

T.C.  
Sağlık Bakanlığı  
Bakırköy Ord. Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve  
Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
3. Nöroloji Kliniği  
Şef: Doç. Dr. Dursun Kırbaş  
Başhekim: Doç. Dr. Medaim Yanık

**MULTİPL SKLEROZ AKUT ATAĞINDA 10 GÜNLÜK YÜKSEK DOZ**

**METİLPREDNİSOLONE TEDAVİSİNİN FARKLI ÖLÇEKLERLE**

**ETKİNLİĞİNİN VE YAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yalçın Daloğlu

İstanbul, 2008

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her zaman yenilikçi ve girişimci tarzıyla bizlere destek olan klinik şefimiz Sayın Doç. Dr. Dursun Kırbas'a,

Nöroloji eğitimime değerli katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Baki Arpacı ve Sayın Doç. Dr. Sevim Baybaş'a, birlikte çalışma fırsatı bulduğum şef yardımcımız Dr. Pakize Nevin Sütlaş ve eski şef yardımcılarımız Dr. Göksel Bakaç ve Dr. Nalan Kayrak'a, Psikiatri, Çocuk Nörolojisi ve İç Hastalıkları rotasyonlarımda deneyimlerinden yararlandığım Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 12. Psikiatri klinik şefi Uzm. Dr. Latif Alpkan'a, İ.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı başkanlığından Prof. Dr. Mefkure Eraksoy ve Doç. Dr. Zuhale Yapıcı'ya, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Dahiliye klinik şefi Doç. Dr. Mustafa Yenigün'e,

Tezimin oluşmasında yardımlarını esirgemeyen, birikimlerini keyifle paylaşan, nezaketiyle desteğini her zaman yanımda hissettiğim Uzm. Dr. Demet Yandım Kuşcu'ya

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, eğitimimde büyük emekleri olan tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Dr. Yalçın Daloğlu

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ.....</b>	<b>3</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>5</b>
<b>MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>15</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>19</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>28</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>35</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>37</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>40</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>51</b>

## GİRİŞ

Multipl skleroz santral sinir sisteminin kronik enflamatuvar demiyelizan bir hastalığıdır. Alevlenmeler ve düzelmeler ya da ilerleyici olmak üzere farklı klinik gidişler göstermektedir. Genç erişkinlerde nörolojik kökenli özürüllüğe neden oluşu yüzünden önemlidir. 1868 de ilk kez Jean Martin Charcot hastalığın klasik tarifini, klinik ve patolojik bulgu ve tablolarını yazmıştır.(1,2,3)

Yüksek doz intravenöz metilprednisolon (IVMP) tedavisi multipl sklerozun akut ataklarında standart olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavinin iyileşme hızını arttırdığı , kan –beyin bariyerinin permeabilitesini arttırdığı ve MRI da kontrast tutulumunu baskıladığı gösterilmiştir. Tedavi süresi çok net değildir. 3-10 gün arasında değişmekle beraber genel uygulama 5-7 gün arasında değişmektedir. Hastaların tedaviye yanıtları genelde nörolojik bulguların düzelmesi ve EDSS ile ölçülmektedir. Ancak EDSS'nin multipl skleroz hastalarının dizabilitesini ölçme konusunda halen tartışmalı görüşler mevcuttur. Bu nedenle MS functional composite gibi farklı ölçekler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmada relapsing remiting multipl skleroz hastalarının akut atak sırasında standart 10 gün pulse tedavi ile farklı değerlendirme ölçekleri ile tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Multipl Skleroz polikliniğine 6 ay süreyle akut atak ile başvuran ve atak tedavisi planlanan tüm relapsing remiting kesin MS hastalarının alınması ve bunların tedavi sonrası 6 ay boyunca izlenmesi planlanmıştır. Atak öncesinde, 10 gün pulse bitiminde, 1. ay ve 6. ay sonunda nörolojik muayene, EDSS, Modifiye Barthel indeksi, MS functional composite (MSFC), bakılması planlanmıştır. Ayrıca pulse tedavi sırasında ve sonrasında gözlenen yan etkiler, hemogram düzeyleri ve 2. atağa kadar geçen süre de çalışmanın ikincil sonuçları olarak kaydedilecektir.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 10.0 versiyonu ile değerlendirildi.

## GENEL BİLGİLER

### MULTİPL SKLEROZ

MS tekrarlayıcı, birden çok nörolojik belirti ile karakterize olan santral sinir sisteminin demiyelizan bir hastalığıdır. Başlangıç yaşı 10-50 arasında değişmekle beraber, hastaların çoğu yaşamlarının üçüncü on yılında tanı alırlar. Prevelansı 100.000 de 5 ile 100 arasında değişir.

Göçmen topluluklar üzerinde yapılan çalışmalar, MS riski üzerindeki çevresel değişkenlerin etkisi araştırmayı amaçlamış ve 15 yaş öncesinde kazanılan bir yatkınlığın varlığını göstermiştir(55). Çocukluk döneminde göç eden insanların buldukları yeni ortamdaki çocuklar ile eşit hastalanma riskine sahip oldukları, bununla beraber 15 yaş sonrasında göç edenlerin 15 yaşına dek yaşadıkları bölgedeki bireylerin risk değerine sahip oldukları tespit edilmiştir.

MS, genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde, bir ya da birden çok etkenle oluşan, genel bir immun sistem anormalliği ile ortaya çıkan bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika beyaz ırkında MS sıklığı en yüksek orandadır. Doğu Asya'lıları, zencileri MS'den koruyan bir genetik etkiden söz edilmektedir. Aile ve ikiz çalışmaları, genetik yatkınlığı desteklemektedir. 6. kromozom üzerinde bulunan Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) Multipl Skleroz için genetik belirleyici olarak gösterilmektedir. 14. kromozomda, immunglobulin yapımını yöneten genetik bölgedeki bozuklukta MS'e yatkınlık bulunmuştur. MS 'de immun düzeneklerle ilgili genlere ait özelliklerin yüksek oranda bulunması, bu hastalıkta immun sistemi içine alan bir anormalliği düşündürmektedir(14). Periferik kan ve beyin omurilik sıvısı bulgularının yanısıra, hayvan modellerinde oluşturulan santral sinir sistemi patolojisi ve demiyelizasyon, MS patogenezinde otoimmun düzeneklerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir.

Protozoa, bakteri, spiroket, mikoplazma ve virus gibi enfeksiyonların demiyelizasyondan sorumlu olabileceği düşünülür. Persistansı, latansı ve alevlenmeleri olan bir hastalık olan MS'in oluşumuna bir virüsün neden olabileceği kabul edilir. Bu konudaki kanıtlar şimdilik yetersiz ve çelişkilidir

Birçok olguda fiziksel travmalar MS'i ortaya çıkarır yada alevlendirir. En sık doğurganlık çağındaki kadınlarda gözlenmesi ve atakların postpartum dönemde gebelik sürecine göre daha fazla ortaya çıkması hormonal değişikliklerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. MS ataklarla (Relapsing-Remitting(RR) , ilerleyici (Primer Progresif(PP)), sekonder progresif (SP) ve progresif relapsing(PR) olmak üzere 4 tipte görülebilmektedir. Hastalığın başlangıcında 2/3 ü ataklarla seyreden (RR) tiptedir . RR MS te ilk 3-4 yıl ataklar genelde yılda birçok sayıda ve rastgele gözlenir. Bir ataktan diğerine ve hastadan hastaya atakların düzelmesi farklılık gösterir, atak sonrası kalan hafif nörolojik kusurlar her ataktan sonra giderek artar. RR tipte MS hastaların birçoğu zaman içerisinde sekonder progresif (SP) forma dönüşür. Hastalığın başlangıcı 40 yaş sonrasına rastlarsa sıklıkla süregen ilerleyici (PP) bir gidiş gösterir, nörolojik işlevlerde yavaş fakat belirgin bir bozulma ortaya çıkar. Bununla birlikte her iki formda da gidiş çok değişkendir. Yaklaşık %20 hastada, hastalık birkaç alevlenme ve çok düşük bir özürlülük ile benign olarak seyreder.

MS'un klinik belirti ve bulguları demiyelizan plakların yerleşimine göre farklılıklar gösterir. Görme bozuklukları, nistagmus, dizartri, vibrasyon ve pozisyon duyusunda bozulma, ataksi ve intansiyonel tremor, bir yada birkaç ekstremitede güçsüzlük, spastisite ve mesane problemleri ortaya çıkabilir. Tüm bu bulgular MS için nonspesifiktir. Optik nörit (%25 hastada başlangıç semptomu olabilir), nistagmus ile sonuçlanan internükleer oftalmopleji ve Lhermitte belirtisi MS düşündürülen belirtilerdir. Bir ya da daha fazla ekstremitede ani gelişen parestetik şikayetler, güçsüzlük veya duyu kusuru %50 hastada başlangıç semptomu olabilir. Motor semptomlar sonrasında spastisite ve buna bağlı özürlülük ortaya çıkabilir. MS

hastalarında ağrı şikayeti olabilir. Paroksizmal ağrılı semptomların ortaya çıkış oranı %10'dan azdır ve trigeminal nevralji en iyi bilinenidir. Seksüel işlev bozuklukları, duygudurum bozuklukları, yorgunluk yakınmaları görülebilir. Bazı hastalar bellek, yoğunlaşma ve diğer mental becerilerde güçlük çekerler ve bunlar MS hastalarında bilişsel tutulumu yansıtır.

Kortikosteroidler yaklaşık yarım yüzyıldan beri çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (85,86).

Multiple skleroz'un akut atak tedavisinde yüksek doz metilprednisolonun(IVMP) etkinliği eskiden beri bilinen bir gerçektir.(58,59) Kortikosteroid kullanımı ile ilgili uygulamalar yıllardır yapılmaktadır(62,63,64,65,66). Amaç ataktan düzelmeyi hızlandırmak, gelecekteki atak sayısını azaltmak, gittikçe artan fonksiyonel yetersizliği engellemek ve RRMS'in progresif forma dönüşümünü engellemektir. Yüksek doz IVMP'nin ise akut atakta düzelmeyi hızlandığı pek çok çalışmada gösterilmiştir(67,68,69,70,71,72,73).

3-5, ve 7-10 günlük sürelerle uygulayanların yanı sıra, tedavi süresini atağın ağırlığına göre belirleyenlerde mevcuttur. Farklı uygulama sürelerinin birbiri ile kıyaslandığı kontrollü çalışmalar çok azdır. Bu nedenle MS merkezlerinin farklı tercihleri oluşmuştur. 3 gün gibi kısa süreli uygulamalarda, bazı hastalarda erken dönemde yeniden hastalık atağı gelişmektedir.

Son yıllarda yüksek doz steroidler bir çok hematolojik ve otoimmün hastalıklarda kullanılmış ve standart doz tedavisine göre daha başarılı sonuçlar alınmıştır (87).Yüksek doz tedavisinde değişik steroid formları kullanılmakla birlikte, ülkemizde en çok metilprednisolon kullanılmaktadır. Steroidler oldukça yaygın kullanılmakla birlikte, istenmeyen bazı yan etkilere de yol açmaktadırlar (82,83). Yüksek doz tedavide yan etkileri daha çok beklenmekle birlikte, bu konudaki veriler sınırlı sayıdadır (85).

Tedavi sırasında bazen yüzde kızarıklık, baş ağrısı, uykusuzluk, sıkıntı ve göğüste sıkışıklık hissi, yüz ve vücutta sivikcelerin çıkması, iştah artışı, ağızda metalik bir tat şeklinde geçici yakınmalar oluşabilir. Özellikle bacaklarda uyuşukluk olan bazı MS'liler IVMP

tedavisinin ilk günlerinde bu uyuşmalarda artış hissedilebilir. Nadiren daha ciddi yan etkiler olarak kabul edilebilecek olan hipertansiyon, diyabet, mide yakınmaları ve daha uzun süreli – ağızdan haftalarca kortizona devam edilmesi ile- öfori (aşırı neşeli olma hali), husursuzluk vs. ruhsal bozukluklar (psikoz tabloları), cushingoid görünüm (baş ve boyunda şişme), deride çatlaklıklar, osteoporoz (kemik yoğunluğunda azalma), ülser ve katarkt oluşumu ile karşılaşılabilir. Bazı ilaçların kullanımı ile ilgili olarak ortaya çıkan ve ciddi alerjik bir reaksiyon olarak gözlenen anaflaktik reaksiyon ise kortikosteroid kullanımı sırasında bildirilmiş nadir bir yan etkidir.

Yan etkiler ilacın kullanım şekli ve süresi ile ilişkilidir. IVMP sonrası oral kullanımla azaltılarak kesme şeklindeki uygulamalarda KS kullanılan süre uzadığı için yan etki görülme olasılığı da artmaktadır. ACTH uygulamasında da MP kürü ile rastlanılandan daha fazla yan etki gelişmektedir.

Oral azaltma uygulanmayan tedavilerde, cilt yağlanması ve akne dışında diğer yukarıda sayılan yan etkiler nadiren gelişmektedir. Yan etkiler çoğunlukla tedaviyi kesecek derecede değildir.

## MULTİPL SKLEROZ ATAK TEDAVİSİNDE METİLPREDNİZOLONUN ETKİ MEKANİZMALARI

Metilprednizolon (MP) Multipl Skleroz'un (MS) güncel atak tedavi yaklaşımlarında oldukça önemli bir yer tutmaktadır. İnflamatuar sitokin kaskadını kırmak, T hücre aktivasyonunu baskılamak, immün hücrelerin santral sinir sistemine (SSS) geçişini yavaşlatmak, aktive olmuş immün hücrelerin apoptozunu kolaylaştırmak, nitroz oksit (NO) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ )'nın sitotoksik etkilerini dolaylı yollardan azaltmak metilprednizolonun inflammatuar yanıtı azaltmadaki temel etki mekanizmaları arasında sayılabilir.

Hidrokortizon ve kortizon gibi doğal glukokortikoidler, antiinflammatuar etkileri yanında belirgin mineralokortikoid etki de gösterirler(12). Mineralokortikoid etkinliği çok düşük veya hemen hemen yok olan yeni glukokortikoidler sentez edilmiştir. MP doğal bir kortikosteroid olan hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş (sentetik) halidir. Dokulara yayılımı fazladır, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan-beyin bariyerini geçebilir (13). MS atak tedavisinde intravenöz (i.v) ve oral yollardan kullanılmıştır. İntravenöz uygulanım SSS'nde hızla yüksek miktarlara ulaşmasını sağlarken (14), oral uygulanımda ilk geçiş etkisi nedeni ile emilimde azalma gözlenebilir (15,16). Parenteral form hidrosillidir. Suda çözünmeyi sağlayabilmek için fosfat veya süksinat esterleri eklenmiştir (Prednol-L; metilprednizolon süksinat) (Resim 1). Metilprednizolon orta etki süreli glukokortikoid ilaçlardandır ve dolaşımda kalış süresi 12-36 saattir. Glukokortikoid reseptör (GR) üç temel bölümden oluşan 777 aminoasitli sitoplazmik bir proteindir. Transaktivasyon aktivitesi olan amino ucu modülasyon bölgesini, DNA heliksi ile ilişkiyi sağlayan iki çinko parmağından oluşan uç DNA bağlanma bölgesini ve karboksiterminal uç ta hormon bağlanma bölgesini oluşturur (12).

Kortikosteroidlerin ve diğer steroidlerin hedef hücrelerde çok çabuk (saniyeler veya dakikalar içinde) başlayan non-genomik etkiler yaptıkları da bulunmuştur. Bunlar hücre membranındaki GABA-A, glisin ve NMDA gibi iyon kanalı-reseptör kompleksleri üzerindeki yüksek afiniteli bağlanma yerlerine bağlanmak veya G-proteini ile kenetli membran reseptörlerini etkilemek yolları ile oluşturulur. Gold R. ve arkadaşları özellikle apoptoz mekanizmaları üzerinde de rol alan bu non-genomik etkinin yüksek dozlarda ortaya çıktığını vurgulamış ve doz azaltımında kaybolduğuna dikkati çekmişlerdir (17).

Kortizol salgılanma hızı ve plazma düzeyi doruğa (yaklaşık 180ng/ml'ye) çıkar; günlük salgılanmanın %70'i gece yarısı ile sabah 09 arasında yapılır. Salgılama hızı ve plazma düzeyi öğleye kadar hızlı, daha sonra yavaş bir şekilde düşer ve gece yarısından sonra minimum düzeye (40ng/ml) iner. Uyku sırasında sabaha karşı hızlı yükselme gösterir. Plazmadaki ACTH düzeyi, kortizolunkine paralel bir seyir gösterir. Yüksek doz metilprednizolon uygulamasının gün içi ritmi bozmadan ve ACTH sentezini en az inhibe edebilmek amacı ile sabahları ve tek doz uygulanması hipotalamik-hipofizeal-adrenal eksen baskılanmasını en aza indirmek için en uygun yöntem kabul edilmektedir.

MP'nun atak tedavisindeki etkinliği klinik olarak gösterilse de, etki mekanizmaları ile ilgili bilgilerimiz halen sınırlı ve karmaşıktır (18,19). Etki mekanizmalarının temelinde immün sistemin modülasyonu ve kan-beyin bariyerindeki bozukluğun düzenlenmesi rol oynamaktadır (20, 21) (Tablo 1).

#### **a) Endotelyum, kapiller geçirgenlik ve lökosit kemotaksisi üzerine etkileri**

SSS sistemik immün sistemden kan-beyin bariyeri ile korunur. MS'te özellikle inflamatuvar reaksiyonların ortaya çıkması ile immün hücreler SSS'ne geçer. MP immün hücreler ve SSS endotelyumuna baskılayıcı etkileri ile SSS'ne migrasyonunu azaltır (22). MP ilk olarak beyin kapillerlerine bağlanır ve yavaş bir şekilde kan-beyin bariyerini geçer, büyük

ihhtimalle sitoplazmik endotelyal reseptör üzerinde önce doygunluk oluşturur ve bu da SSS'ne geçişini g¼çlendirir (23).

SSS de kapiller h¼creler aralarında sıkı bağlantılar içerirler ve tip IV kollajen içeren ekstrasel¼ler bir matrix üzerine yerleşmişlerdir. H¼cre adezyon molek¼lleri (ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin) normal şartlar altında vask¼ler endotelyumda eksprese edilmezler. Bu molek¼ller salgılandıklarında T h¼crelerinin sıkı bağlantılardan SSS'e geçişine yardımcı olurlar. Aktive T h¼creleri INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-2 salgırlar. INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ile kapiller h¼crelerin VCAM-1 ve MHC class II eksprese etmesini uyarırlar (24). Aktive T h¼creleri aynı zamanda VCAM-1 molekül¼ne bağlanan  $\alpha$ 4 integrin, MHC class II molekül¼ne bağlanan CD4 ve ICAM-1 molekül¼ne bağlanan LFA-1 de salgırlar. Sonuç olarak aktive T h¼creleri SSS endotelyal h¼crelerinin adhezyon molek¼lleri eksprese etmelerini uyarırlar ve endotelyal h¼creleri geçerek bazal membrana ulaşırlar.

MP tedavisi hem T h¼cre y¼zeylerinde hem de endotelyal h¼crelerde adezyon molek¼llerinin ekspresyonunu azaltarak lenfositlerin endotelyal duvardan geçmelerini azaltır (25). MP ile tedavi sonrasında kan lenfositlerinde VLA-4, LFA-1, ve ICAM-1 d¼zeylerinde belirgin d¼řme gözlenir (26). Y¼ksek doz MP aynı zamanda TNF- $\alpha$  ile uyarılan ICAM-1 ve VCAM-1 miktarlarını da d¼ř¼r¼r (27,28). RRMS hastalarının atak d¼nemlerinde MP tedavisi ile serumda VCAM-1 ve E-selektin d¼zeylerinde belirgin d¼řme gözlenmiştir(26).

Aktive T h¼creleri Jelatinaz A ve B salgılayarak Tip IV kollajenden oluşan bazal membranı da geçerler (29,30). MP'un transkripsiyon kaskadlarına etki ederek spinal kord travmalarından sonra MMP-1 ve MMP-9 ekspresyonunu baskıladığı g¼sterilmiřtir (31). Ancak bu baskılamanın MS hastalarında olup olmadığı hen¼z bilinmemektedir.

## **b) Sitokinler üzerine olan etkileri**

MS in aktif lezyonlarında gözlenen T hücreleri inflamatuvar reaksiyonda yer alır. Çoğu aktive T hücresi Th1 ya da Th2 hücresine dönüşür. Her alt-grup salgıladıkları sitokinlere göre özelleşirler. Th1 hücreleri inflamasyonun başlamasında rol oynarlar ve interlökin IL-12, TNF- $\alpha$  ve interferon IFN- $\gamma$  salgırlar. Th2 hücreleri B hücrelerini IL-4,5,6,10,13 salgılayarak aktive ederler ve antikor bağımlı zedelenmeyi ve antikor bağımlı remyelinizasyonu uyarırlar. Myelinin bir proteini olan MBP e karşı reaktif hale gelen T hücrelerinin INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-2 (T hücre stimulatörü olan bir sitokin) salgıladıkları gözlenmiştir. IL-12 major Th1 populasyon uyarandır. IL-12/IL-12 (IL-12R) sistemi immün sistemin Th1 yolağını yönetmek görevini üstlenmiştir. Il-12 aynı zamanda INF- $\gamma$  üretimini uyarır (32). MS hastaları aktive T hücrelerinde kontrollerle karşılaştırıldığında artmış IL-12 R ekspresyonu gösterirler, bu da MS hastalarının özellikle Th1 inflamatuvar siklusün aktif olduğunu düşündürmektedir. MP nun IL-12 oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (33).

Steroidler IL-18 ve diğer sekonder sitokinlerin doz ve süreye bağımlı olarak baskılanmasını sağlar (34).

MP pulse tedavisi (yüksek doz, i.v uygulama) INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-2 nin periferik kan lökositlerinde hem düzeylerinin, hem de mRNA ekspresyonlarının azalmasına neden olur. (35,36). Steroidlerin bu etkilerini proinflamatuvar sitokinlerde gen ekspresyonunu baskılayarak gösterdikleri düşünülmektedir (37). MP uygulanımı ile sitokin üretimi üzerine olan etkilerin bir kısmının tedavi sonrasında aylarca sürdüğü gösterilmiş olsa da, IL-2 ve INF- $\gamma$  üretimi tedavi sırasında hızla düşer ancak tedavi bitiminden 24 saat sonra bazal seviyeye döner (38). Ataktaki bir hastada remisyondayken göre MP nun IL-2, IL-12R, INF- $\delta$  ve IL-4 salgılayan hücreleri daha fazla baskıladığı gözlenmiştir (39). MP tedavisi CD4+ T-hücre grubunun alt gruplarını birbirinden farklı düzeylerde etkiler. (40).

MP IL-4 ilişkili yolağı, IL-4 bağımlı IL-4 reseptör ekspresyonununun baskılanmasını sağlayarak inhibe eder (41). MP nun etki mekanizmalarından bir diğeri anti-enflamatuar bir sitokin olan IL-10 un salgılanımını düzenlemesidir. IL-10 un düşük MP konsantrasyonlarında monositlerde üretimi artar. Bunun karşısında MP IL-6, IL-8 gibi diğeri iki anti-enflamatuar sitokinin üretimini azaltır. IL-6 B-hücrelerini antikor üretimini arttırmak için uyaran bir sitokindir. Garip bir biçimde MP IL-6 uyarımına bağılı IgG üretimini baskımlarken, IL-6 uyarımına ile ortaya çıkan IgM üretimini arttırır (42,43).

TNF- $\alpha$  MS hastalığında oligodendrosit hasarına neden olabilen en önemli mediatörlerdendir (44) Hem makrofajlar hem de mikroglialar tarafından üretilir ve IL-12 oluşumunu arttırır. IL-12 CD4+ T hücreler tarafından TNF- $\alpha$  salınımını da içeren Th1 sitokin profilinin oluşturulmasında rol oynar. TNF- $\alpha$  düzeyleri klinik progresyon ile korele bulunmuştur (41,45).

MP pulse tedavisi periferik kan lökositlerinde TNF- $\alpha$  nın miktarının ve sitotoksitesinin azalmasına yol açar(46).

### **c) T hücre aktivasyonu üzerine etkileri**

T hücrelerinin aktivasyonu ve değışimleri antijen özgül CD4, TCR ve MHC II reseptörleri yanı sıra B7-1/B7-2 (B hücreleri üzerinde bulunur) ve CD28/CTLA-4 kostimulatör reseptörlerinin birbirleri ile etkileşimini gerektirir. B7-1, B7-2 ve CD28 hastalık süresince eksprese edilir. Antijen sunan hücre (APC) üzerindeki B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) reseptörleri T hücrelerindeki CD28 'e bağılandıklarında, T hücre reseptörü (TCR) aktivasyon eşliğini düşürür ve bir immün yanıtı başlatırlar veya T hücrelerinin Th1 hücre gruplarına dönüşmelerini aktiflerler (47).

#### **d) Nitrik Oksit üzerine etkileri**

NO yıkım ürünlerinin klinik kesin MS hastalarında arttığı saptanmıştır. Beyin omurilik sıvısında bu yıkım ürünlerinin yüksek düzeylerde olmasının uzamış atak süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu yıkım ürünlerinin miktarlarının MP tedavisi sonrasında değişmediği ancak yüksek miktarların tedaviye yanıtın daha iyi olması ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (48). Bu bulgu NO yıkım ürünleri ile MP tedavisi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. TNF- $\alpha$  efektör etkisinin bir kısmını proinflamatuvar bir transkripsiyon faktörü olan ve iNOS gibi genlerin düzenlenmesinde rol alan NF-kB nin aktivasyonu oluşturur (49). MP pulse tedavisi periferik kan lökositlerinde TNF- $\alpha$  nın azalmasına neden olur, bu azalma ile ortaya çıkan NO yıkım ürünlerinin miktarının düşmesi, sonuç olarak sitotoksik etkilerin azalması mekanizmalardan biri olabilir.

#### **e) Apoptoz üzerine etkileri**

Fas (CD95) programlanmış hücre ölümünü tetikler ve immün yanıtı durdurma işleminde görev alır. Hücre ölüm sinyali Fas/FasL (CD95/CD95L) bağlantısı ile ölü parçanın birleşmesi ve ardından kaspaz kaskadının aktive olması ile başlar. Fas fetal insan astrositlerinde bulunmuş olsa da normal beyinde eksprese edilmez (50,51). MS lezyonlarındaki oligodendrositlerde saptanması lokalize immün reaksiyonların Fas ekspresyonunu uyardığını düşündürmektedir (52). INF- $\gamma$  eklene insan oligodendrositlerinde Fas reseptör ekspresyonunun arttığı ve Fas tarafından uyarılan apoptoza duyarlı hale geldikleri gözlenmiştir. Ancak, INF- $\gamma$  doğrudan sitotoksik değildir. MS te FasL taşıyan hücreler makrofajlar, mikroglia ve lenfositlerdir (53).

MP periferik T hücrelerinde CD4+ hücrelerde CD8+ lerden daha fazla olmak üzere DNA fragmentasyonuna yol açar (54). Apoptoz mekanizmalarının farklı çalışmalar ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Vasküler endotel	ICAM-1, E-selektin ekspresyonunu azaltır PGI2 salınımını ve postkapiller venül geçirgenliğini azaltır iNOS aktivitesini azaltır
Kan-beyin bariyeri bütünlüğü	Kontrast tutulumunu azaltır Gelatinaz B aktivitesini azaltır MMP'ın doku inhibitörlerini artırır
Lökosit kemotaksisi	Monosit kemotaksisini azaltır Lökosit diapedezini azaltır
Dolaşımdaki lökosit sayısı	CD4 T lenfosit, B lenfosit ve monosit sayılarını azaltır
Makrofaj/mikroglia aktivasyonu	Fagositozu baskılar (in vitro) IFN- $\gamma$ aracılı aktivasyonu baskılar (in vitro) Makrofaj-mikroglia proliferasyonunu baskılar (in vitro) iNOS aktivitesini baskılar (in vitro)
Makrofaj reseptörleri	Makroglia üzerindeki Fc, ve CR3 ve MHC'yi aksotomi sonrası in vivo ve in vitro olarak azaltır
Makrofaj sitokinleri	Araşidonik asit metabolitlerini, IL-1, 3-6, 8, TNF, GM-CSF'yi azaltır Proteolitik enzim salınımını azaltır TGF $\beta$ -1 salınımını artırır
Lenfosit aktivasyonu ve sitokin sekresyonu	Antijen ve lektinlere proliferasyonu azaltır NK aktivitesini azaltır IFN- $\gamma$ ve IL-2 salınımını azaltır
T supresör lenfosit fonksiyonu	In vitro aktiviteyi ve beyin omurilik sıvısındaki miktarı artırır
İmmünglobulin üretimi	SSS'de IgG oluşumunu azaltır

**Tablo 1:** Kortikosteroidlerin hücresel mekanizması

## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 2006-2008 Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi (BRSHH) 3. Nöroloji Kliniği' Multipl Skleroz Polikliniğinden takip edilen ve akut MS atağı ile takipli 65 MS hastasıyla yapılmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- McDonalds tanı kriterlerine göre kesin MS tansı olması
- 2- Hastanın semptomların ortaya çıkmasından sonraki ilk 3 hafta içinde başvurmuş olması

Yukarıdaki kriterlere uygun olarak seçilen hasta grubuna 10 gün boyunca metilprednisolone (1000 mg/gün) (IVMP) tedavisi verildi. Hastalar IVMP tedavisine başlamadan önce, tedavinin hemen sonunda, tedavinin 1. ayı ve 6. aylarında, EDSS (Expanded Disability Status Scale), MS functional composite (MSFS), BARTHEL indeksi değerlendirildi. Metilprednisolone bağlı oluşabilecek yan etkiler bir anket ile değerlendirildi ve hemogram değerleri kaydedildi.

Karşılaştırmalar Anova testiyle yapıldı. P 0,05 den küçük olan değerler anlamlı, P 0,001'den küçük değerler ise çok anlamlı olarak değerlendirildi.

### EDSS

EDSS SSS'nin sekiz fonksiyonel sisteminin işlevlerinin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Ölçeğin başlangıç basamaklarında bu sistemlerdeki bozuklukların dereceleri, örneğin yüzde ya da parmaklarda geçici uyuşukluklar veya görme bozuklukları, değerlendirilirken, daha sonraki basamaklarda özürülük düzeyi,örneğin yürüme uzaklığı gibi hareket edebilme yeteneği, değerlendirilir. EDSS'de değerlendirilen fonksiyonel sistemler:

Bu sistemlerin her birine, işlevlerindeki bozukluğun şiddetine göre; sıfır normal, 5 ya da 6 en ağır olmak üzere puan verilir. Bu fonksiyonel sistem puanlarına günlük yaşamdaki kısıtlanmalar eklendikten sonra EDSS derecesi elde edilir.

Ölçeğin erken basamaklarında, hastalık belirtilerinde ufak artışlar EDSSde bir ya da daha fazla derece artışına neden olur, bu da ya tek bir fonksiyonel sistemde şiddetli bir bozukluğu veya özürüllüğü ya da birden fazla fonksiyonel sistemdeki etkilenmeyi gösterir. Ölçekteki dördüncü basamaktan sonra EDSS derecesini belirlemede yürüme fonksiyonundaki bozukluklar ön plana geçer. Fonksiyonel sistemlerin diğer bölümlerinde örneğin kol hareketlerinde ya da bilişsel fonksiyonlarındaki bozukluklar EDSS derecesinde belirgin değişikliğe neden olmazlar

## **MULTIPLE SCLEROSIS FUNCTIONAL COMPOSITE (MSFC)**

MSFC, nesnel değerlendirmenin yapıldığı 3 testten oluşur: Alt ekstremitte işlevleri ve ambulasyonun değerlendirildiği 'Timed 25 foot Walk Test' (T25WT), üst ekstremitte işlevlerinin değerlendirildiği '9 Hole Peg Test' (9-HPT), ve bilişsel işlevlerin ölçüldüğü 'Paced Auditory Serial Addition Test' (PASAT). MSFC, bu 3 testten, elde edilen tek bir puana dayanır. Bunun için her 3 test için z-puanları hesaplandı(6). MSFC denklemi geniş hastalarla yapılmış Multiple sclerosis hastalarının veri tabanı kullanılarak yapıldı. Denklem aşağıda görüldüğü gibi bütün hastaların Task Force dataset standart deviasyonları kullanılarak hesaplandı(60,61).

$$\begin{aligned} \text{MSFC Score} = & \{ (\text{Average (1/9-HPT)} - 0.0439) / 0.0101 \\ & + \{ - (\text{Average 25-Foot Walk} - 9.5353) / 11.4058 \} \\ & + (\text{PASAT-3} - 45.0311) / 12.0771 \} / 3.0 \end{aligned}$$

## **PACET AUDİTORY SERIAL ADDITION TEST (PASAT)**

Burada hastalara 3 saniye aralıklarla(PASAT 3) söylenen rakamların son iki rakamının toplamının söylenmesi istenir. 60 soru üzerinden doğru sayıları toplanarak hesaplanır.

## **NİNE HOLE PEG TESTİ:**

Nine hole peg testi basit, el parmaklarının motor kordinasyonunu test eder. Testin güvenilirliği ve geçerliliği kanıtlanmıştır. Bu test için bir tahta üzerinde 9 delik ve 9 tahta çivi gereklidir. Tahta çiviler önce tahtadaki deliklere yerleştirilir ardından tekrar tek tek hepsi geri oradan çıkarılır. Bu test sırasında işlem süresi bir kronometre ile kaydedilir. Test hem sağ hem sol elle 2 defa yapılarak her birinin ortalaması hesaplanarak elde edilir.

## **25 FEET TESTİ:**

Alt ekstremitte işlevleri için Timed 25-Foot Walk (T25W) kullanılır. Burada, hastanın 25 feet (7,62 metre)'lik bir uzaklığı ne kadar sürede kat ettiği hesaplanır. Test iki kez yinelenerek ortalaması alınır.

## **BARTHEL İNDEKSİ**

Günlük yaşam aktivitelerindeki fiziksel bağımsızlığı değerlendiren, 10 maddeden oluşan (transfer, ambulasyon/tekerlekli iskemle kullanımı, merdiven inip çıkma, beslenme, giyinme, kendine çeki düzen verme, banyo yapma, tuvalet kullanımı, idrar kontinansı, gaita kontinansı) bir ölçektir (20). Her madde üç basamaklı skora sistemiyle ayrı ayrı skorlanarak toplam skor (0-100) hesaplanmaktadır. Toplam skor 0 ile 100 arasında değişmekte olup, "0" tam bağımlılık, "100" ise tam bağımsızlık durumunu göstermektedir. Shah tarafından modifiye edilen Modifiye Barthel indeksinde beş basamaklı skora sistemi kullanılarak indeksin sensitivitesi artırılmıştır (21). Modifiye Barthel İndeksinin Türk toplumu için adaptasyonu

yapılmış ve indeksin inmeli ve spinal kord yaralanmalı hasta grupları için geçerli ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (22).

### **YAN ETKİ TAKİBİ**

Yüksek doz metilprednisolon (1000 mg/gün)(IVMP) tedavisi sırasında, tedavinin hemen bitiminde, 1. ayında ve 6 aylarında baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı-kusma, mide ağrısı, ağızda tat bozukluğu, yorgunluk, uykusuzluk, göğüs ağrısı, çarpıntı, kilo artışı, eklem ağrısı, gerginlik, mood değişikliği, kanama, akne ve diğer yan etkiler değerlendirildi. Ayrıca IVMP öncesi, hemen sonrası, pulse steroid sonrası 1. ay ve 6. aylarda hemogram değerleri karşılaştırılmıştır.

## BULGULAR

Bu çalışma Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi (BRSHH) 3. Nöroloji Kliniği'nden takipli 65 MS hastasıyla yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 65 hastanın 45'ü kadın (%69.2), 20'si erkekti(%30.8).Kadın erkek oranı K/E=2,25 bulundu. Hastaların ortalama yaşı 35.4±8 (yaş aralığı 21-57) bulundu. Hastalık süresi 4 yıl±4.5 yıl( range 0-18 yıl) idi.

6 aylık takiplerde 3 hasta tekrar atak geçirdi. Onlara 10 günlük İVMP tedavisi başlandı ve tekrar yukarıdaki gibi takibe alındı.

	PULSE ÖNCESİ	PULSE SONRASI	PULSE SONRASI 1.AY	PULSE SONRASI 6.AY
EDSS	3,0±1,67(1-8)	2,405±1,8(0-8)	1,802±1,98(0-8)	1,452±2,01(0-8)

**Tablo2:** Ortalama EDSS değerleri

KARŞILAŞTIRMA	P
EDSS PÖ – EDSS PS	p<0.001
EDSS PÖ – EDSS 1	p<0.001
EDSS PÖ – EDSS 6	p<0.001
EDSS PS – EDSS 1	p<0.001
EDSS PS – EDSS 6	p<0.001
EDSS 1 – EDSS 6	p>0.05

**Tablo3:**EDSS değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması, (EDSS PÖ: EDSS İVMP öncesi, EDSS PS: EDSS İVPM hemen sonrası, EDSS 1: EDSS İVMP sonrası 1.ay, EDSS 6: EDSS İVPM sonrası 6. ay)

Sonuçlar karşılaştırıldığında IVMP öncesi ve sonrasında EDSS skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı( $p<0.001$ ). IVMP öncesi ve IVMP sonrası 1.ay EDSS skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı(  $p<0.001$ ). IVMP öncesi ve IVMP sonrası 6.ay EDSS skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı(  $p<0.001$ ). IVMP sonrası ve IVMP sonrası 1. ay EDSS skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı(  $p<0.001$ ). IVMP sonrası ve pulse sonrası 6. ay EDSS skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı(  $p<0.001$ ). IVMP sonrası 1.ay ve IVMP sonrası 6. ay EDSS skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(  $p>0.05$ ).

MSFC 3 testten oluşur: Alt ekstremitte işlevleri ve ambulasyonun değerlendirildiği ‘Timed 25 foot Walk Test’ (T25WT), üst ekstremitte işlevlerinin değerlendirildiği ‘9 Hole Peg Test’(9-HPT), ve bilişsel işlevlerin ölçüldüğü ‘Paced Auditory Serial Addition Test’ (PASAT). Bütün bu testler stardart protokolle yapıp hesaplandı.

MSFC, ve alt grupları arasındaki değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

	PULSE ÖNCESİ	PULSE SONRASI	PULSE SONRASI 1.AY	PULSE SONRASI 6.AY
9-NHP	32,479±18,42 (19,6-137,55)	30,247±16,86 (17,9-126,55)	26,404±8,44 (17,65-50,1)	24,964 ±7,74 (17-46,4)
T25WT	9.878±9,76 (3,4-64,2)	8,698±10,21 (3,3-80,1)	8.203±10,04 (3,2-79,1)	8.951±8,95 (3,4-70,2)
PASAT	21.892±16,44 (0-56)	24.723±18,22 (0-59)	28.015±20,54 (0-60)	28,385±20,72 (0-60)
MSFC	-,8763±,79 (- 2,92-,65)	-,6799±,82(- 3,33-,81)	-,5059±,85(- 3,15-,90)	-,4165±,84 (-,79-,90)

**Tablo 4:** MSFC ve altiplerinin ortalama değerleri (9-NHP: 9 Hole Peg Test, T25WT: Timed

25 foot Walk Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test)

KARŞILAŞTIRMA	P
9-NHP PÖ – 9-NHP PS	P>0.05
9-NHP PÖ – 9-NHP 1	p<0.001
9-NHP PÖ – 9-NHP 6	p<0.001
9-NHP PS – 9-NHP 1	P>0.05
9-NHP PS – 9-NHP 6	p<0.01
9-NHP 1 – 9-NHP 6	p>0.05
T25WT PÖ – T25WT PS	P<0.05
T25WT PÖ – T25WT 1	p<0.001
T25WT PÖ – T25WT 6	p<0.001
T25WT PS – T25WT 1	P>0.05
T25WT PS – T25WT 6	p>0.05
T25WT 1 – T25WT 6	p>0.05
PASAT PÖ – PASAT PS	p<0.01
PASAT PÖ – PASAT 1	p<0.001
PASAT PÖ – PASAT 6	p<0.001
PASAT PS – PASAT 1	p<0.001
PASAT PS – PASAT 6	p<0.001
PASAT 1 – PASAT 6	p>0.05
MSFC PÖ – MSFC PS	P<0.001
MSFC PÖ – MSFC 1	P<0.001
MSFC PÖ – MSFC 6	P<0.001
MSFC PS – MSFC 1	P<0.001
MSFC PS – MSFC 6	P<0.001
MSFC 1 – MSFC 6	P<0.001

**Tablo 5:** MSFC ve altiplerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması, (PÖ: İVMP öncesi, PS: İVPM hemen sonrası, 1: İVMP sonrası 1.ay, 6: İVPM sonrası 6. ay)

Sonuçlar karşılaştırıldığında IVMP öncesi ve sonrasında Nine Hole Peg (9-NHP) skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.( $p>0.05$ ). IVMP öncesi ve IVMP sonrası 1. ay Nine Hole Peg (9-NHP) skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(  $p<0.001$ ) IVMP öncesi ve IVMP sonrası 6. ay Nine Hole Peg (9-NHP) skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.(  $p<0.001$ ) IVMP sonrası ve IVMP sonrası 1.ay Nine Hole Peg (9-NHP) skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(  $p>0.05$ ). IVMP sonrası ve IVMP sonrası 6. ay Nine Hole Peg (9-NHP) skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı(  $p<0.01$ ). IVMP sonrası 1.ay ve IVMP sonrası 6. ay Nine Hole Peg (9-NHP) skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi(  $p>0.05$ ).

IVMP öncesi ve sonrasında Timed 25 foot Walk Test' (T25WT) skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

IVMP öncesi ve IVMP sonrası 1. ay Timed 25 foot Walk Test' (T25WT) skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p<0.001$ ). IVMP öncesi ve IVMP sonrası 6. ay Timed 25 foot Walk Test' (T25WT) skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı(  $p<0.001$ ). IVMP sonrası ve IVMP sonrası 1.ay Timed 25 foot Walk Test' (T25WT) skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (  $p>0.05$ ). IVMP sonrası ve IVMP sonrası 6. ay Timed 25 foot Walk Test' (T25WT) skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (  $p>0.05$ ). IVMP sonrası 1.ay ve IVMP sonrası 6. ay Timed 25 foot Walk Test' (T25WT) skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (  $p>0.05$ ).

IVMP öncesi ve sonrasında PASAT skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). IVMP öncesi ve IVMP sonrası 1.ay PASAT skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p<0.001$ ). IVMP öncesi ve IVMP sonrası 6.ay

PASAT skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p<0.001$ ). IVMP sonrası ve IVMP sonrası 1. ay PASAT skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p<0.001$ ). IVMP sonrası ve IVMP sonrası 6. ay PASAT skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p<0.001$ ). IVMP sonrası 1.ay ve IVMP sonrası 6. ay PASAT skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (  $p>0.05$ ). Hastaların IVMP öncesi, sonrası, IVMP sonrası 1. ay ve IVMP sonrası 6. ay ortalama MSFC skorları arasındaki fark istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Sonuçlar karşılaştırıldığında IVMP öncesi ve sonrasında MSFC skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p<0.001$ ). IVMP öncesi ve IVMP sonrası 1.ay MSFC ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p<0.001$ ). IVMP öncesi ve IVMP sonrası 6.ay MSFC skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p<0.001$ ). IVMP sonrası ve IVMP sonrası 1. ay MSFC ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p<0.001$ ). IVMP sonrası ve IVMP sonrası 6.ay MSFC skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (  $p<0.001$ ). IVMP sonrası 1.ay ve IVMP sonrası 6. ay MSFC skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı(  $p<0.001$ ).

Hastaların Modifiye Barthel İndeksinin skorları 40-100 arasında değişmekteydi. Hastaların IVMP öncesi, sonrası, IVMP sonrası 1. ay ve IVMP sonrası 6. ay ortalama Modifiye Barthel İndeksinin skorları arasındaki fark istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

	PULSE ÖNCESİ	PULSE SONRASI	PULSE SONRASI 1.AY	PULSE SONRASI 6.AY
MBİ	86.154±17,27 (45-100)	90.154± 14,52 (45-100)	91.692±14,01 (45-100)	93.692±12,63 (45-100)

**Tablo 6:** Ortalama MBI değerleri (MBİ: Modifiye Barthel İndeksi)

KARŞILAŞTIRMA	P
MBİ PÖ – MBİ PS	p<0.01
MBİ PÖ – MBİ 1	p<0.001
MBİ PÖ – MBİ 6	p<0.001
MBİ PS – MBİ 1	p>0.05
MBİ PS – MBİ 6	p<0.01
MBİ 1 – MBİ 6	p>0.05

**Tablo 7:** Modifiye Barthel İndeksi'nin istatistiksel olarak karşılaştırılması, (PÖ: İVMP öncesi, PS: İVPM hemen sonrası, 1: İVMP sonrası 1.ay, 6: İVPM sonrası 6. ay)

Sonuçlar karşılaştırıldığında İVMP öncesi ve sonrasında Modifiye Barthel İndeksinin skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). İVMP öncesi ve İVMP sonrası 1.ay Modifiye Barthel İndeksinin skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). İVMP öncesi ve İVMP sonrası 6.ay Modifiye Barthel İndeksinin skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). İVMP sonrası ve İVMP sonrası 1. ay Modifiye Barthel İndeksinin skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). İVMP sonrası ve İVMP sonrası 6.ay Modifiye Barthel İndeksinin skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.01$ ). İVMP sonrası 1.ay ve İVMP sonrası 6. ay Modifiye Barthel İndeksinin skorları ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Çalışmada ayrıca hemogram değerleri ve kortikosteroide bağlı yan etki takibi yapıldı. Bu değerlendirmeler pulse tedavisi başlangıcından itibaren ilk 6 ayı kapsadı.

İVMP öncesi 7 (%10,6) hastada lökositöz tespit edildi. İVMP hemen sonrası yapılan hemogram incelemesinde 47 (%71,2) hastada lökositöz tespit edildi. İVMP sonrası 1. ayda ise

8(%12,2) hastada lökositoz tespit edildi. Çalışma boyunca yapılan trombosit sayımında trombositopeni veya trombositoz'a rastlanılmadı.

IVMP sırasında 39 (% 59) hastada baş ağrısı yakınması gelişti. IVMP sonrası 25 (%37,8) hastada ise baş ağrısı devam etti. Baş ağrılarınin büyük bölümü pulse sonrası ilk aylardı.

IVMP sırasında 20 (% 30,3) hastada baş dönmesi yakınması gelişti. IVMP sonrası ise 14 (% 21.2)hastada ise baş dönmesi devam ediyordu. Baş dönmelerin büyük kısmı IVMP sonrası 1 aydan sonra kaybolmaya başladı.

IVMP sırasında 10(%15,15) hastada bulantı ve kusma gelişti. IVMP sonrası ise ise 3(%4,54) hastada bulantı ve kusma gelişti.

IVMP sırasında 19 (%28,78) hastada mide ağrısı gelişti. IVMP sonrası 6 (%9,09)hastada ise mide ağrısı yakınmaları devam ediyordu.

IVMP sırasında 18 (%27,27) hastada ağızda tat bozukluğu yakınması gelişti. IVMP sonrası ise 4 (%6,06) hastada ağızda tat bozukluğu yakınması devam ediyordu.

IVMP sırasında 27 (%39,39) hastada yorgunluk yakınması vardı. IVMP sonrasında ise 22 (%33,33) hastada yorgunluk yakınması devam ediyordu.

IVMP sırasında 22 (%33,33) hastada uykusuzluk yakınması gelişti. IVMP sonrasında ise 7(%10,60) hastada uykusuzluk yakınması devam ediyordu.

IVMP sırasında 9 (%13,63) hastada ateş basması şeklinde yakınma gelişti. IVMP sonrasında ise 4 (%6,06) hastada bu yakınmalar devam ediyordu.

IVMP sırasında 1 (%1,51)hastada 5. gün non kardiyak göğüs ağrısı gelişti. IVMP sonrasında ise 2 (%3,03)hastada non kardiyak göğüs ağrısı yakınması oldu.

IVMP sırasında 3 (% 4,54) hastada çarpıntı gelişti. IVMP sonrasında ise 2 (%3,03) hastada çarpıntı oldu.

IVMP sırasında 33 (%50,00) hastada kilo artışı tespit edildi. Ortalama kilo artışı 1,39 kg. idi. IVMP sonrasında ise 26 (%39,39) hastada kilo artışı vardı. Ortalama kilo artışı 2,26 kg idi.

IVMP sonrası 1(%1,51) hastada Akciğer tbc gelişti. Bu hastada 5 ay içerisinde 9 kilo kaybı gelişti.

IVMP sırasında 11 (%16,66) hastada çeşitli bölgelerde eklem ağrıları gelişti. IVMP sonrasında ise 23 (%34,84) hastada eklem ağrısı vardı. Eklem ağrılarının büyük çoğunluğu IVMP sonrası ilk bir aydı.

IVMP sırasında 27 (%40,90) hastada depresif yakınmalar vardı IVMP sonrasında ise 26 (%39,39) hastada depresif yakınmalar vardı.

IVMP 2. ve 9. günler olmak üzere 2 (%3,03) hastada burun kanaması gelişti. IVMP 7. gününde ise 1 (%1,51) hastada GİS kanaması gelişti. IVMP sonrası 3 (% 4,54) hastada ise burun kanaması gelişti.

IVMP sırasında 11 (%16,66) hastada yüz ve göğüs bölgelerinde akne gelişti. IVMP sonrasında ise 15 (%22,72) hastada akne yakınması vardı. Bunların 14(%21,21)'ünde akne IVMP sonrası birinci aydan sonra kaybolurken 1 (%1,51) hastada ise altı ay boyunca devam etti.

IVMP sırasında 1(%1,51) hastada ilk üç gün hıçkırık yakınması gelişti. 2 (%3,03) hastada ise IVMP sırasında kabızlık gelişti. Her iki hastada IVMP sırasında her gün kabızdı. IVMP sonrası 5. ayda 1(%1,51) hastada tiroitte nodül saptandı.

IVMP sonrası 1. ayda 2, 2. ayda 1 olmak üzere 3 hastada alt solunum yolları enfeksiyonu gelişti.

IVMP sonrası ilk haftada 1(%1,51) hastada idrar yolları enfeksiyonu gelişti.

IVMP sonrası 20. günde 1 (%1,51) hastada akciğer tüberkülozu gelişti.

IVMP sonrası 6. ayda 1 (%1,51) hastada periferik fasiyal paralizi gelişti.

IVMP sonrası 10. günde ise 1 (%1,51) hastada oral aft gelişti.

## TARTIŞMA

Multipl skleroz heterojen bir hastalıktır ve bu durum hastaların nesnel olarak değerlendirilmesini güçleştirir.

İlk kez Dowling, kortikosteroidi , ataktaki MS hastalarına uygulamış ve hastalarda hızlı bir düzelme gözlemiştir(74). Yaygın olarak RRMS hastalarında 3 ila 5 gün süreyle yüksek doz intravenöz metilprednisolon verilmektedir(75,76).

Oliveri ve ark.5 gün mega doz İVMP (2000mg/g) ile 500 mg/g'ün etkinliklerini karşılaştırdılar. Her iki doz rejiminde de tedavi sonu EDSS skorunda iyileşme ve kontrast tutan lezyon sayısında belirgin azalma sağladığı ancak 2. ayın sonunda yüksek dozun kontrast tutan lezyon açısından düşük doza göre daha etkin olduğu gösterilmişlerdir (77).

Benzer şekilde Fierro ve ark. MS ataklarında 5 gün süreyle 1 veya 2 gr/gün IVMP verdiklerinde EDSS'de her iki grupta eşit etki gözlenirken, yüksek dozun MEP parametleri açısından daha etkin olduğu gözlenilmiştir (79).

Yüksek doz IVMP'un klinik etkileri yanı sıra MRI üzerine etkileri de araştırılmıştır. Bazı araştırmacılar IVMP ile kontrast tutan lezyonların kontrast tutulumlarının kısmen veya tamamen baskılandığını ve bunun klinik düzelme ile korele olduğunu göstermişlerdir(63,84).

Barkhof ve ark. 10 gün süreyle 1 gr/gün IVMP sonrasında MR incelemelerinde kontrast tutan lezyon sayısında azalma olduğunu ve bu bulguların klinik iyileşme ile de korele olduğunu göstermiştir (78).

MS'teki klinik çalışmalarda uzun yıllardan beri kullanılmakta olan EDSS iyi tanımlanmış 3 temel sınırlılığa sahiptir: Bilişsel işlevleri değerlendirmede oldukça yetersizdir, üst ekstremité işlevlerini değerlendirmede belirgin sınırlılıkları vardır ve yinelenebilirliği yetersizdir. Bilişsel işlevler ve üst ekstremité işlevlerindeki yetersizlikleri ölçeğin içeriği ile ilgilidir; yinelenebilirliğinin yetersizliği ise sayısal ölçümlerden çok öznel değerlendirmeye

dayalı olmasından kaynaklanır. MSFC, MS'le ilgili klinik çalışmalarda son yıllarda önerilen ve EDSS'nin bu olumsuz özelliklerini giderebilecek bir test olarak görülmektedir (5,6,7,8-9).

Sunulan çalışmamız, atak dönemi ve sonraki dönemlerde MSFC'nin EDSS yerine kullanılabilirliğini test eden en geniş hasta gruplarından birini içeren bir çalışmadır.

Bizim yaptığımız çalışma sonuçlarında MS atağı sonrasında EDSS'nin IVMP sonrası altıncı aydaki değerlerinin IVMP hemen sonrası ve önceki değerlere göre anlamlı değerlerde iyileşme olduğu şeklindeydi. Ancak IVMP sonrası 6. ayla IVMP sonrası 1. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştı.

Patzold T ve arkadaşları 27 hasta ile yaptıkları çalışmada, 27 MS hastası 5 gün boyunca 1000 mg/gün metilprednisolon (IVMP) tedavisi ve ardından 14 gün boyunca oral metilprednisolon tedavisi aldı. Buradaki çalışmada hastaların pulse öncesi, hemen sonrası (5. gün) ve 20 günlerdeki EDSS skorları karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır(57).

Her iki çalışma EDSS sonuçlarıyla karşılaştırıldığında 10 günlük yüksek doz metilprednisolon tedavisinin (IVMP) erken dönemde daha belirgin olmak üzere geç dönemlere kadar iyileştirmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir.

Ayrıca bu çalışma MS atak sonrası 10 günlük IVMP tedavisinin dizabiliteyi önlemede 5 günlük IVMP'ye göre daha etkili bir seçenek olduğunu gösterdi.

MSFC skorlarıyla yaptığımız değerlendirmelerde ise IVMP hemen sonrası yapılan değerlendirmelerin IVMP öncesi ile karşılaştırıldığında, IVMP sonrası 1. ayla IVMP öncesi karşılaştırıldığında, IVMP sonrası 6. ayla pulse sonrası karşılaştırıldığında bütün sonuçlar istatistiksel olarak çok anlamlıydı. EDSS'de IVMP sonrası 6. ayla IVMP sonrası 1. ay arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştı.

Bu nedenle bu çalışma IVMP tedavisi sonrası özellikle uzun dönemde MSFC'nin EDSS'ye göre disabilitiyi ölçmede daha duyarlı bir ölçek olduğunu gösterdi. Bu sonuç diğer yapılmış çalışma sonuçlarıyla benzerdi(57).

MSFC alt gruplarından olan PASAT ile yaptığımız çalışma sonucunda ise IVMP sonrası dönemdeki değerlerin IVMP önceki döneme göre anlamlı düzelme olduğu yönündeydi. Üstelik IVMP sonrası 1. aydaki değerlerin IVMP bitimi sonrası ve önceki değerlere göre daha anlamlı iyileşme sağladığı yönündeydi. Bu sonuçlar bize MS atağı sonrasında kognitif fonksiyonların da etkilendiğini göstermektedir. Özellikle tedavi ile düzelmenin IVMP sonrası ilk bir aya kadar devam ettiğini gördük. Şunu vurgulamak gerekir ki EDSS' de kognisyonu ölçen parametre hastanın hiçbir çaba göstermeden yaptığı tahmine göre yapılır. Ayrıca EDSS'de 4.0-8.0 puanları arası ambulasyonu gösterir ve kognisyon bunun gölgesinde kalır(4). Bilişsel işlevlerin ölçüldüğü 'Paced Auditory Serial Addition Test' (PASAT). MSFC'nin atak ve sonraki dönemlerde MS olgularında EDSS'nin yerine kullanılabilecek nesnel bir ölçek olduğu daha önceki birkaç çalışmada ortaya konulmuştur.(5,6) Ayrıca bu dönem hastalarının izleminde EDSS'den daha etkin bir ölçek olduğu da gösterilmiştir. Böylelikle 10 günlük yüksek doz metilprednisolon(i.v) tedavisinin atak sırasında etkilenen kognitif fonksiyonları iyileştirmede özellikle erken dönemde etkili olduğunu gördük.

Pascual AM. ve arkadaşlarının 14 hastayla yaptıkları çalışma sonucunda 14 MS hastası 3 gün boyunca 1 gram oral yüksek doz metil prednisolon tedavisi aldı. Bu çalışmada hastalar pulse öncesi, pulse sonrası 1, 4 ve 12. haftalarda EDSS ve MSFC değerleri karşılaştırıldı. Bu çalışma sonucunda PASAT değerleri özellikle 4. ve 12 haftalarda anlamlı iyileşme gösteriyordu. Bizim yaptığımız çalışmada ise iyileşme daha erken dönemdedi. Bu sonuçlara baktığımızda 10 günlük pulse steroid tedavisinin atak sonrası etkilenen kognitif fonksiyonları iyileştirmede daha etkili olabileceği yönündeydi.

MSFC alt gruplarından 9- Hole Peg Test (9-HPT) üst ekstremitelerin ince motor hareketlerinin becerisini test eder. MS atağı sonrasında bilindiği gibi elin ince motor hareketleri etkilenebilir ve bu hastalar için önemli bir disabilite nedenidir. 9-HPT ile yaptığımız çalışma sonucunda MS atağı sonrasında uyguladığımız IVMP tedavisinin hemen sonrasındaki değerlerin IVMP öncesindeki değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı değişikliklerin olmamasıydı. Ancak pulse sonrası 6. aydaki değerlerin pulse öncesi değerlerle karşılaştırıldığında iyileşme istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu çalışma bize MS atağı sonrasında IVMP tedavisi ile ince el motor becerilerinin geç dönemlere kadar iyileşmeye devam ettiğini gösterdi.

Pascual ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da 9 –HPT'nin 4. ve 12. haftalarda iyileşme olduğu şeklindeydi. Bu sonuçlar bizim yaptığımız sonuçlarla benzerdi (56). EDSS elin ince motor hareketlerindeki disabiliteyi ölçmede yetersizdi. Bu nedenle MS'de hem atak hemde sonraki dönemlerde EDSS yerine 9-HPT kullanılmasının disabiliteyi değerlendirmede daha etkili olduğunu gözlemledik.

MSFC alt gruplarından 'Timed 25 foot Walk Test' (T25WT) alt ekstremitte işlevlerini ve ambulasyonu değerlendirmede kullanılır. T25WT ile yaptığımız çalışma sonucunda MS atağı sonrasında uyguladığımız IVMP tedavisinin hemen sonrasındaki değerlerin IVMP öncesindeki değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı değişikliklerin olmasıydı. Ancak IVMP sonraki 6. aydaki değerler 1. aydaki değerlerle karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Böylelikle 10 günlük yüksek doz metilprednisolon(i.v) tedavisinin alt ekstremitte fonksiyonlarını iyileştirmede erken dönemde daha etkili olduğunu gördük.

T25WT ile değerler tespit edilirken hasta yürütülerek ve zaman tutularak sonuçlar kayıt edilir. Yani değerler objektiftir. EDSS alt ekstremitte işlevlerini ve ambulasyonu değerlendirirken biraz objektiften uzaktır. Çünkü özellikle 4.0-8.0 arasındaki değerlerin hastanın tahmini söyleyeceği değerlere göre yapılır. Ancak bu çalışma sonucunda yine de

EDSS ile T25WT arasında güçlü bir bağıntı olduğu gözlenildi. Bu durum, bir kez daha, EDSS'nin en fazla ambulasyonu değerlendirdiğine işaret etmektedir. Ayrıca bu bulgu, atak döneminde bu iki ölçeğin karşılaştırıldığı çalışmamızla da uyumludur (7). Atak döneminde de EDSS, T25WT en güçlü bağıntıyı göstermiştir (7). Benzer bulgular Pascual ile arkadaşları(56) ve Özakbaş ile arkadaşları tarafından yapılan çalışma sonuçlarıyla da benzerdi. (7)

Barthel İndeksi günlük yaşam aktivitelerindeki fiziksel bağımsızlığı değerlendiren bir testtir. Aynı çalışmada Barthel indeksi ile hastalar değerlendirildi.

Literatürler'de IVMP tedavisi alan MS hastalarında Barthel indeksi karşılaştırma çalışmalarına rastlanılmadı. Bizim yaptığımız çalışmada IVMP hemen sonrası yapılan değerlendirmelerin IVMP öncesi ile karşılaştırıldığında anlamlı iyileşme olduğu seklindeydi. Ancak IVMP sonrası 1. ayla IVMP öncesi karşılaştırıldığında sonuçlar daha anlamlıydı. IVMP sonrası 6. ayla IVMP sonrası karşılaştırıldığında sonuç yine anlamlıydı. IVMP sonrası 6. aydaki değerler IVMP sonrası 1. ayla karşılaştırıldığında ise sonuç anlamlı değildi. Bu sonuçlar bize iyileşmenin IVMP tedavisi sonrası hemen başladığını, 1 aya kadar devam ettiğini ve iyilik halinin 6. ayda da devam ettiğini gösterdi.

6 aylık takiplerde 3 hasta tekrar MS atağı geçirdi. Yeniden atak geçiren 2 hasta takiplerinin 4. aylarında, 1 hasta ise 5. ayda MS atağı geçirdi.

Bu çalışmada 65 hastaya kortizole bağlı yan etki takibi yapıldı. Litaratürde yüksek doz metilprednisolon (IVMP) tedavisi alan hastalarda 6 aylık yan etki takip çalışmasına rastlanılmadı.

L.M Metz ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 17 (12 oral, 5 IV) hastaya 5 gün boyunca 1250 mg oral MP veya 1 gr. IVMP verdiler. Yan etki takibini bu dönem aralığında incelediler(80).

Bizim yaptığımız çalışma sonucunda IVMP sırasında %59 hastada baş ağrısı yakınması gelişti. İVMP sonrası %37,8 hastada ise baş ağrısı devam etti. Baş ağrılarının büyük bölümü

IVMP sonrası ilk aylardı. L.M Metz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise bu oran %40 idi.

IVMP sırasında %15,15 hastada bulantı ve kusma gelişti. Pulse sonrası ise %4,54 hastada bulantı ve kusma gelişti. L.M Metz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise bulantıya hiç rastlanılmamıştı.

IVMP sırasında %28,78 hastada mide ağrısı gelişti. IVPM sonrası %9,09 hastada ise mide ağrısı yakınmaları devam ediyordu. Hastalar IVMP tedavisi boyunca 40 mg/gün Famotidine tedaviside almıştı. L.M Metz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise bu oran %40 idi.

IVMP sırasında %33,33 hastada uykusuzluk yakınması gelişti. IVMP sonrasında ise %10,60 hastada uykusuzluk yakınması devam ediyordu. L.M Metz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise bu oran %100 idi.

IVMP sırasında %50 hastada kilo artışı tespit edildi. Ortalama kilo artışı 1,39 kg. idi. IVMP sonrasında ise %39,39 hastada kilo artışı vardı. Ortalama kilo artışı 2,26 kg idi. L.M Metz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise kilo artışı oranı %40 idi.

. IVMP sonrası 1 hastada Akciğer tbc gelişti. Bu hastada 5 ay içerisinde 9 kilo kaybı gelişti.

IVMP sırasında %13,63 hastada ateş basması şeklinde yakınma gelişti. IVMP sonrasında ise %6,06 hastada bu yakınmalar devam ediyordu. L.M Metz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise ateş basması yakınmasına rastlanmamıştı.

Hastaların %40,90'ında IVMP öncesinde mood değişiklikleri vardı ve bunlarında hepsi depresyondü. IVMP sonrasında ise %39,39 hastada depresif yakınmalar vardı. L.M Metz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise bu oran %80' idi.

Ayrıca IVMP sırasında ve sonraki 6 ay içerisinde kortizole bağılı başka yan etkilerde tespit ettik. Ancak bunlarla ilgili literatür bilgilerine rastlamadık

IVMP sırasında ve sonrasında ayrıca baş dönmesi, ağızda tat bozukluğu, non kardiyak göğüs ağrısı, çarpıntı, çeşitli bölgelerde eklem ağrıları, burun kanaması, yorgunluk, yüz ve göğüs bölgelerinde akne, hıçkırık, alt solunum yolları enfeksiyonu, idrar yolları enfeksiyonu gelişti. 1 hastada ise pulse 7. gününde GIS kanaması, 1 hastada 20. günde akciğer tüberkülozu, 1 hastada 6. ayda periferik fasiyal paralizi, 1 hastada 10. günde oral aft gelişti.

IVMP öncesi %10,6 hastada lökositoz tespit edildi. IVMP hemen sonrası yapılan hemogram incelemesinde ise %71,2 hastada lökositoz tespit edildi. IVMP sonrası 1. ayda ise %12,2 hastada lökositoz tespit edildi. Çalışma boyunca yapılan trombosit sayımında trombositopeni veya trombositoz'a rastlanılmadı. Ancak Godeau B ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada otoimmün trombositik purpura hastalarına infüzyon şeklinde 15 mg/kg/gün yüksek doz metilprednisolon tedavisi uygulandı. Çalışma sonucunda minimal trombosit artışı tespit edildi(81).

Sonuçta İVMP tedavisi hemen sonrası hemogram incelemesinde en sık lökositoz gördük. Hemogram değerlerinin 1. aydan sonra normale geldiğini gördük. İVMP tedavisi sırasında ve sonrasında en sık baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, mide ağrısı ve kilo artışı gibi metilprednisolonun bilinen yan etkilerini gördük. Ancak bunların büyük bir oranı 1. aydan sonra kaybolmaya başladı. Ancak yorgunluk yakınması hastaların büyük bir bölümünde 6. aya kadar devam etti.

## SONUÇ

Bu çalışma 2006-2008 Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi (BRSHH) 3. Nöroloji Kliniği' Multipl Skleroz Polikliniğinden takip edilen ve akut MS atağı ile takipli 65 MS hastasıyla yapılmıştır.

65 ataktaki MS hastasına 10 gün boyunca 1000mg/gün İVMP tedavisi uygulandı. İVMP tedavisi öncesi , İVMP tedavisi hemen sonrası, İVMP tedavisi sonrası 1. ay ve İVMP tedavisi sonrası 6. ayda EDSS, MSFC, MSFC subtipleri, Barthel indeksi, hemogram değerleri ve kortizole bağlı yan etki takipleri yapıldı.

Litaratülerde 5 günlük yüksek doz metilprednisolon (IVMP) ile 27 hastada yapılan bir çalışmada İVMP tedavisi öncesi, İVMP tedavisi hemen sonrası(5.gün) ve 20. günde EDSS değerleri karşılaştırılmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştı. Bizim yaptığımız çalışmada 65 hasta 10 gün boyunca yüksek doz metilprednisolon (i.v) tedavisi aldı. EDSS skorlarında 6. aya kadar istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olduğunu tespit ettik. Bu çalışma bize 10 günlük yüksek doz metilprednisolon (IVMP) tedavisinin atak tedavisinde daha etkili bir seçenek olabileceği gösterdi.

MS atağı sonrasında kognitif fonksiyonların da etkilendiğini gördük. İVMP tedavisi ile kognitif düzelmenin İVMP tedavisi sonrası ilk bir aya kadar devam ettiğini gördük. EDSS'de kognisyonu ölçen parametre hastanın hiçbir çaba göstermeden yaptığı tahmine göre yapılır. Ayrıca EDSS'de 4.0-8.0 puanları arası ambulasyonu gösterir ve kognisyon bunun gölgesinde kalır. Bu nedenle EDSS yerine MSFC subtiplerinden PASAT testinin kullanılması daha yararlıdır.

MSFC subtiplerinden 9-HPT ile yaptığımız çalışma sonucunda ise MS atağı sonrasında İVMP tedavisi ile ince el motor becerilerinin geç dönemlere kadar iyileşmeye devam ettiğini gördük.

MSFC subtiplerinden T25WT ile yaptığımız çalışma sonucunda ise İVMP tedavisi ile alt ekstremitte fonksiyonlarının geç dönemlere kadar iyileşmeye devam ettiğini gördük. Bu çalışmada EDSS ile en güçlü bağıntının T25WT ile olduğunu gördük. Bu diğer yapılmış çalışma sonuçlarıyla benzerdi.

Literatürler’de İVMP tedavisi alan MS hastalarında Barthel indeksi karşılaştırma çalışmalarına rastlanılmadı. Bu çalışma İVMP tedavisi sırasında ve sonrasında günlük yaşam aktivitelerinin erken dönemde daha hızlı iyileşme olduğunu gösterdi.

Multiple skleroz’un akut atak tedavisinde yüksek doz metilprednisolon ((IVMP) tedavisinin etkinliği eskiden beri bilinen bir gerçektir. Biz bu çalışmada 10 günlük yüksek doz metilprednisolon (IVMP) tedavisinin atak tedavisinde daha etkili bir seçenek olduğunu göstermeye çalıştık. Ayrıca MSFC’nin EDSS’ye göre daha üstün ve sensitif bir ölçek olduğunu tespit ettik. Bu diğer yapılmış çalışma sonuçlarıyla benzerdi.

Kortizole bağlı yan etkiler incelendi. Daha önce böyle 6 aylık yapılmış bir çalışmaya rastlanılmadı.

Ayrıca İVMP tedavisi hemen sonrası hemogram incelemesinde en sık lökositoz olduğunu gördük. Bunlarında 1 aydan sonra normal değerlerine geldiğini gördük.

İVMP tedavisi sırasında ve sonrasında en sık baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, mide ağrısı ve kilo artışı gibi metilprednisolonun bilinen yan etkilerini gördük. Ancak bunların büyük bir oranı 1. aydan sonra kaybolmaya başladı. Ancak yorgunluk yakınması hastaların büyük bir bölümünde 6. aya kadar devam etti.

## ÖZET

Bu çalışma 2006-2008 Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi (BRSHH) 3. Nöroloji Kliniği' Multipl Skleroz Polikliniğinden takip edilen ve akut MS atağı ile takipli 65 MS hastasıyla yapılmıştır.

Akut atakta olan MS hastalarına 10 gün boyunca yüksek doz metilprednisolon(1000mg/gün)(i.v) tedavisi uygulandı. Hastalar İVMP tedavisine başlamadan önce, hemen bitiminden sonra, bitiminin 1. ayı ve 6. aylarında, EDSS, MS functional composite (MSFS), BARTHEL indeksi , Hemogram değerleri, kortizole bağlı oluşabilecek yan etkiler karşılaştırıldı.

Belirtilen takipler boyunca EDSS ve MSFC subtipleri arasında koreleasyon olduğu gözlemlendi. EDSS'de motor becerilerin daha kaba olarak değerlendirildiği ayrıca 4.0-8.0 arasındaki değerlerin ambulasyonu gösterdiği için kognitif fonksiyonlar, elin ince motor becerileri bunun gölgesinde kaldığını gördük. MS atak sonrasında kognisyon, elin ince motor hareketleri ve alt ekstremit motor fonksiyon bozukluklarının her biri ayrı ayrı özürlük nedenidir. EDSS'nin bu yüzden yeterli olmadığını gördük. MSFC ile bunların hepsinin ayrı ayrı değerlendirmenin daha etkili bir ölçü kaynağı olacağını tespit ettik. Ayrıca bu fonksiyon bozukluklarının 10 günlük yüksek doz metilprednisolon(i.v) tedavisiyle 1 aya kadar en yüksek iyileşmenin olduğunu tespit ettik. EDSS ile en güçlü bağıntı T25WT ile olduğunu gördük. Ayrıca MSFC'nin EDSS'ye göre daha üstün ve sensitif bir ölçek olduğunu tespit ettik. Bu diğer yapılmış çalışma sonuçlarıyla benzerdi.

Barthel indeksiyle yapılan değerlendirmelerde İVMP tedavisi sırasında ve sonrasında günlük yaşam aktivitelerinin erken dönemde daha hızlı iyileşme olduğunu gördük. Ayrıca İVMP tedavisi hemen sonrası hemogram incelemesinde en sık lökositoz olduğunu gördük. Bunlarında 1 aydan sonra normal değerlerine geldiğini gördük.

İVMP tedavisi sırasında ve sonrasında en sık baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, mide ağrısı ve kilo artışı gibi metilprednisolonun bilinen yan etkilerini gördük. Ancak bunların büyük bir oranı oranı 1. aydan sonra kaybolmaya başladı. Ancak yorgunluk yakınması hastaların büyük bir bölümünde 6. aya kadar devam etti.

## SUMMARY

This study was performed on 65 Multiple Sclerosis patients followed at BRSHH 3. Neurology Clinic between 2006 to 2008.

1000 mg/day intravenous methylprednisolone was administered for 10 days to MS patients within three weeks of an acute attack. Patients were evaluated before IVMP treatment, just after the IVMP treatment, in the first month and the sixth month of IVMP treatment with EDSS, MS functional composite (MSFC), Barthel Index and side effects of corticosteroids were noted.

There was a correlation between EDSS and MSFC subtypes in the follow up visits. We observed that EDSS values between 4.0-8.0 demonstrates the ambulation, however cognitive functions, fine motor skills of the hand are shadowed. Cognition, fine motor skills of the hand and lower extremity motor function disorder may be causes of disability after MS acute state. We considered EDSS would be inadequate for these mentioned above. We observed evaluating these factors each with MSFC would be a more effective method. Besides we observed the improvement rate of these functional impairments with 10 day of IVMP are more visible after the first month's evaluation.

The most significant correlation with EDSS was T25WT as expected. We observed MSFC was more sensitive and superior to EDSS. These results were similar to other studies.

We observed the daily activities were improving faster in the early stages with Barthel Index. Furthermore there was leucocytosis in CBC just after IVMP treatment. We observed CBC turned back to normal limits within one month.

The side effects of high dose IVMP for ten days in our study were no different than conventional corticosteroid side effects such as headache, fatigue, dizziness, gastric pain and weight gaining. Most of the side effects disappeared after one month. Fatigue was persistent in most of the patients up to six months.

## KAYNAKLAR

1. Rizzo JF, Lessel S.; Risk of developing multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis, A long term prospective study, *Neurology* 1988;185-190
2. Cognitive problems in multiple sclerosis; *MS Management* Vol: 3, No:2 page 6-9; November-1996
3. Dawn W. Langdon; Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. What are measuring and why does it matter ? *Frontiers in Multiple sclerosis, Clinical Research and Therapy.*
4. Kurtzke JF. The disability status scale for multiple sclerosis: Apologie pro DSS sua. *Neurology* 1989;39:291-302.
5. Cutter GR, Baier ML, Rudick RA, et al. Development of a multiple sclerosis functional composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 1999;122:871-82.
6. Fischer JS, Ruddle RA, Cutter GR, Reingold SC, for the National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure: an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler* 1999;5: 244-50.
7. Ozakbas S, Cagiran I, Ormeci B, Idiman E. Correlations between multiple sclerosis functional composite, expanded disability status scale and health-related quality of life during and after treatment of relapses in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2004;218:3-7.
8. Cohen JA, Fischer JS, Bolibrush BA, et al. intrarater and interrater reliability of the MS functional composite outcome measure *Neurology* 2000; 54: 802-806.
9. Miller DM, Ruddle RA, Cutter G, et al. Clinical significance of Multiple Sclerosis Functional Composite: relationship to patient-reported quality of life. *Arch Neurol* 2000;57: 1319-1324.

10. Rudick R, Antel J, Confavreux C, et al. Clinical outcomes assessment in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;40:467-79.
11. Hobart J, Kalkers N, Barkhof F, Uitdehaag B, Polman C, Thompson A. Outcome measures for multiple sclerosis clinical trials: relative measurement precision of the Expanded Disability Status Scale and Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler* 2004;10:41-46.
12. Kayaalp Oğuz S. Kortikosteroidler, Kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş Kitabevi. 11. Baskı 2005; 1079-1107
13. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: A critical review. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 160: 16-25
14. Defer GL, Barre J, Ledudal P, Tillement JP, Degos JD. Methylprednisolone infusion during acute exacerbation of MS: plasma and CSF concentrations. *Eur Neurol* 1995; 35: 143-148
15. Antal EJ, Wright CE, Gillespie WR, Albert KS. Influence of route of administration on the pharmacokinetics of methylprednisolone. *J Pharmacokinet Biopharm* 1983;11: 561-576
16. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesan J. Double-blind, randomized, placebo controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998;51: 529-534
17. Gold R., Buttgereit F, Toyka VK. Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. *Journal of Neuroimmunol* 2001; 117: 1-8

18. Anderson DE, Sharpe AH, Hafler DA. The B7-CD28/CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmune disease of the central nervous system. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 677-683
19. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005;11:425-432
20. Burnham JA, Wright RR, Dreisbach J, Murray RS. The effect of high-dose steroids on MRI gadolinium enhancement in acute demyelinating lesions. *Neurology* 1991;41:1349-1354
21. Miler DH, Thompson AJ, Morrissey SP, MacManus DG, Moore SG, Kendall BE et al. High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanism of therapeutic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:450-453
22. Gelati M, Corsini E, De Rossi M, Masini L, Bernardi G, Massa G et al. Methylprednisolone acts on peripheral blood mononuclear cells and endothelium in inhibiting migration phenomena in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 774-780
23. Chen TC, Mackic JB, McComb JG, Giannotta SL, Weiss MH, Zlokovic BV. Cellular uptake and transport of methylprednisolone at the blood- brain barrier. *Neurosurgery* 1996; 38: 348-54
24. Conlon P, Oksenberg JR, Zhang J, Steinman L. The immunobiology of multiple sclerosis: an autoimmune disease of the central nervous system. *Neurobiol Dis* 1999; 11: 677-683
25. Pitzalis C, Sharrac B, Gray IA, Lee A, Hughes RA. Comparison of the effects of oral versus intravenous methylprednisolone regimens on peripheral blood T Lymphocyte adhesion molecule expression, T cell subsets distribution and TNF alpha concentrations in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1997; 74: 62-68

26. Elovaara I, Lalla M, Spare E, lehtimaki T, Dastidar P. Methylprednisolone reduces adhesion molecules in blood and cerebrospinal fluid in patients with MS. *Neurology* 1998; 51: 1703-1708
27. Dufour A, Corsini E, Gelati M, Ciusani E, Zaffaroni M, Giombini S et al. Modulation of ICAM-1, VCAM-1 and HLA-DR by cytokines and steroids on HUVECs and human brain endothelial cells. *J Neurol Sci* 1998; 157: 117-121
28. Gelati M, Corsini E, Dufour A, Massa G, Giombini S, Solero CL, et al. High-dose methylprednisolone reduces cytokine induced adhesion molecules on human brain endothelium. *Can L Neurol Sci* 2000; 27: 241-244
29. Conlon P, Oksenberg JR, Zhang J, Steinman L. The immunobiology of multiple sclerosis: an autoimmune disease of the central nervous system. *Neurobiol Dis* 1999; 11: 677-683
30. Gijbels K, Masure S, Carton H, Opdenakker G. Gelatinase in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other inflammatory neurological disorders. *J Neuroimmunol* 1992; 41: 29-34
31. Xu J, Kim GM, Ahmed SH, Xu J, Yan P, Xu XM et al. Glucocorticoid receptor mediated suppression of activator protein-1 activation and matrix metalloproteinase expression after spinal cord injury. *J Neurosci* 2001; 21: 92-97
32. Ozenci V, Pashenkov M, Kouwenhoven M, Rinaldi L, Soderstrom M, Link H. IL-12/IL-12R system in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2001; 114: 242-252
33. Vanderheyde N, Verhasselt V, Goldman M, Willems F. Inhibition of human dendritic cell function by methylprednisolone. *Transplantation* 1999; 67: 1342-1347
34. Kodama M, Takahashi HK, Iwagaki H, Itoh H, Morichika T, Yoshida A et al. Effect of steroids on lipopolysaccharide/interleukin 2-induced interleukin 18 production in peripheral blood mononuclear cells. *J Int Med Res* 2002; 30: 144-160

35. Leussink VI, Jung S, Merschdorf U, Toyka KV, Gold R. High-dose methylprednisolone therapy in multiple sclerosis induces apoptosis in peripheral blood leukocytes. *Arch Neurol* 2001; 58: 91-97
36. Gayo A, Mozo L, Suarez A, Tunon A, Lahoz C, Gutierrez C. Glucocorticoids increase IL-10 expression in multiple sclerosis patients with acute relapse. *J Neuroimmunol* 1998; 85: 122-130
37. So EY, Kim SH, Park HH, Cho BS, Lee CE. Corticosteroid inhibits IL-4 signaling through down-regulation of IL-4 receptor and STAT6 activity. *FEBS Lett* 2002; 518: 53-59
38. Crockard AD, Treacy MT, Droogan AG, McNeil TA, Hawkins SA. Transient immunomodulation of intravenous methylprednisolone treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 1995; 1: 20-24
39. Yagi Y, Takahashi M, Nakamura Y. Cytokine-secreting cells in relapsing multiple sclerosis patients treated with high-dose intravenous methylprednisolone. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37: 375-379
40. Martinez-Caceres EM, Barrau MA, Brieva L, Espejo C, Barbera Ni Montalban X. Treatment with methylprednisolone in relapses of multiple sclerosis patients: immunological evidence of immediate and short-term but not long-lasting effects. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 165-171
41. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005;11:425-432
42. Gelati M, Lamperti E, Dufour A, Corsini E, Venegoni E, Milanese C et al. IL-10 production in multiple sclerosis patients, SLE and healthy controls: preliminary findings. *Ital J Neurol Sci* 1997; 18: 191-194

43. Stevens C, Lempert N, Freed BM. The effects of immunosuppressive agents on in vitro production of human immunoglobulins. *Transplantation* 1991; 51: 1240-1244
44. Andrews T, Zhang P, Bhat NR. TNF alpha potentiates IFN-gamma induced cell death in oligodendrocyte progenitors. *J Neurosci Res* 1998; 54: 574-583
45. Andersson PB, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: A critical review. *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 160: 16-25
46. Franciotta D, Bergamaschi R, Martino G, Zardini E, Desina G, Cosi V. Tumor necrosis factor alpha and its soluble receptors in plasma and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients treated with methylprednisolone. *Eur Cytokine Netw* 1999; 10: 431-436
47. Anderson DE, Sharpe AH, Hafler DA. The B7-CD28/CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmune disease of the central nervous system. *Curr Opin Immunol* 1999; 11: 677-683
48. Sellebjerg F, Giovannoni G, Hand A, Madsen HO, Jensen CV, Garred P. Cerebrospinal fluid levels of nitric oxide metabolites predict response to methylprednisolone treatment in multiple sclerosis and optic neuritis. *J Neuroimmunol* 2002; 125: 198-203
49. Xu J, Fan G, Chen S, Wu Y, Xu XM, Hsu CY. Methylprednisolone inhibition of TNF-alpha expression and NF-kB activation after spinal cord injury in rats. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 59: 135-142
50. Becher B, D'Souza SD, Troutt AB, Antel JP. Fas expression on human fetal astrocytes without susceptibility to fas mediated cytotoxicity. *Neuroscience* 1998; 84: 627-634
51. Comi C, Leone M, Bonisconi S, DeFranco S, Bottarel F, Mezzatesta C et al. Defective T-cell fas function in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 55: 921-927

52. D'Souza SD, Bonetti B, Balasingam V, Cashman NR, Barker PA, Troutt AB et al. Multiple sclerosis: Fas signaling in oligodendrocyte cell death. *J Exp Med* 1996; 184: 2361-2370
53. Pouly S, Antel JP. Multiple sclerosis and central nervous system demyelination. *J Autoimmun* 1999; 13: 297-306
54. Zipp F, Wendling U, Beyer M, Grieger U, Waiczies S, Wagenknecht B et al. Dual effect of glucocorticoids on apoptosis of human autoreactive and foreign antigen-specific T-cells. *J Neuroimmunol* 2000; 110: 214-222
55. Delis DC, Butters N, Cairns P: Wechsler Memory Scale Revised and California Verbal Learning Test: Convergence and Divergence. *Clin. Neuropsychologist* 1998, 2 (2): 188-196
56. A. M. Pascual, Boscá, F. Coret, M. Escutia, A. Bernat and B.Casanova, Evaluation of response of multiple sclerosis (MS) relapse to oral high-dose methylprednisolone: usefulness of MS functional composite and Expanded Disability Status Scale:*Eur J Neurol* 2008 Mar;15(3):284-8.
57. Patzold T, Schwengelbeck M, Ossege LM, Malin JP, Sindern E. Changes of the MS functional composite and EDSS during and after treatment of relapses with methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2002 Mar;105(3):164-8.
58. Alam SM, Kyriakides T, Lawden M, Newman PK. Methylprednisolone in multiple sclerosis: a comparison of oral with intravenous therapy at equivalent high dose. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1993; 56: 1219–1220. [Links](#)
59. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen HS, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998; 51: 529–534. [Links](#)

60. Cutter, G. R., Baier, M. S., Rudick, R. A., Cookfair, D. L., Fischer, J. S., Petkau, J., Syndulko, K., Weinshenker, B. G., Antel, J. P., Confavreux, C., Ellison, G. W., Lublin, F., Miller, A. E., Rao, S. M., Reingold, S., Thompson, A., & Willoughby, E. (1999) Development of a Multiple Sclerosis Functional Composite as a clinical trial outcome measure. *Brain* 122, 101–112.
61. Rudick, R. A., Antel, J., Confavreux, C., Cutter, G., Ellison, G., Fischer, J., Lublin, F., Miller, A., Petkau, J., Rao, S., et al. (1997). Recommendations from the national multiple sclerosis society clinical outcomes assessment task force. *Annals of Neurology*, 42, 379–382.
62. McDonald WI, Barners D, The ocular Manifestations of Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Pschy*, 1992,55,747-752
63. Miller DH, Thompson AJ, Morissey SP, Mac Manus DD , Mose SG. High dose Steroid in Acute Relapse of Multiple Sclerosis *J Neurol Neurosurg Pschy*, 1992,55,450-453
64. Newman PK, Saunders M, Tilley PHB: Methylprednisolone Therapy in Multiple Sclerosis *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1983, 46:941-942
65. Rose AS, Kuzma JW, Kurtzke JF, Cooperative Study in the Evaluation of Therapy in Multiple Sclerosis, *Neurology*, 1970, 20:1-159
66. Whitham RH, Bourdette DN. Treatment of Multiple Sclerosis With High Dose Methylprednisolone pulse Therapy. *Neurology*, 1989, 39:357-350
67. Buckley C, Kennard C, Swash M; Treatment of Acute Exacerbations of Multiple Sclerosis with Intravenous Methylprednisolone pulse *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1982, 45:179-181
68. Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG, Intravenous Methylprednisolone of Multiple Sclerosis in Relapse *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985, 48: 157-159

69. Durelli L, Cocito D, Riccio A. , Intravenous Methylprednisolone in Treatment of Multiple Sclerosis *Neurology* 1986, 36:238-243
70. Frequin ST, lamers, KL, Barchhof F, Follow up, Study of Multiple Sclerosis Patients Treats With High –Dose Intravenous Methylprednisolone *Acta Neurol Scand* 1994, 90:105-110
71. Goas JY, Marion JL, Missoum A, High Dose Intravenous Methylprednisolone in acute exacerbations in Multiple Sclerosis *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1982, 45:179-181
72. Milligan NM, Newcombe R, Connopston DAS; A Double Blind Controlled Trial of High Dose Intravenous Methylprednisolone in patients with Multiple Sclerosis *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987, 50:511-516
73. Thompson AJ , Kennard C, Swash, M; Relative Efficacy of Intravenous Methylprednisolone and ACTH the Treatment of Acute Relapse in Multiple Sclerosis *Neurology*, 1989, 39: 969, 971
74. Dowling PC, Bosch VV, Cook SD, Possible Beneficial Effect of High Dose Intravenous Steroid Therapy in Acute Demyelinating Disease and Transverse Myelitis. *Neurology* 1980, 30;2: 33-36
75. Griffiths TD, Newman PK. Steroids in multiple sclerosis. *J Clin Pharm Ther* 1994; 19:219–22
76. Montalban X. *Do steroids have a long-term benefit?* **In:** Thompson AJ, Polman C, Hohlfeld R., eds *Multiple sclerosis: clinical challenges and controversies*. London: Martin Dunitz, 1997:155–68.
77. Oliveri RL, 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 high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1833-6.

78. Barkhof F, Hommes OR, Scheltens P, Valk J Quantitative MRI changes in gadolinium-DTPA enhancement after high-dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis *Neurology*. 1991 Aug;41(8):1219-22
79. B. Fierro , G. Salemi , F. Brighina , D. Buffa , S. Conte , V. La Bua , A. Piazza & G. Savettieri A transcranial magnetic stimulation study evaluating methylprednisolone treatment in multiple sclerosis, *Acta Neurol Scand*, 2002 Mar; 105(3):152-7.
80. L.M. Metz, FRCPC; D Sabuda, BSP; R.J. Hilsden, MD, FRCPC; R. Enns, MD, FRCPC; and J.B. Meddings, MD, FRCPC. Gastric tolerance of high-dose pulse oral prednisone in multiple sclerosis. 1999 by the American Academy of Neurology Dec;53: 2093-2096.
81. Godeau B, Zini JM, Schaeffer A, Bierling P. High-dose methylprednisolone is an alternative treatment for adults with autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to intravenous immunoglobulins and oral corticosteroids *Am J Hematol*. 1995 Apr;48(4):282-4.
82. Dujovne CA, Azarnoff DL: Clinical complications of corticosteroid therapy: A selected review. In Azarnoff DL (ed). *Steroid therapy*. WB Saunders Com Philadelphia, pp: 27-41, 1975
83. Picton T: Complications of steroid and ACTH therapy. In Thomas P (ed). *Guide to steroid therapy*. Lloyd-Luke Ltd, England. pp: 47-61, 1968. 89. Dujovne CA, Azarnoff DL: Clinical complications of corticosteroid therapy: A selected review. In Azarnoff DL (ed). *Steroid therapy*. WB Saunders Com Philadelphia, pp: 27-41, 1975.
84. Sellebjerg F, Jensen CV, Larsson HB, Frederiksen JL Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging predicts response to methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1833-6
85. Özsoylu Ş: High dose intravenous methylprednisolone (HIVMP) in haematologic disorders. *Hematol Rev* 4: 197-207, 1990.

86. Tornatore KM, Bioceovich DM, Reed K, et al: Methylprednisolone pharmacokinetics, cortisol response, and adverse effects in black and white renal transplant recipients. *Transplantation* 15: 729-736, 1995.
87. Tuncer AM, Yetgin S, Gürgey A, et al. Comparison of high and conventional doses of steroids during induction in children with ALL. XIII<sup>th</sup> Meeting of the international society of haematology (European & African division) 3-8 Sep 1995, İstanbul, Türkiye. Abs No: 418.

## **EKLER**

### **GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ (EDSS)**

#### **Fonksiyonel sistemler**

##### **Piramidal fonksiyonlar**

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Minimal özürlülük
3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi veya şiddetli monoparezi
4. Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede kuadriparezi veya monopleji
5. Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi
6. Kuadripleji
9. Bilinmeyen

##### **Serebellar Fonksiyonlar**

0. Normal
1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler
2. Hafif ataksi
3. Orta derecede gövde ya da ekstremitate ataksisi
4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi
5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri yapmada yetersizlik
9. Bilinmeyen

##### **Beyinsapı Fonksiyonları**

0. Normal
1. Yalnızca bulgular

2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürllükler
3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraoküler güç kaybı ya da diğer kranial sinirlerde orta derecede yetersizliği
4. Belirgin dizatri ya da belirgin diğer özürllükler
5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı
9. Bilinmeyen

### **Duyusal Fonksiyonlar**

0. Normal
1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da şekil çizmede azalma
2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru.
3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da üç-dört ekstremitede hafif derecede dokunma ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk.
4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı.
5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.
6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı
9. Bilinmeyen

### **Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları**

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi, idrar yapamama
2. Orta derecede idrar duraklaması idrara sıkışma, barsak ve mesanede retansiyon ya da nadir idrar kaçıрма
3. Sık idrar kaçıрма
4. Neredeyse devamlı olarak kateterizasyon gereği
5. Mesane işlevlerinin kaybı
6. Barsak ve mesane işlevlerinin kaybı
9. Bilinmeyen

### **Görsel (optik) Fonksiyonlar**

0. Normal
1. Düzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom
2. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında
3. Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası
4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında; üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/200 den az: dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözde en fazla görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
9. Bilinmeyen

### **Serebral (mental) Fonksiyonlar**

0. Normal

1. Sadece duygulanımda değişiklik(EDSS skorunu etkilemez)

2. Zihinsel aktivitede hafif azalma

3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma

4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)

5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu

9. Bilinmeyen

**Diğer:**

1. Yok

2. MS'e bağlanabilen diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri

9. Bilinmeyen

## EDSS Ölçeği

0	Normal nörolojik inceleme ( fonksiyonel sistemlerin tümü sıfır puan)
1.0	Özürlülük yok, bir fonksiyonel sistemde minimal bulgu
1.5	Özürlülük yok, birden fazla fonksiyonel sistemde minimal bulgu
2.0	Bir fonksiyonel sistemde minimal özürlülük
2.5	İki fonksiyonel sistemde minimal özürlülük
3.0	Bir fonksiyonel sistemde orta derecede özürlülük ya da üç veya dört fonksiyonel sistemde hafif özürlülük, tam ambulatuar hasta
3.5	Tam ambulatuar hasta, ancak bir fonksiyonel sistemde orta derecede özürlülük ve bir ya da iki fonksiyonel sistemde 2 puan veya iki fonksiyonel sistemde 3 puan veya beş fonksiyonel sistemde 2 puan (diğerleri 0 veya 1 puan)
4.0	Yardımsız tam ambulatuar hasta, bir fonksiyonel sistemde 4 puan özürlülük olmasına karşın (diğerleri 0 ya da 1) günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde düşük puanların birleşimi, yardımsız ya da dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir
4.5	Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlılıklar olabilir veya minimal yardıma gereksinim duyabilir, genellikle bir fonksiyonel sistemde 4 puanlık ağır özürlülük (diğerler 0 veya 1) ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde düşük puanların birleşimi, yardımsız veya dinlenmeden 300 metre yürüyebilir
5.0	Günlük aktivitelerini (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi) tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağır özürlülük, yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri, bir fonksiyonel sistemde tek başına 5 puan (diğerleri 0 veya 1) ya da daha düşük puanların 4. basamaktakini aşan birleşimleri
5.5	Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir, özürlülük günlük aktivitelerini engelleyecek kadar ağırdır, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri bir fonksiyonel sistemde tek başına 5 puan (diğerleri 0 veya 1) ya da daha düşük puanların 4. basamaktakini aşan birleşimleri
6.0	Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek ( koltuk değneği, baston vb.) gerekir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri ikiden çok fonksiyonel sistemde 3 veya daha fazla puanlık bozukluğun birleşimi

6.5	Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için iki taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. Fonksiyonel sistem eşdeğerleri, ikiden çok fonksiyonel sistemde 3 veya daha fazla puanlık bozukluğun birleşimi
7.0	Yardımla bile 5 metreden fazla yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirebilir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir, günde yaklaşık 12 saat veya daha fazla süreyi tekerlekli sandalyede geçirir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri bir fonksiyonel sistemde 4 puan ya da daha fazla, çok ender olarak yalnız piramidal sistem 5 puan
7.5	Bir kaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir, tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirebilir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremez, motorlu tekerlekli sandalye gerekebilir, genel olarak fonksiyonel sistem eşdeğerleri 4 puan bozukluk içeren birden fazla fonksiyonel sistem
8.0	Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalye ambule olabilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir, bir çok işini kendisi görebilir, fonksiyonel sistem eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü puanlar içerir
8.5	Günün çoğunda yatağa bağımlıdır, kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili kullanabilir, bazı işlerini kendisi görebilir, fonksiyonel sistem eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü puanlar içerir
9.0	Ümitsizce yatağa bağlı hasta, iletişim kurabilir, yiyebilir, fonksiyonel sistem eşdeğerleri çoğu 4 puan ve üstü olan bileşimler
9.5	Tümüyle ümitsiz, yatağa bağlı hasta, etkin iletişim kuramaz ya da yutma- yeme bozulmuştur, fonksiyonel sistem eşdeğerleri neredeyse tümü 4 puan ve üstünün bileşimleri
10.0	MS'e bağlı solunum yetmezliği, koma veya durdurulamayan epileptik nöbetler sonucu ölüm

## MODİFİYE BARTHEL İNDEKSİ:

Aktivite

### BESLENME

0= Bağımlı

5= Yardımla (Örneğin eti kesmek, tereyağını sürmek için yardım)

10= Bağımsız

### BANYO YAPABİLMEK, YIKANMAK

0= Bağımlı

5= Bağımsız

### KİŞİSEL HİYJEN

0= Bağımlı

5= Bağımsız (yüz yıkama, saç tarama, traş, diş fırçalama vb.)

### GİYİNMEK

0= Bağımlı

5= Yardımla (ayakkabı bağını bağlamak, kemerini takabilmek, fermuarını çekmek v.b.)

10= Bağımsız

### DIŞKI KONTROLÜ

0= İnkontinans

5= Yardımla Arada sırada inkontinans (<1/hafta)

10= İnkontinans yok

### İDRAR KONTROLÜ

0= İnkontin

5= Arada sırada inkontinans (<1/gün)

10= İnkontinans yok

### TUVALET İHTİYACINI GİDERME

0= Bağımlı

5= Yardıma ihtiyaç var

10= Tüm ihtiyaçlarını eksiksiz kendisi görebiliyor

#### TEKERLEKLİ SANDALYEDEN YATAĞA TRANSFER

0= Bağımlı

5= Yatakta oturabilir ancak transfer için max yardım

10= Minimum yardım veya süpervizyon

15= Transferleri tek başına yapıyor, tekerlekli sandalye frenini kullanıyor, ayaklarını

kullanabiliyor

#### DÜZ YÜZEYDE YÜRÜMEK

0= İmmobil

5= Yürüyemiyor ancak tekerlekli sandalye ile kendi başına 40-50 metre gidebilir

10= Düz yüzeyde başkasının yardımıyla 40-50 metre yürüyebilir

15= Yardım almadan düz yüzeyde 40-50 metre yürüyebiliyor, tekerlekli yürüteç dışında

başka yardım araç kullanabilir

#### MERDİVEN İNMEK/ÇIKMAK

0= Bağımlı

5= Yardıma veya süpervizyona ihtiyacı var

10= İnip çıkabilir, yardımcı araç kullanabilir

