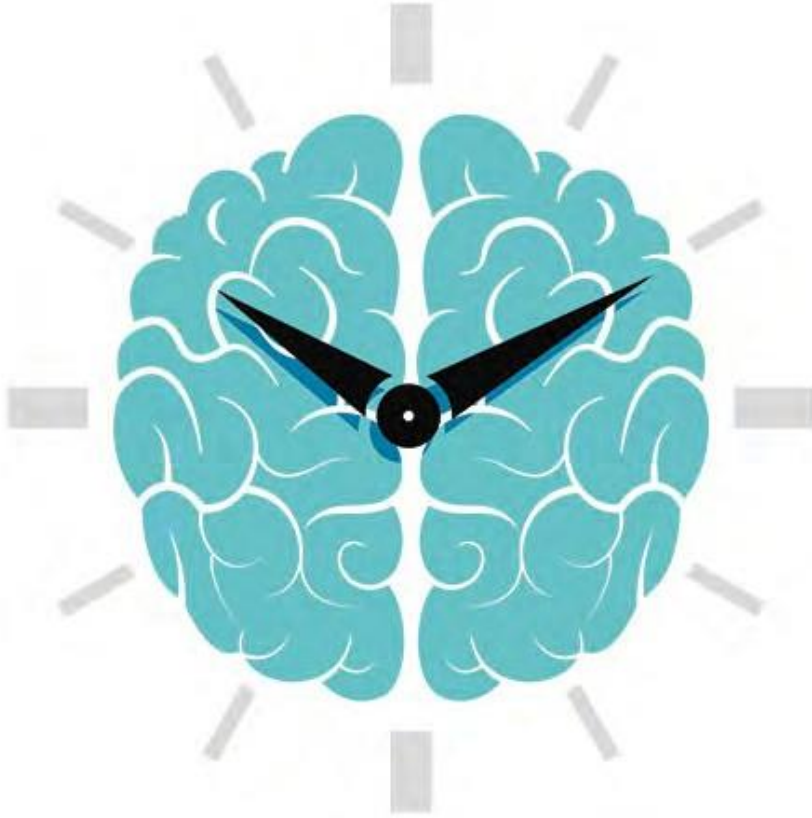


MULTİPL SKLEROZDA AĞRI



Dr. Meral Seferoğlu & Dr. Abdülkadir Tunç
& Öğr. Gör. Sema Gül



Ağrı Tanımı ve Multipl Sklerozda Görölen Ağrı Tipleri

Ağrı, gerçek veya olası doku hasarı ile ilişkili hoş olmayan duyuşal bir deneyim olarak tanımlanmaktadır. Ağrı hasta tarafından hissedilen ve yine hasta tarafından tanımlanan bir yakınma olduğu için sübjektif bir yakınma olarak kabul edilmektedir. Multipl sklerozda(MS) ağrı duyuşal belirtilerin bir parçası olarak kabul görmektedir. Ağrı rahatsız edici, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve günlük yaşamda engellilik oluşturan belirtilerden biri olduğu için tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Son yıllarda MS ve ağrı ile ilgili konulara daha yoğun bir ilgi ve tedavisi konusunda araştırmalarda artış söz konusudur.

Multipl skleroz hastalarının %50-86'sında hastalığın herhangi bir döneminde ağrı yakınması olmaktadır ve %10 oranında hastalığın ilk belirtisi olarak görölebilmektedir. Ağrı genel olarak sinir sisteminin etkilenen kısmı ile ilişkilendirilmektedir. Ancak MS hastalık süresi ve MS tipleri ile ilişkisi net değildir. Yapılan çalışmalarda ileri yaş, uzun hastalık süresinin ve yüksek dizabilite skorlarının artan ağrı yakınması ile ilişkili olduğu düşünölmektedir. Multipl skleroda görölen ağrı tiplerinin incelendiği çalışmalarda en sık görölen ağrı %43 ile baş ağrısı sonra sırasıyla %26 nöropatik ağrı, %20 sırt ağrısı, %15-20 spastisite ve beraberinde ağrı, %16 Lhermitte belirtisi ve %3.8 trigeminal nevrалji ağrısı olarak bildirilmiştir.

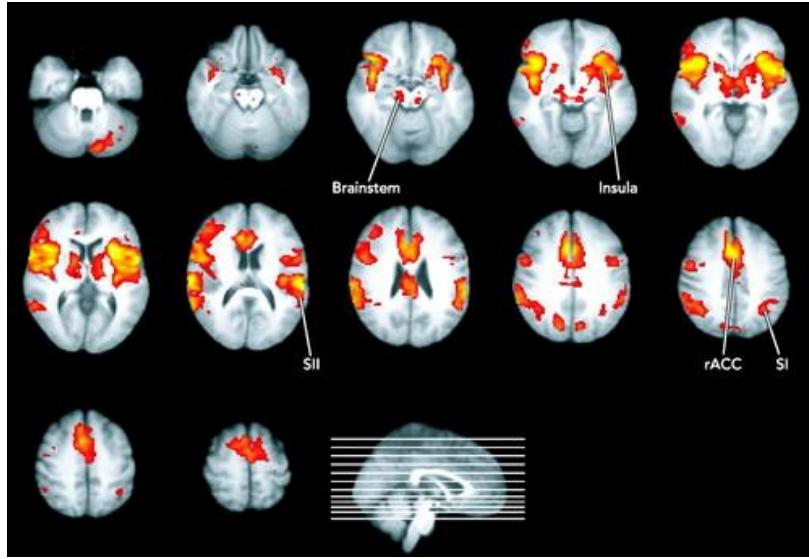
Ağrı lezyon yerine, etyolojisine, süresine, başlangıç şekline göre sınıflandırılabilir. Ani olarak ortaya çıkan kısa süreli ağrılar; trigeminal nevrалji, glossofarengeal nevrалji, Lhermitte belirtisi, spazm ağrısı olarak sıralanabilir. Nöropatik ağrı, bel ağrısı, dizestetik ekstremitte ağrısı, kompleks bölgesel ağrılar daha uzun süreli kronik ağrılar arasındadır.

Lezyon yerleşim bölgelerine göre ağrı sınıflaması tablo 1 'de gösterilmiştir;

Sinir Giriş Bölgesinde Demyelinizan Lezyonlar	Trigeminal Nevralji Glossofaringeal Spinal kökler-Psöдорadiküler sendrom
Duyusal Yollarda Demyelinizasyon	Kronik Parestezi Lhermitte Disestezi Ağrı Sendromları (omurilik lezyonlarını içerir)
MS'in İkincil Komplikasyonları	Optik Nörit (göz ağrısı) Kısmi Miyelit Şiddetli spastisite Kas-iskelet sistemi – engelliliğe bağlı

Ağrı yakınması olan multipl skleroz hastalarında yapılan görüntüleme çalışmalarında esas olarak periventriküler beyaz cevherde, üçte birinde lateral veya medial talamusta ve çoğunda servikal veya torasik omurga lezyonları saptanmıştır. Tonik spazm hastalarının iç kapsül arka bacak seviyesinde veya serebral pedinkülde lezyonlara sahip olduğu gösterilmiştir. Lhermitte fenomeni olan hastaların servikal omurilikte lezyonları olduğu bulunmuştur. Ağrı sendromu MS için atipik ise veya ağrı sendromunun alternatif etiyojisini dışlamak için kontrol edilmesi zorsa daha ileri değerlendirme gereklidir. Omurilik lezyonları olan muhtemelen talamusa afferent trafiğin değişmesi nedeniyle nöropatik ağrıya sahip olma olasılıkları daha yüksek olabilmektedir. Bu bölgelerde lezyon olmayan olgularda MR görüntülemelerinde gösterilemeyen lezyonların da yaygın olabileceği ve ağrı yollarına etki edebileceği akılda tutulmalıdır. Trigeminal nevralsi(TN) vakalarının %15'inde rutin beyin görüntüleme TN'nin nedenini belirleyebilmektedir. MS hastalarında trigeminal sinir kökü giriş bölgesinde lezyonlar olabileceği gibi, trigeminal kökün intramedüller kısmında pons lezyonları da TN'ye neden olabilmektedir.

Şekil 1: Ağrı yakınması olan hastalarda lezyon araştırması

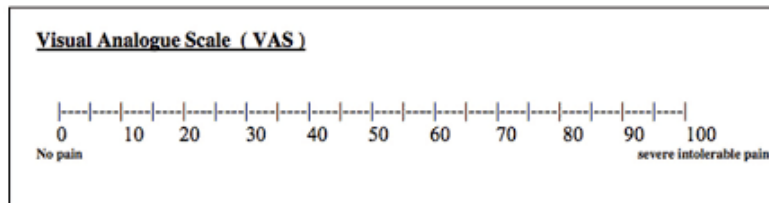


Multipl sklerozda ağrıyı nasıl değerlendiriyoruz?

Ağrı kişi tarafından algılanan ve aktarılan subjektif bir yakınma olduğu için ağrının objektif olarak ölçülmesini ve değerlendirilmesini sağlayacak yöntemler kısıtlıdır. Ağrı değerlendirilmesinde daha çok hasta söylemine dayalı derecelendirme ve anket ölçekleri kullanılmaktadır. Ani ve keskin ağrıların değerlendirilmesinde tek boyutlu ölçekler kullanılırken, kronik , karmaşık ağrılar çok boyutlu ölçekler ile değerlendirilmektedir. Tek boyutlu ölçekler; görsel analog skala(VAS), sayısal derecelendirme ölçeği(NRS) ve ağrı şiddet derecelerini tanımlamak için sözel katagori ölçekleri kullanılmaktadır.

Görsel analog skala(VAS): Hastadan 'ağrı yok' ile 'olabildiğince kötü ağrı' veya 'en kötü ağrı' arasında bir puan vermesinin istendiği nicel ve tek boyutlu bir skaladır(Şekil 3).

Sayısal



derecelendirme ölçeği(NRS): Hastanın ağrıyı kendi kendine bildirmesi için 0 (hiç ağrı yok) ile 10 (hayal edilebilecek en kötü ağrı) arasında oluşan 11 puanlık bir ölçektir.

Sözel kategori ölçeği(VCS): Acı yok'dan, en şiddetli ağrıyı belirtmek için kullanılan herhangi bir kelime veya ifade 0'da mutlu bir yüz, hayal edilebilecek en kötü acıya ise üzgün yüz ile gösterilmiştir.

Şekil 4: Ağrı şiddet ölçekleri



Çok boyutlu ağrı ölçekleri ise ağrı ölçmek ve değerlendirmek için geliştirilmiş anketlerden oluşmaktadır. McGill Melzack Ağrı Soru Formu, Kısa Ağrı Envanteri, Derecelendirilmiş Kronik Ağrı Ölçeği, Nöropatik Ağrı Skalası, 4 Soru Nöropatik Ağrı Anketi, PainDETECT Ağrı Anketi bu anketlerden bazılarıdır.

Yazımızın bundan sonraki bölümünde MS’te sıklıkla görülen ağrı tiplerini ele alacağız.

1. Multipl Sklerozda Başağrısı

Multipl sklerozda başağrısı özellikle de migren normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Multipl skleroz hastalığına özgü bir başağrısı tipi tanımlanmamıştır. Bazı MS hastaları şiddetli bir baş ağrısı nedeniyle çekilen MR görüntülemeleriyle MS tanısı almaktadırlar. Bu çoğu zaman MS’ten bağımsız olarak ortaya MS’e eşlik eden ek bir hastalık olarak ortaya çıkmaktadır. Atak döneminde başağrısı görülebilir ancak tek başına ortaya çıkan başağrısı MS atak belirtisi olarak kabul edilmemektedir. Bazen tedavi yeni başladığında ya da tedavi değişikliklerinde tedavinin ilk birkaç ayında başağrısı görülme sıklığı artmaktadır.

Migren her yaşta görülebilir ancak en sık 25-35 yaş aralığında ve kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir. Bu yaş aralığı ve cinsiyet farklılığı MS için de benzer yaş ve cinsiyet aralığındadır. Multipl skleroz hastalarında migren ve tüm baş ağrısı tanısı alma olasılıkları topluma göre iki kat daha fazladır. Migren ve MS’i ortaya çıkaran nedenler birbirinden farklı olsa da ortak belirti ve bulgular bulunmaktadır. Görme kaybı, çift görme, bulanık görme, renkli görme, uyuşma, karıncalanma, güçsüzlük, denge kaybı, baş dönmesi MS’te sık görülen belirtiler arasında yer almaktadır. Migren baş ağrısında eşlik eden göz ağrısı, görme alanında parıltılar, görme bulanıklığı, ışık çakmaları, halsizlik, baş dönmesi MS atağı ile karışabilir. MS’e eşlik eden depresyon, anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik hastalığı olanlarda baş ağrısı sıklığını ve migren ataklarını arttırabilmektedir. Migren tanı ve tedavisi normal popülasyonda nasılsa MS hastalarında da benzer yaklaşımla yapılmaktadır.

İnsan hayatını
iyileştirmek için
bilimin mucizelerinin
peşindeyiz

Yenilikçi küresel bir ilaç şirketi olarak, imkansızı mümkün kılan sağlık çözümleri sağlıyor, tıp pratiklerini geliştiriyoruz. Çığır açacak tedaviler için her gün tutkuyla çalışıyoruz. Hastalar için en iyi çözümleri bulana kadar da asla yetinmeyeceğiz!

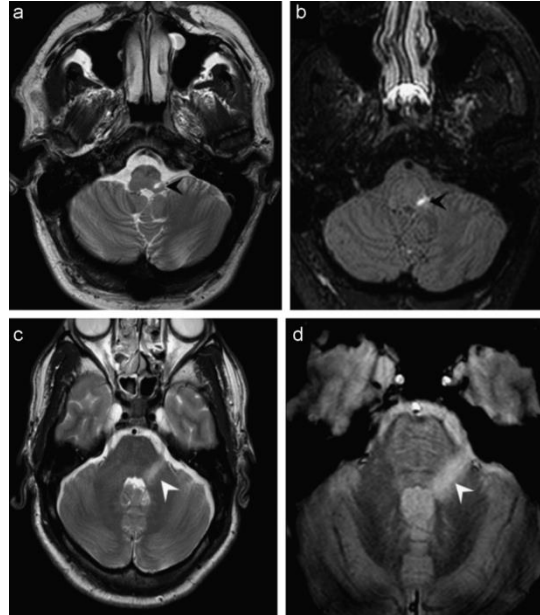
#WeNeverSettle

sanofi

MAI/TR-2200695

2. Trigeminal Nevralji

Trigeminal sinirin bir veya daha fazla dalının dağılımında ani, genellikle tek taraflı, şiddetli, saplanıcı, elektriklenme şeklinde tekrarlayan özellikteki epizodik ağrısı olarak tanımlanmaktadır. Trigeminal sinire yakın yerleşimde plaklar ya da vasküler bası ağrı nedeni olarak gösterilmektedir. Şekil 5'te TN'ye neden olan plak özellikleri gösterilmiştir. Ağrı saniyeler sürer, gün içinde birçok kez tekrarlayabilir, şiddetli bir ağrı olduğu için tedavi edilmezse yaşam kalitesini etkiler. Multipl skleroz hastalarında trigeminal nevroz görülme sıklığı 20 kat kadar daha fazladır. Trigeminal nevrozunun iki taraflı olma sıklığı %11-31 daha yaygındır. Trigeminal nevrozunun seyri değişkendir. Epizodlar haftalar veya aylar sürebilir, ardından haftalardan yıllara kadar ağrısız aralıklar görülebilir, ancak çoğu remisyon sadece birkaç ay sürer. Nüks yaygındır ve bazı hastalarda eşlik eden kalıcı yüz ağrısı vardır. Çoğu zaman, durum ağrı alevlenmelerinin şiddeti ve sıklığı bakımından artma ve azalma eğilimindedir.



Toplumdakine benzer şekilde tedavi edilmektedir. Karbamazepin veya okskarbazepin ile farmakolojik tedavi, klasik trigeminal nevraljide (TN) birinci basamak başlangıç tedavisidir. Karbamazepin, klasik TN için en iyi bilinen tedavidir ve etkili kanıtlanmıştır. Yan etkiler bir sorun olabilir, ancak özellikle düşük dozlar başlangıçta kademeli titrasyonla reçete edilirse, genellikle yönetilebilir.

Toplam 147 hastayla yapılan dört randomize, kontrollü çalışma, TN için karbamazepinin (günde 200 ila 1200 mg) etkinliğini belirlemiştir. Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) ve Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu (EFNS) tarafından 2008 yılında yayınlanan sistematik bir inceleme ve uygulama parametresi, bu çalışmalardaki tedavi yanıtının güvenilir olduğunu ve plasebo kullanan hastaların % 0- 40'a kıyasla karbamazepin hastalarının % 58-100'ünde tam veya tama yakın ağrı kontrolü elde edildiğini belirtmektedir.

Normal karbamazepin başlangıç dozu günde iki kez 100 ila 200 mg'dır. Yeterli analjezi elde edilene kadar tolere edildiği şekilde doz günde 200 mg'lık artışlarla kademeli olarak artırılabilir. Tipik toplam idame dozu, tabletler ve uzatılmış salımlı kapsüller için iki bölünmüş doz veya oral süspansiyon için dört bölünmüş doz halinde verilen günde 600 ila 800 mg'dır. TN için önerilen maksimum toplam doz günde 1200 mg'dır.

Karbamazepinin olumsuz etkileri arasında mide bulantısı, kusma, ishal, hiponatremi, döküntü, kaşıntı, uyuşukluk, baş dönmesi, bulanık veya çift görme, uyuşukluk ve baş ağrısı bulunur. Yavaş titrasyon bu etkileri en aza indirebilir. Karbamazepin kaynaklı lökopeni nadir değildir, ancak genellikle iyi huyludur. Karbamazepinin nadir fakat ciddi yan etkileri arasında agranülositoz, aplastik anemi, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, karaciğer yetmezliği, eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç reaksiyonu (DRESS), dermatit/raş, serum hastalığı, pankreatit, lupus sendromu ve hipogammaglobulinemi yer alır.

Karbamazepin ve okskarbazepin intoleransı olan veya kontrendikasyonları olan TN'li hastalar için lamotrijin, gabapentin veya baklofen ile tedavi önerilir. Birinci basamak karbamazepin monoterapisine yanıt vermeyen bazı hastalar gabapentin, lamotrijin, topiramet, baklofen veya tizanidin ile kombinasyon tedavisinden yararlanabilir. Bununla birlikte, monoterapiyi TN için kombinasyon tedavisi ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

Bazı kaynaklar, TN için alternatif ilaçlara yanıt verme olasılıklarının düşük olduğunu savunarak, karbamazepin veya okskarbazepin ile birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen tüm hastalar için erken cerrahi sevk önermektedir. 2008 AAN/EFNS uygulama kılavuzu, baklofen, lamotrijin ve pimozidin TN için muhtemelen etkili olduğu sonucuna varmıştır. Botulinum toksin enjeksiyonlarını destekleyecek zayıf kanıtlar mevcuttur. EAN kılavuzları, birinci basamak ajanlar etkisiz veya kötü tolere edildiğinde, lamotrijin, gabapentin, botulinum toksin tip A, pregabalin, baklofen ve fenitoinin monoterapi olarak veya birinci basamak tedavilerle kombinasyonlarını önermektedir. Ancak destekleyici kanıtların kalitesi oldukça düşüktür. Bu ilaçlar arasında Gabapentin'in muhtemelen etkili olduğu ve 16 randomize kontrollü çalışmanın (tümü Çince olarak yayınlanan) 2016 meta-analizinde karbamazepin ile karşılaştırıldığında daha az yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak, tüm çalışmalar metodolojik kalitenin düşük olduğu değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, gabapentin, birinci basamak ajanlara kıyasla daha iyi tolere edilebilirliği, göreceli ilaç etkileşimi eksikliği ve düşük hepatik veya renal toksisitesi riski nedeniyle iyi bir seçimdir.

Veriler sınırlı olmakla birlikte, Botulinum toksin enjeksiyonları TN'li hastalar için faydalı olabilir. 2016 yılında yapılan sistematik bir inceleme ve meta-analiz, TN için botulinum toksin A kullanımını değerlendiren toplam 178 hastayla dört küçük plasebo kontrollü randomize kontrollü çalışmayı incelemiştir.

Genel etki, başlangıçtan son noktaya ortalama ağrı skorunda >%50 azalma olan hastalar olarak tanımlanan yanıt verenlerin oranı için botulinum toksin A'yı

desteklemiştir (% 77'ye karşı plasebo için %26). Botulinum toksin A uygulanan hastalarda günlük paroksizm sıklığı da azalmıştır. Küçük hasta sayıları bu sonuçlara olan güveni sınırlamaktadır ve daha fazla çalışma gereklidir.

Kurtarma tedavisi - Sınırlı düşük kalitede veriler, intravenöz lidokain, fenitoin veya fosfenitoin infüzyonunun veya subkutan sumatriptan enjeksiyonlarının oral ilaçlar titre edilirken TN'li hastalar için analjezi sağlayabileceğini göstermektedir. Oral medikasyonlarla ağrıları hafifleyen hastalarda bu ilaçları kademeli olarak geri çekmeye yönelik periyodik girişimler önerilmektedir. Kademeli bir ilaç doz azaltımı girişiminde bulunmanın temel kriteri, ilaç üzerinde en az 6 ila 8 haftalık sürekli ağrısız bir aralıktır; bazı kaynaklar kesmeye çalışmadan önce en az 6 ay beklenmesini önermektedir. Doz azaltım planı ilaca ve doza göre değişir, ancak yavaş olmalıdır. Hasta, gelecekteki ağrı nüks olasılığının yüksek olduğunun ve ilacın yeniden başlatılmasını gerektireceğinin farkında olmalıdır.

Medikal tedaviye refrakter TN hastaları için, mikrovasküler dekompresyon, çeşitli rizotomi türleri veya gamma knife radyocerrahi kullanarak cerrahi tedavi seçeneklerini tartışmak mantıklıdır. Cerrahi kararı ve seçenekler arasından seçim, hasta tercihi, mevcut tekniklerin olumsuz etki profili ve merkezin uzmanlığı dahil olmak üzere bireysel koşullardan etkilenecektir.

Esas olarak tek merkezli vaka serileri olan gözlemsel veriler, MS ve TN'li bazı hastaların mikrovasküler dekompresyon, gamma knife radyocerrahi ve perkütan gangliyon lezyonlama dahil olmak üzere müdahalelerle en azından kısa vadeli iyileşme yaşayabildiğini göstermektedir.

Genel mortalite ve komplikasyon oranları düşük olmasına rağmen mikrovasküler dekompresyon invazivdir. Ablatif prosedürler daha az invazivdir, ancak nüks daha yaygın olabilir. Bununla birlikte, kontrollü çalışmalarda TN için çok az cerrahi tedavi çalışılmıştır ve kanıtların çoğu gözlemsel çalışmalardan gelmektedir.

Optik Nörit

Multipl skleroz hastalarında %20 oranında başlangıç belirtisi olarak görülen optik nöritte retroorbital olarak ortaya çıkan ve hareket ile kötüleşen ağrı yakınması görülebilmektedir. Genellikle inflamasyonun yaygın olduğu ilk birkaç gün içinde ortaya çıkmaktadır. Çoğu hastada kendi kendini sınırlayan bir durum olduğu için spesifik bir ağrı tedavisi gerekmemektedir. Atak tedavisi olarak verilen steroid tedavisi ile ağrının azaldığı bildirilmiştir.



VINTOR®
Fingolimod

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir.

MucizeSensin

MS Tedavisinde
Maksimum
Sinerji

PHARON
dimetil fumarat

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir.

SANOVEL İLAC SAN. ve TİC. A.Ş. İstinye Mahallesi Balabandere Caddesi
No:14 34460 Sarıyer / İstanbul Tel: (0212) 362 18 00 - Faks: (0212) 362 18 08

www.sanovel.com.tr

Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz.

Sanovel

3. Lhermitte Bulgusu

Lhermitte bulgusu: MS hastalarının %25-33'ünde meydana gelen, boynun fleksiyonu ile vücuda yayılan ani bir elektrik çarpması hissidir. Saniyeler sürer, bu belirtinin olduğu hastalarda sıklıkla üst servikal yerleşimde plaklar olduğu gösterilmiştir.

Lhermitte bulgusu genellikle tedavi olmadan spontan düzelir. Lhermitte atakları yeni bir inflamatuvar spinal lezyonunun bir sonucuysa, glukokortikoid tedavi ağrıyı azaltabilir veya ortadan kaldırabilir.

Akut spinal lezyonla ilgisi olmayanlar da dahil olmak üzere tekrarlayan Lhermitte atakları, gabapentin, pregabalin veya karbamazepin tedavisine yanıt verebilir. MS'li hastalarda yapılan küçük bir çalışma, sodyum kanal blokerleri lidokain ve mexiletine ile tedavinin ağrılı tonik spazmlar ve Lhermitte bulgusu gibi paroksizmal semptomların iyileşmesiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir.

4. 'MS hug' (Anakonda İşareti)

“ MS hug" ("Anakonda işareti" olarak da bilinir), torasik ve abdominal bölgelerde kavrama, sıkma, daralma veya basınç benzeri duyumlarla kendini gösteren disestetik bir olgudur. Bazı durumlarda solunum güçlüğü veya solunum ile ağrı birlikteliği vardır. Etiyoloji değişken olarak spinal tutulumundan kaynaklanan nöropatik ağrıya veya torasik ve abdominal spastisiteye atfedilir. Nöropatik ağrıya bağlı 'MS hug' için tedavi seçenekleri arasında amitriptilin, gabapentin, pregabalin veya non steroid antienflamatuvarlar (NSAID), nöropatik ağrı medikasyonları ve lokal anestezi içeren topikal bileşik kremler bulunur. Spastisiteden kaynaklanan 'MS hug' için tedavi seçenekleri baklofen, tizanidin ve gabapentini içerir.

15 yıllık klinik çalışma tecrübesi

323.700'den fazla hasta

1 milyona yakın hasta yılı

FINGYA®
(fingolimod)

MS ALANINDA
BUGÜN • YARIN • DAİMA

Geçmişin Gücüyle
Fingya ile ♥ Geleceğe

5. Nöropatik Ağrı

Somatosensoyriyel sistemi etkileyen bir lezyonunun doğrudan sonucu olarak ortaya çıkan yanma, karıncalanma, zonklama, elektrik çarpması, kaşıntı gibi birden fazla ekstremiteyi etkileyen, genellikle geceleri artan, aralıklı ya da sürekli olan ağrı yakınması olarak tanımlanmaktadır.

Kronik nöropatik ağrı, ilerleyici tip MS'de ve alt ekstremitelere daha sık görülmektedir. Bu ağrı sendromunun değerlendirilmesi ve tedavisine yönelik yaklaşımlar genel popülasyon ile benzerdir. Nöropatik ağrının optimal yönetimi doğru bir tanı ile başlar çünkü nöropatik ağrının birçok farklı türü mevcuttur. Klinisyenler hastanın tıbbi geçmişini, altta yatan durumları, komorbiditeleri, mevcut kullanmakta olduğu tedavileri ve hastanın nöropatik ağrıyı hafifleten veya şiddetlendiren özel durumlarını dikkate almalıdırlar. Nöropatik ağrı hastasının tedavisinde bütüncül ve hasta merkezli bir yaklaşım kullanılmalıdır. Tedavide temel amaç, fiziksel işlevi, uyku kalitesini, duygu durumunu ve dolaylı olarak yaşam kalitesini iyileştirmektir.

Nöropatik ağrının farmakolojik tedavisi için çok sayıda kılavuz arasında genel bir fikirbirliği vardır ve bunların tümü birinci basamaktan diğer tedavilere kademeli bir yaklaşım önermektedir. Birinci basamak yaklaşım, trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) ve gabapentinoidleri içerir. Lokalize nöropatik ağrı için, bazıları birinci basamak tedavi olarak lidokain yamasını önerir, ancak antikonvülsanların ve antidepresanların kanıta dayalı kılavuzlarla desteklendiği, lidokain yamalarının ise randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilerle desteklendiği unutulmamalıdır. Periferik duyarlılığı etkileyen farmakolojik tedavi kapsaisin, lokal anestezipler ve TCA'ları içerecektir. Santral duyarlılıkla ilişkili ağrı için farmakolojik tedavi $\alpha 2\delta$ ligandlarını (gabapentinoidler), TCA'lar, opioidler ve tramadolü içerecektir. Bazı durumlarda, SNRI'lar, TCA'lar, opioidler veya tramadol kullanarak desendan ağrı modülasyonunu hedeflemek etkilidir. Botulinum toksini sensoryel sinirlerden pro-inflamatuar mediatörleri ve periferik

nörotransmitterleri inhibe ederek etki eder ve belirli nöropatik ağrı vakalarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Çeşitli yaklaşımların kademeli ilerlemesini gösteren bir tedavi algoritması yayınlanmıştır; kombinasyon terapisi genellikle nöropatik ağrıyı tedavi etmek için uygundur.

Yaklaşım	Ajanlar	Öneriler
1.Basamak	Trisiklik antidepresanlar, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, gabapentinoidler. Bazı durumlarda, topikaller, transdermal ilaçlar	Konservatif bakım, multidisipliner kombinasyon, farmakolojik tedavi, opioid yok
2.Basamak	Ekle: Birinci basamak tedaviye Tramadol veya tapentadol	Kombine farmakolojik tedavi, tramadol ve tapentadol atipik opioidlerdir.
3.Basamak	NMDA antagonistleri ekle	Girişimsel tedavi eklenebilir
4.Basamak	Nörostimulasyon	Cihaz bazlı terapi (kombinasyon veya monoterapi)
5.Basamak	Düşük doz opioidler	>90 morfin eşdeğer birimi kullanma, opioidle ilişkili yan etkiler tedaviyi sınırlayabilir
Son Basamak	İntratekal infüzyon pompa sistemi kullanılarak hedefe yönelik ilaç verilmesi	Yukarıdakilerden herhangi biri ile etkili bir şekilde tedavi edilemeyen refrakter ağrı için

NMDA, N-metil-D-aspartat; SNRI, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü; TCA, trisiklik antidepresan.

Tablo 2. Nöropatik ağrı tedavi algoritmasının özeti

En uygun tedavi planı, potansiyel yan etkiler, özel popülasyonlar, kontrendikasyonlar, tolere edilebilirlik, ilaç-ilaç etkileşimleri ve farmakokinetik profiller dikkate alınarak her hasta için özelleştirilmelidir.

Örneğin, TCA'lar özellikle yüksek dozlarda geriatric hastalar için uygun olmayabilir. Opioidlerden kaçınılmalı veya yalnızca madde kullanımı riski altındaki hastalarda dikkatli klinik gözetim ile kullanılmalıdır.

Birinci basamak tedavi için reçete seçenekleri her hasta için dikkatlice düşünülmeli ve özelleştirilmelidir. Örneğin, gabapentinoidler olası bir birinci basamak ilaç sınıfı olarak önerilmektedir; dikkate alınması gereken aynı etki mekanizmasına sahip iki ana ilaç vardır: gabapentin ve pregabalin. Her ikisi de benzer şekilde etkili olsa da, pregabalin daha iyi bir farmakokinetik profile sahiptir, ancak gabapentin daha ucuzdur. Seçici serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) ve TCA'lar da birinci basamak tedavilerdir. Genel olarak, TCA'lar SNRI'lardan daha etkilidir, ancak SNRI'lar daha iyi bir güvenlik profiline sahiptir. Duloksetin geriatric hastalar için iyi bir seçim olabilir.

Tamamlayıcı etki mekanizmalarına sahip iki veya daha fazla ajanın kullanıldığı kombinasyon tedavileri bilindik analjezik rejimlerdir. Kombinasyon tedavisinin avantajları arasında, monoterapiye kıyasla üstün analjezi, daha iyi tolere edilebilirlik ve anksiyete, depresyon ve düzensiz uyku gibi minimum yaygın yan etkiler sayılabilir. Bununla birlikte, kombinasyon tedavisinin kronik nöropatik ağrıyı tedavi etmedeki rolü özellikle iyi çalışılmamıştır. Kombinasyon tedavisinin sayısız avantajı olmakla birlikte, polifarmasiye de katkıda bulunabilir. Kronik nöropatisi olan birçok hasta zaten komorbiditeler için ilaç alıyordur, bu nedenle kombinasyon tedavisine dikkatli bir şekilde bakılmalıdır. Bu bağlamda, merkezi sinir sistemi depresyonu gibi benzer advers olaylara sahip iki veya daha fazla ilaç reçete etmekten kaçınmak önemlidir.

Kronik nöropatik ağrıyı yönetmenin ilk adımı, birinci basamak ajanlardan bir veya daha fazlasıyla (gabapentinoidler, SNRI'lar ve TCA'lar) tedaviyi başlatmak ve hastanın tepkisini izlemektir. Hasta yeterli ağrı kesiciye sahipse ve ilacı tolere ederse, bu rejim devam edebilir ve klinisyenler, etkilerin sürekli olduğundan emin olmak için hastayı izlemelidir. Analjezi kısmen fayda sağlamışsa, daha fazla iyileşme olup olmadığını görmek için başka bir birinci basamak ilaç eklenmelidir.

Monoterapi veya kombinasyon halinde tüm birinci basamak seçeneklerin yeterli analjezi sağlayamadığı durumlar olabilir. Bu gibi durumlarda, tedavi ikinci basamak yaklaşımlara (tramadol) ve bunlar etkili değilse üçüncü basamak tedavilere ilerlemelidir.

Bir nöropatik ağrı hastasını değerlendirirken, tedavi etkinliği konusunda gerçekçi olmanın yanı sıra hastanın beklentilerini yönetmek de önemlidir. Tam analjezi muhtemelen gerçekçi olmayan bir hedeftir ve hastalar bu gerçek hakkında bilgilendirilmelidir. Değerli bir klinik hedef $> \%50$ ağrı azaltmadır, ancak bu tüm hastalar için başarılamayabilir. Ayrıca, ağrı rejimleri hasta için uykuyu, iyilik halini, işlevi, ruh halini ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olmalı ve çok boyutlu olarak görülmelidir. Maksimum dozlarda kanıt rehberliğinde farmakolojik tedavi ile çoğu nöropati hastasında $\%30-50$ 'lik ağrı azalması sağlanabilir. Hastalara ayrıca sadece ağrı kesicinin yanı sıra fonksiyonel tedavi hedeflerini de göz önünde bulundurmaları tavsiye edilmelidir.

7. Spastisite

Spastisite, MS'te olarak sık görülen bir belirtidir. Spastisite, kaslarda sertlik ve yorgunluğun yanı sıra spazmlar, ağrılı kramplar ve klonusa neden olabilmektedir. Etki mekanizması üzerine az sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, klinik olarak spastisitenin iki tipten oluştuğu görülmektedir: Spazmlar, ağrılı kramplar ve klonus ile başlayan fazik spastisite ve sertlik oluşturan tonik spastisitedir. Tonik spastisite hareketi kısıtlayabilmekte, dengeyi bozabilmekte, düşme riskini artırabilmektedir. Ayrıca spastisite ağrı, efor yorgunluğu ve uyku bozukluğna neden olmaktadır. Spastisite tedavisinin amacı, atoniye neden olmaksızın, kas tonusunu fonksiyonelliğin sürdürdüğü bir dereceye indirmektir. Spastisite derecesinin ve ilgili kas gruplarının belirlenmesi, kas tonusunda artış olmadığını gösteren 0 derece ile "kurşun borusu" sertliğini gösteren 4. dereceye

kadar değişen öznel bir puanlama sistemi olan değiştirilmiş Ashworth ölçeği kullanılarak ölçülmesi önerilmektedir.

Spastisite tedavisinde oral tedaviler, ilk tercih olmaya devam etmektedir. Oral ilaçların 2004 yılında yapılan sistematik bir incelemesi, baklofen, tizanidin ve dantrolenin plasebo ile karşılaştırıldığında etkili olduğu sonucuna varmıştır. Baklofen ve tizanidin, etkinlik açısından kabaca eşdeğerdir ve benzer yan etki oranlarına sahiptir; tizanidin daha sık ağız kuruluğu ile ilişkiliyken, baklofen daha sık motor zayıflıkla ilişkili bulunmuştur. Dantrolen, hepatotoksisitesi nedeniyle MS spastisitesini tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Ek seçenekler arasında intratekal baklofen infüzyonları (implante edilebilir pompalar aracılığıyla uygulanan) ve botulinum toksin enjeksiyonları bulunur. Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) tarafından 2016 yılında güncellenen kanıta dayalı bir inceleme, botulinum toksininin kol ve bacak spastisitesi olan yetişkinlerde kas tonusunu azaltmada ve pasif hareketi iyileştirmede etkili olduğu sonucuna varılmıştır.

MS'de spastisite için ilaç dışı tedaviler arasında fizyoterapi, yapılandırılmış egzersiz programları, transkraniyal manyetik stimülasyon, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda ilaç dışı yaklaşımların sınırlı etki gösterdiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Tüm bu veriler göz önüne alındığında, MS'li hastalarda spastisite için başlangıç tedavisi olarak baklofen veya tizanidin önerilmektedir. Bu seçenekler arasında, özellikle baskın tonik spastisitesi olan hastalar için olumlu yan etki profili ve düşük maliyeti nedeniyle baklofen tercih edilmektedir. Baklofen düşük dozda başlatılmalı (genellikle günde bir kez 5 ila 10 mg, günde iki veya üç keze kadar) ve etkili bir doza kadar yavaşça titre edilmelidir. Hızlı titrasyon ve günde 200 mg'dan fazla çok yüksek dozlar konfüzyon, koma ve nöbetlerle ilişkili olabilir. Sersemlik ve hipotonisite gibi olası yan etkiler göz önünde bulundurularak günde toplam 80 mg'a kadar bölünmüş dozlar kullanılabilir. Hastalar, baklofeni aniden

kesmemeleri veya büyük ölçüde azaltmamaları konusunda uyarılmalıdır. Alternatif bir seçim, tek başına veya baklofen ile kombinasyon halinde kullanılabilen tizanidindir. Tizanidin 2 mg ve 4 mg tabletlerde mevcuttur ve günde 36 mg'a kadar günlük bölünmüş dozlarda kullanılabilir. Hastalar sedasyon ve aşırı tonus azalmasından kaynaklanan belirgin halsizlik konusunda uyarılmalıdır. Benzodiazepinler (örn. klonazepam), özellikle semptomlar gece veya yatmadan önce en belirgin olduğunda, baskın fazık spastisitesi olan hastalar için kullanılabilir. Paroksizmal tonik spazmların tedavisinde karbamazepin ve valproik asit gibi düşük doz antiepileptik ilaçlara yanıt verebilir ve genellikle birkaç hafta ila ay sonra tekrarlama olmaksızın düzelmektedir. Alternatif tedavi önerileri arasında topiramamat ve lamotrijin yer almaktadır.

Multipl skleroz hastalarında tüm ağrı tiplerinin ve hastalığın seyri açısından yaşam tarzı değişiklikleri büyük önem arz etmektedir. Beslenme alışkanlıklarında değişiklikler, düzenli egzersiz, sigaranın bırakılması, uyku hijyenine dikkat etmek meditasyon, yoga, ibadet gibi ruhsal açıdan rahatlatıcı alışkanlıklar medikal tedaviler kadar etkili olabilmektedir. Önerilen ilaç tedavileri düzenli kullanırken yaşam tarzı değişikliklerinin beraber yürütülmesi yakınmaların daha uzun vadede ve daha etkili bir şekilde kontrol altına alınmasını sağlayacaktır.

Öneri: Spastisite İçin Egzersizler

Hareket 1: İki elinizi göğsünüzde birleştirip dönebildiğiniz kadar sağa dönün, dönebildiğiniz kadar sola dönüp başlangıç pozisyonuna dönün.



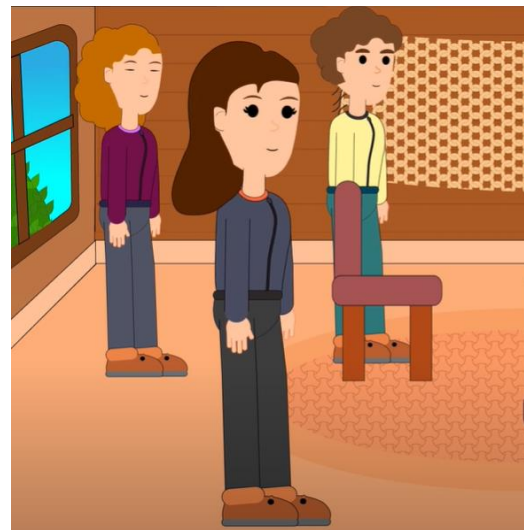
Hareket 2: Öne doğru eğilin, sağ elinizle sol ayağınıza dokunmaya çalışın oturma pozisyonuna geri dönün öne doğru eğilin sol elinizle sağ ayağınıza dokunmaya çalışıp oturma pozisyonuna geri dönün.



Hareket 3: Oklavayı her iki elinizle başınızın üzerinde tutunuz. Sağa doğru gövdenizi eğdiğiniz kadar eğin başlangıç pozisyonuna geri dönün sola doğru gövdenizi eğdiğiniz kadar eğin başlangıç pozisyonuna geri dönün, bu hareketi ayakta dururken ya da otururken yapabilirsiniz.



Hareket 4: Ayakta durma pozisyonunda iken önünüze sandalyeyi yerleştirin, sandalyeye ellerinizi uzatın, sırtınızın ve belinizin gerilmesini sağlayın, 3 saniye bekleyin başlangıç pozisyonuna geri dönün.



Hareket 5: Ellerinizi başınızın üzerinde birleştirin, gövdenizi sağa eğebildiğiniz kadar eğin, 3 saniye bekleyin başlangıç pozisyonuna geri dönün, aynı işlemleri sol tarafta da uygulayın.



Hareket 6: Başımızı sağa doğru eğebildiğimiz kadar eğin, sol kolunuzu uzanabildiğiniz en uzak noktaya uzatın, 3 saniye bekleyin başlangıç pozisyonuna dönün. Başımızı sola doğru eğebildiğimiz kadar eğin, sağ kolunuzu uzanabildiğiniz en uzak noktaya uzatın, 3 saniye bekleyin başlangıç pozisyonuna geri dönün.



Hareket 7:

