denenebilir. Bu tür uygulamalar son çare olarak düşünülmemelidir. Dekubitus ülseri varsa yapılmaz. Kısmi rhizotomi içinse aynı iyimser görüş bildirilmemektedir (3, 4).

F) Kolon bakımı: İnkontinansı olan hastalarda günlük lavman ya da süpozütüvarlar yararlı olabilir. Sıcak havalarda oluşabilen fekal impaktlar parmakla boşaltılarak barsak peristaltizminin geri dönmesi sağlanmalıdır. Kronik konstipasyon spastisiteye neden olabilir, ve konstipasyonun çözülmesi ile spastisite de geçer. Kronik laksatif kullanımı zararlıdır. Diyet düzenlenmesi, hareketsizlikten kaçınmak ve masaj yararlı olabilir (1).

G) Dekubitus ülserlerinin önlenmesi: En iyi sağaltım korunmadır. Yatağa bağımlı hastalarda bedenin çıkıntılı bölgeleri basınca karşı korunmalıdır. Hasta her 3 saatte bir yanına çevrilmelidir. Mümkünse havalı asker yatağı kullanılmalıdır. Oturabilen hastalar da aynı amaçla su dolu şilteler üzerine oturtulmalıdırlar. Yatak takımlarının hastanın altında kırışık oluşturmamasına dikkat edilmeli ve ıslanan takımlar derhal değiştirilmelidir. Açılan ülserler günlük pansumanlar ve uygun sağaltım ile kapatılmaya çalışılır (24).

H) Ağrı: MS'te değişik tiplerde ağrılar görülebilir. Özel bir tip yoktur.

— Trigeminal nevralleriler kendilerine özgü yöntemlerle (Tegretol, Hidantoin, alkol enjeksiyonu, cerrahi uygulama) sağaltılırlar.

— Yalancı radiküler ağrılar az çok sürekli, anormal ve dayanılmaz bir durum (dizestezi) şeklindedirler. Tegretol, paravertebral ve epidural anestezi, elektrostimülasyon ya da son çare olarak ağrı kordotomisi denenebilir.

— Ağrılı Lhermitte bulgusu: MS'e özgü olduğu düşünülen, boyundan aşağı yayılan bir elektriklenme duyumdur. Boyun hareketleri ile uyartılır. Çok şiddetli ise boyun omurlarının fiksasyonu düşünülebilir.

— Ağrılı fleksor spasmlar: Antispastik ajanlar verilir.

— Başağrısır. Papillit, kasıntı tipi, migren gibi hangi tipe uyuyorsa uygun ilacı verilir.

I) Konvulsif bozukluklar: MS'te % 1-2 oranında fokal ya da jeneralize konvülsiyonlar görülür. Bunlara epilepsiye özgün sağaltım uygulanır.

J) Vertigo: Geçici durumlarda hafif sedasyon ve antivertijinö ajanlar verilir. Ağır ise yatağa bağlayıcı olabilir. Fizyoterapi verilir.

K) İntansiyonel tremor: İnkapasite yaratıcı ise talamotomi denenebilir. Egemen bulgu tremor değilse önemli yararı olmaz. Propranolol ve Diazepam gibi ilaçlar verilir.

KAYNAKLAR

- Bauer H.J.: Problems of Symptomatic Therapy in MS. *Neurology*, 28(2) Sept, 1978, 8-19.
- Bernat J.L., Sadowsky C.H.: Sclerosing Spinal Pachymeningitis: A Complication of Intrathecal Administration of Depomedrol in MS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 39, 1976, 1124-1128.
- Blaivas G.J.: Management of Bladder Dysfunction in MS. *Neurology*, 30(2), July, 1980, 12-18.
- Bradley W.G.: Urinary Bladder Dysfunction in MS. *Neurology*, 28(2), Sept., 1978, 52-58.
- Brown J.R.: Problems in Evaluation New Treatments for MS. *Neurology*, 30(20), July, 1980, 8-11.
- Buskirk C.V., Poffenbarger A.L.: Treatment of MS with Intrathecal Steroids. *Neurology (Minneapolis)*, 14, 1964, 595-597.
- Cendrowski V., Czlonkowska A.: Levamisole in MS. With Special Reference to Immunologic Parameters: A Pilot Study. *Acta Neurol. Scand.* 57, 1978, 354-359.
- Davidoff R.A.: Pharmacology of Spasticity. *Neurology*, 28(2), Sept., 1978, 46-49.
- Dimitrijewicz M.R., Sherwood A.M.: Spasticity, Medical and Surgical Treatment. *Neurology*, 30(2), July, 1980, 19-27.
- Dore-Defty P., Zwier R.B.: Lymphocyte Adherence in MS: Effect of Aspirine. *J. Clin. Invest.*, 63/1, 1979, 154-157.
- Ellison G.V., Myers L.W.: A Review of Systemic Non-specific Immunosuppressive Treatment of MS. *Neurology*, 28(2), Sept., 1978, 132-139.
- : Immunosuppressive Drugs in MS: Pro and Con. *Neurology*, 30(2), July, 1980, 28-30.
- Field E.J., Joyce G.: Effect of Prolonged Ingestion of 7-Linoleate by MS Patients. *Europ. Neurol.*, 17, 1978, 62-76.
- Fog T., Pedersen N.E., Raun S.: Long Term Transfer Factor Treatment for MS. *The Lancet*, April 22, 1978, 851-853.
- Hendersen W.G., Tourtellotte W.W.: Methodology for Analysing Clinical Neurological Data: ACTH in MS. *Clin. Pharmacol. Ther.* 24/2, 1978, 146-153.
- Nelson D.: Arachnoiditis from Intrathecally Given Corticosteroids in the Treatment of MS. *Arch. Neurol.* May 33, 1977, 76.
- Orlowska E., Pokszys W., Katowicz J.: A Trial of Treatment of MS by means of Ultrasound Stimulation of the Lymphatic System. *Neurol. Neurochir. Pol.* 28/5, 1978, 587-593 (Excerpta Medica).
- Pedersen E., Hansen H.J., Paulsen J.: Effect of Symptomatic Therapy on Motor Difficulties in MS Recorded by Quantitative Measurement of Voluntary Power. *Acta Neurol. Scand.* 64, 1981, 253-258.
- Rosen J.A.: Prolonged Azathioprine Treatment of Non-remitting MS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 42, 1979, 338-344.
- Sachail L.: Baclofen: A New Antispastic Drug A Controlled Trial in Patients with MS. *Arch. Neurol.* 34, 1977, 422-428.
- Sears T.A., Bostock H., Sheratt M.: The Pathophysiology of Demyelination and Its Implications for the Symptomatic Treatment of MS. *Neurology*, 28(2), Sept., 1978, 21-26.
- Sealing M., Alba A., Berger A.: Pilot Study of D-Penicillamine, Vitamins and Minerals in MS. *J. Clin. Psychiatr.* 39/2, 1978, 170-174.
- Sexauer F.: Pulmonary Infections Complication Treatment of MS. *Arch. Neurol.* April 30, 1974, 293-295.
- Stirling-Meyer J., Gilroy J.: Treatment for MS. *Medical Neurology*, Third Edit., MacMillan Publ. Comp., New York, 1979, 159-162.
- Tourtellotte W.W., Haerer A.F.: Use of an Oral Corticosteroid in the Treatment of MS. *Arch. Neurol.* 12, May 1965, 536-545.
- Troiano R., Hafstein M., Ruderman M.: Effects of High-Dose IV Steroid Infusion on Contrast Enhancing CT Lesions in MS. *Annals of Neurol.* Vol. 15, 3, March 1984, 257-263.