

# Multipl Sklerozda Atak Tedavisi

## The Treatment of Relapses in Multiple Sclerosis

Feray Seleker

SB Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Clinic of Neurology, Sisli Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

**Turk Norol Derg 2009;15(Ek 3):52-53**

Ataklar multipl skleroz (MS)'un karakteristik özelliklerindedir. Hastalığın tanı ve klinik gidişi, tedaviye yanıtın takibi ve klinik çalışmaların değerlendirilmesi açısından önem taşır.

MS atağı genel olarak 24 saatten uzun süren, ateş veya akut bir enfeksiyon olmaksızın ortaya çıkan, yeni bir nörolojik fonksiyon bozukluğu ya da önceki nörolojik durumun bozulması olarak tanımlanmaktadır. İki ayrı ataktan söz edebilmek için ortaya çıkan nörolojik tabloların arasında en az 30 gün süre olmalıdır (1,2).

Yeterince rahatsız edici semptom oluşturuyorsa ve/veya aktiviteyi kısıtlıyorsa, atakların tedavi edilmeleri önerilmektedir (3).

Atak tedavisinde AKTH'nin plaseboya üstünlüğü ilk kez 1961 yılında gösterilmiş, 1970 yılında bu sonucun bir başka çalışma ile desteklenmesinden sonra diğer kortikosteroidlerin değişik dozlarda farklı kullanım yolları ile etkinlikleri araştırılmıştır (4). İntravenöz metilprednizolon (IVMP) kullanımı ise atakta 7 gün verilmesinin plaseboya göre daha etkin olduğunun kanıtlanması ile yaygınlaşmıştır (5).

Farklı yollarla uygulanan kortikosteroid ve AKTH'nin birbirleriyle kıyaslandığı çalışmaları değerlendiren meta-

analiz ve derlemeler her iki ajanla da iyileşmenin hızlandığını bildirmektedir (6-8). Ancak COCHRANE derlemesinde oral kortikosteroid ve AKTH'nin yan etkisinin IVMP'ye göre daha fazla olduğu vurgulanmakta, kullanım kolaylığı ve süresi açısından IVMP'nin AKTH'ye tercih edilebileceği belirtilmektedir (1,8).

Günümüzde en yaygın kullanımda olan metilprednizolon kan beyin bariyerini geçebilen sentetik bir kortikosteroiddir, dokuya yayılımı yüksektir, oral kullanımda ilk geçiş etkisi nedeniyle emilimi azalabilirken, intravenöz (IV) kullanıldığında santral sinir sisteminde yüksek değerlere ulaşır (9).

MS'de kortikosteroidler etkilerini otoreaktif T hücre migrasyonunu ve T hücrelerinin antijene yanıtını azaltarak, adezyon moleküllerinin endotel üzerinde ekspresyonunu düzenleyerek, proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu azaltarak gösterir, bu etkiler direkt veya tümör nekroz faktörü-alfa veya NO üzerinden dolaylıdır. Aynı zamanda kortikosteroidlerin santral sinir sisteminde T hücre apoptozu üzerinde etkileri de bildirilmektedir (9-11). Kortikosteroidler glukokortikoid reseptörlere bağlanarak genomik veya nongenomik etki ile inflamasyon ve immün yanıt mekanizmalarında değişiklik meydana getirir. Genomik etkiler düşük ve yüksek dozlarda gözlenirken nongenomik etkinin "experimental

autoimmün ehcephalomyelitis" modelinde ve otoimmün hastalıklarda yüksek doz kullanımında ortaya çıktığı, doz azaltıldığında etkinin kaybolduğu gösterilmiştir (12,13).

Değişik dozlarda (500 mg/gün-1000 mg/gün-2000 mg/gün) IVMP'nin atak üzerine etkisini karşılaştıran çalışmalarda atağın klinik iyileşmesi üzerine fark belirlenmezken, ikinci ayın sonunda manyetik rezonans görüntüleme bulgularında düzelmenin yüksek doz IVMP alan hastalarda daha belirgin olduğu vurgulanmaktadır (14). IVMP ardından oral metilprednizolonun azaltılarak kesilmesi sık tartışılmaktadır. Yakın zamanda yapılmış sadece IVMP alan hastaların, IVMP ardından azaltılarak kesilen oral metilprednizolonun alan hastalarla ataktan bir yıl sonra nörolojik durum açısından kıyaslandığı çalışmada iki grup arasında fark gösterilememiştir (2). Genel öneri IV 1000 mg/gün dozu 5-10 gün arasında kullanarak kesmek yönündedir.

Kortizolün salgılanma hızı ve plazma düzeyi gün içinde hipotalamo-hipofizer-adrenal aks üzerinden kortikotropin releasing hormon (CRH) ve AKTH ile bağlantılı olarak ritmik değişiklikler gösterir; 04.00-08.00 saatleri arasında en yüksek değere ulaşır. Endojen ve ekzojen glukokortikoidlerin AKTH salgısı üzerindeki inhibitör etkilerinin de gün içi ritim gösterdiği bilinmektedir. Kortikosteroidlerin AKTH sentezini en az inhibisyona uğratacağı, sentezin en hızlı olduğu sabah saatlerinde tek doz olarak uygulanması önerilmektedir (16).

Yüksek doz metilprednizolon kullanımına bağlı ciddi yan etkilerin belirgin olmadığı plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Yan etki olarak en sık yüzde kızarıklık, ayak bileklerinde ödem, infüzyon sırasında ağızda metalik tat tanımlanmaktadır (2). COCHRANE derlemesi oral metilprednizolon kullanımını; sık tanımlanan gastrointestinal sistem irritasyonu ve psikotik tablolar nedeniyle önermemektedir (8). Psikoz, akut pankreatit ve anafilaktik reaksiyon gibi ağır yan etkiler ender olarak, bazı yayınlarda bildirilmektedir (2).

Akut atak tedavisinde 1000 mg metilprednizolonun 150 cc %5 dekstoz içinde ortalama 1.5 saat (30 dakika-2 saat) içinde sabah saatlerinde tok karnına 5-10 gün süresince uygulanması önerilmektedir. Bu süre içinde IV H<sub>2</sub> reseptör blokleri kullanılması ve hastanın tuzsuz, karbonhidrattan zayıf diyetle beslenmesi gereklidir. Atak tedavisi süresince immünomodülatör tedavileri kesmeye gerek yoktur.

Tedaviye başlamadan önce mutlaka biyokimya ve kan değerleri ile birlikte tam idrar tetkiki yapılmalı, şüpheli durumlarda PA akciğer grafisi görülmelidir.

Hamile MS hastalarında atak tedavisine yönelik kısa süreli yüksek doz uygulanan izole olgu bildirimlerinde tedavinin zararlı etkisi gözlenmemiştir. Tedavi gerektiren ataklarda kısa dönem steroidlerin güvenli olduğu bildirilmektedir. Zorunlu olmadıkça birinci trimestirda tedaviden kaçınılması önerilmektedir (2).

Plazmaferezin kortikosteroide yanıtızsız ağır ataklı hastalarda, nöromiyelitis optika (NMO), tedaviye yanıtızsız ADEM, diğer tedavilere yanıtızsız akut ağır veya progresif miyelopati veya on olgularında etkinliği bildirilmiştir (2).

MS hastalarında intravenöz immünglobulin kullanımı ile ilgili yeterli veri olmamakla birlikte, olumlu sonuç alınmayan birkaç küçük çalışma bildirilmektedir (2).

## KAYNAKLAR

1. Mehta LR, Goodman AD. Diseases modifying therapies. *Continuum* 2007;13:144-80.
2. Sellebjerg F, Barnes D, Flippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: Report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12:939-46.
3. Leary SM, Porter B, Thomson AJ. Multiple sclerosis: Diagnosis and the management of acute relapses. *Postgraduate Med J* 2005;81:302-8.
4. Barnes D. Treatment of acute relaps. In: Hawkins CP, Wolinsky S (eds). *Principles of Treatments in Multiple Sclerosis*. 1<sup>st</sup> ed. Great Britain: Anthony Rosewelt, 2000:14-22.
5. Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barille C, Bergamasco B, Baggio G. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: Clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986;36:238-43.
6. Brusaferri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol* 2000;247:435-42.
7. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000;6: 267-73.
8. Flippini G, Brusaferri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4)CD001331.
9. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11:425-32.
10. Pozilli C, Marinelli F, Romano S, Bagnato F. Corticosteroid treatment. *J Neurol Sci* 2004;223:47-51.
11. Tischner D, Reichardt HM. Glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2007;275:62-70.
12. Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr* 2008; 75:1057-66.
13. Turk R, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-New mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353: 1711-23.
14. Oliver RL, Valentino P, Rusco C, Sibilia G, Aguglia U, Bono F. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS. *Neurology* 1998;50:1833-6.
15. Perumal JS, Caon C, Hreha S, et al. *Eur J Neurol* 2008;15:677-80.
16. Kayaalp OS. Kortikosteroidler, Kortikosteroid Agonistleri ve ACTH. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 11. Baskı. Ankara: Hacettepe TAŞ Kitabevi, 2005:1079-107.