



Multipl Skleroz Atakları Üzerine Güncelleme: Tanım, Patofizyoloji, Özellikler, Taklitçiler ve Tedavi

Relapses in Multiple Sclerosis: Definition, Pathophysiology, Features, Imitators, and Treatment

Serhan Sevim

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Multipl sklerozda (MS) ateş ve enfeksiyon yokken en az 24 saat süren akut enflamatuvar demiyelinizan süreçle uyumlu nörolojik defisitler atak olarak tanımlanır. Ataklarda miyelin yıkımı ve aksonal transeksiyon oluşur. Hastalığın tanısı, seyri, tedavisi ve diğer birçok özelliği ataklarla doğrudan ilişkilidir. MS hastalarının %85'inde atak ve düzelmelerle giden formda başlar. İlk yıllarda atak sayısının fazla olması, atakların birden çok semptomla ortaya çıkması, motor sistemi içermesi, beyin sapı ya da spinal atak formunda olması kötü prognoz göstergeleridir. Atak ve düzelmelerle giden formun başlangıç yıllarında yıllık ortalama atak sayısı 1'dir. Sistemik enfeksiyonlar, psikik stres ve postpartum 3 aylık dönemde atak sıklığı artar. Atakların %75'i monosemptomatiktir. Yalancı ataklar ve paroksizmal bulgular genellikle ani başlayıp ani sonlanmalarıyla ve kısa sürmeleriyle ataklardan ayrılır. Görüntülemelerde kontrast tutulumu değerlidir, ancak atakların çoğunda saptanamaz. Ataklarda ilk birkaç hafta içindeki düzelmeye ödem etkisinin azalmasıyla, aylar içindeki düzelmeye ise remiyelinizasyonla açıklanır. Ataklar ve özellikleri tedavinin de ana belirleyicilerindedir. Yüksek doz metilprednizolon ve adrenokortikotropik hormon ile erken tedavi atak sonrası özürüllülüğü azaltır ve atak süresini kısaltır. Plazmaferez, steroid tedavisine yanıt vermeyen hastalar için iyi bir seçenektir. Atakların hasta ve hekim tarafından tanınması, taklitçilerinden ayırt edilmesi, uygun şekilde incelenmesi, gerekli görüldüğünde tedavi edilmesi ve sonuçlarının izlemi MS hastaları için büyük önem taşır. Bunlara yönelik olarak hasta ve hekim eğitimlerinin artırılması gerekir. Atak tedavisinin uzun dönemde özürüllülük üzerine etkisini değerlendiren iyi düzenekli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, atak, tanım, özellikler, tedavi

Summary

Relapse in multiple sclerosis (MS) is defined as a neurologic deficit associated with an acute inflammatory demyelinating event that lasts at least 24 hours in the absence of fever and infection. Myelinoclasia and axonal transection occur in relapses. Diagnosis, prognosis, treatment, and many other features of the disease are directly related to the relapses. MS starts as the relapsing-remitting (RRMS) form in 85% of patients. A large number of relapses in the first years, polysymptomatic relapses, and pyramidal system, brain stem, and spinal cord involvement are signs of a poor outcome. The average frequency of relapses is approximately one per year during the first years of RRMS. The frequency of relapses increases during systemic infections, psychological stress, and in the first 3 months after birth. Seventy-five percent of relapses are monosymptomatic. Pseudo-relapses and paroxysmal symptoms are distinguished from relapses by their sudden onset, sudden termination, and shorter duration. Contrast enhancement is valuable in imaging, but undetectable in most relapses. The regression in the first few weeks of relapses is explained by reduction of the edema, and by remyelination in the following months. Relapses and their features are also among the main determinants of treatment. High-dose methylprednisolone and early treatment with adrenocorticotrophic hormone reduce post-relapse disability and shorten the duration of relapses. Plasmapheresis is a good option for patients who do not respond to steroid treatment. Identification of relapses by patients and physicians, distinguishing them from imitators, proper evaluation, treatment when necessary, and monitoring the results are of great importance for patients with MS. The educational levels of patients and physicians regarding these parameters should be increased. Well-designed studies that evaluate the long-term effect of relapse treatment on disability are needed.

Keywords: Multiple sclerosis, relapse, definition, features, treatment

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serhan Sevim, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Tel.: +90 532 416 88 94 E-posta: serhansevim@superonline.com

Geliş Tarihi/Received: 06.12.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.04.2016

©Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Bu makale "Creative Commons Atıf-Gayriticari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı (CC BY-NC 4.0)" ile lisanslanmıştır.

Giriş

MS hastaların %85'inde atak ve düzelmelerle giden formda başlar (1).

Dolayısıyla klinik tablonun çoğu zaman en belirgin özelliklerinden biri genellikle günler içerisinde yerleşen yeni semptomların ortaya çıkması ya da var olanların kötüye gitmesi, yani ataklardır. MS tanısı, seyri, tedavisi ve diğer birçok özelliği ataklarla doğrudan ilişkilidir. Bu makalede kısaca atak patofizyolojisi, ağırlıklı olarak da atak tanımı, özellikleri ve tedavisinden söz edilecektir.

Ataklar MS'in alt tiplerinin ana belirleyicisidir. Atak ve düzelmelerle giden formda başlayan ve tedavi edilmeyen MS olgularının yaklaşık yarısı 10 yıl sonunda sekonder progresif MS'e (SPMS) dönüşür (2).

SPMS'e dönüşümün belirleyicileri atak sayısının azalması ve ataklar arasında progresyon olmasıdır. Tam bir fikir birliği olmasa da başlangıçtan itibaren progresye olan ve aralarda atakların bulunduğu bir MS formu tanımlanmıştır ki bu da progresif-relapsing formdur (3,4).

Primer progresif form ise olguların %10-15 kadarını oluşturur. Son iki yıl içerisinde MS'un primer ve sekonder progresif formlarının alt tiplerine ilişkin öneriler bir tanımlamaya dönüştürülerek, her iki tip için de aktif-inaktif ve progresif-stabil şeklinde alt tipler belirlenmiştir. Bu sistemde aktif ve inaktif olma, ataklara ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) göre, progresif veya stabil olma ise özürülülük skorlarına göre saptanmaktadır (5).

MS hastalarında prognoz da ataklarla doğrudan ilişkilidir. İlk 5 yıl içindeki atak sayısı ve tipi hastalık progresyonun öngörülmesi açısından önem taşır. İlk yıllarda atak sayısının fazla olması, atakların birden çok semptomla ortaya çıkması, motor sistemi içermesi, serebellar ya da spinal atak formunda olması kötü prognoz göstergeleri iken; duysal ataklar, atak sayısının az olması, optik nöritle giden ataklar ve sekelsiz iyileşme iyi prognostik özelliklerdir (6,7).

Atakların steroid veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi anti-enflamatuvar ilaçlarla erken tedavi edilmesi atak sonrası özürülülüğü azaltır ve atak süresini kısaltır (8,9).

Öte yandan atak tedavisinin uzun dönemde özürülülüğü engellemek ve azaltmak üzerine etkinliği bilimsel olarak sağlam kanıtlar düzeyinde değildir. Bu türde çalışmaların henüz yapılmamış olması birkaç nedenle açıklanabilir: Öncelikle bu tür çalışmaların güvenilir sonuçlara ulaşmak açısından oldukça uzun soluklu olması gereklidir. Bunun yanında neredeyse hastaların tümünde atak tedavisi dışında farklı zamanlarda, farklı ilaçlarla, farklı uygulama şekilleriyle immünomodülatör ve immünsuppressifler kullanılmaktadır. Ayrıca kendi isteği ile reddeden hastalar dışındaki hastaların neredeyse tümüne atak tedavisi uygulanmakta ve çalışmalarda atak tedavisi uygulanmayan bir alt grubun oluşturulması doğal olarak etik dışı kabul edilmektedir. Önemli nedenlerden biri de ilaç endüstrisinin atak tedavisinden çok hastalık gidişini olumlu yönde değiştirmeye yönelik tedavilerle ilgili çalışmaları teşvik etmesidir. Atak tedavisinin yerinde ve uygun şekilde uygulaması immünomodülatör ve immünsuppressif tedaviler kadar önemli olabilir.

- Multipl sklerozun (MS) tanısı, prognozu ve tedavisi ataklarla doğrudan ilişkilidir.
- Birden çok semptomlu, motor bulguları olan, beyin sapı ve spinal kordu tutan, sekelli iyileşen ataklar ve ilk yıllarda atak sayısının fazla olması kötü prognoz işaretleridir.
- Atak sayısının azalması ve ataklar arasında progresyon, sekonder progresif forma dönüşümün habercisi olabilir.

Atak ve Semptom Patofizyolojisi

MS atakları sıklıkla beyaz cevherde oluşan lezyonlar sonucunda kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulması, bozulan bölgeye immün reaktif hücre göçü ve bu hücrelerin oligodendrosit ve miyelini hedef alarak yarattığı hasarlarla karakterizedir. İnflamasyon primer olarak T-lenfosit aracılıdır. Patogenezi başlatan olasılıkla otoreaktif Th17 hücrelerinin periferik kandan servikal lenf nodlarına, ardından beyin omurilik sıvısına (BOS) oradan da koroid pleksuslar, meninksler ve parenkime gelmesidir (10).

Bu birinci dalgadır. KBB'nin bozulmasından sonra ikinci dalgada çok daha fazla sayıda Th17 ve Th1 hücresi parankime hücum eder. Miyelin reaktif T-hücreleri tarafından salınan kemokinlerle enflamasyon belirgin hale gelir. T hücreleri ve makrofajların yüzeyinde bulunan adhezyon moleküllerinin ekspresyonundaki değişiklikler bu hücrelerin KBB'yi geçmesini kolaylaştırır. İnterlökin 1, 12, 17 ve 23'ün enflamasyonun tetiklenmesinde rolü olduğu ortaya konmuştur (11). İkinci aşama CD8+ T hücrelerinin ve daha fazla CD4+ T hücresinin merkezi sinir sistemine birlikte göçüyle başlar. Enflamasyon mikrogial hücreleri aktive eder ve bu hücrelerin aktivasyonu erken dönemdeki dejenerasyonun ana nedenidir. Sonuçta MS atağında miyelin yıkımı, demiyelinizasyon ve aksonal transeksiyon oluşur. Aksonal transeksiyon kalıcı özürülülükle ilişkilidir. Bazı MS plaklarında aksonal transeksiyonun hemen ikinci haftada başladığı gösterilmiştir (12).

Ataklarda semptomların oluşması ileti blokları ve yavaşlamış aksonal iletiye bağlıdır. Aksolemmadaki ileti hızı Ranvier boğumlarındaki sodyum (Na) kanalları konsantrasyonun yüksek olması ile ilişkilidir. Demiyelinizasyon olduğunda altta yer alan aksolemmada Na kanalı yoğunluğu belirgin biçimde azalır. Sonuçta ileti blokları ve ileti hızında belirgin azalma oluşur ve klasik MS semptomları oluşur. Başka bir hipoteze göre oluşan otoantikorlar Na kanallarına yapışır, aksolemma uyarılamaz hale gelir ve ileti bloğuna neden olur (13).

İnsanlarda ileti bloklarının oluşması için hemen her zaman en az 4 mm çapında bir demiyelinizasyon alanı olması gerekir. Sıçanlarda bu alan 2,5 mm olarak saptanmıştır (14).

Lezyonlarda glial hücreler tarafından salınan nitrik oksit de aksonal iletiyi doğrudan yavaşlattığı gösterilmiştir. Aktif MS varlığında BOS'ta uyarılabilir azot oksit sentetazın arttığı gösterilmiştir. Bunlar dışında sitokinlerin, özellikle de TNF- α ve IFN- γ 'nın ileti yavaşlamasına yol açtığı gösterilmiştir. Aslında bu durum enfeksiyonlar ve vücut ısısı artışıyla MS semptomlarının kötüleşmesini de açıklayabilir. Sitokinler yorgunluk, kognitif bozukluk gibi genel bazı semptomları da oluşturabilirler.

Olasılıkla bu teorilerin hepsi ya da çoğu doğrudur ve MS patogenezi ve semptomatolojisini birlikte oluşturmaktadırlar (15).

- Patogenezi başlatan olasılıkla *Tb17* hücreleridir.
- Miyelin reaktif T-hücreleri tarafından salınan kemokinlerle enflamasyon belirgin hale gelir.
- MS atağında miyelin yıkımı, demiyelinizasyon ve aksonal transeksiyon oluşur.
- Aksonal transeksiyon kalıcı özürüllülüğün ana nedenidir ve bazı ataklarda 2. haftada başlar.
- Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interferon-gama (IFN- γ) ileti yavaşlamasına yol açar; enfeksiyonlar ve vücut ısısı artışıyla MS semptomlarının kötüleşmesi bu şekilde açıklanır.

Atak Tanımı ve Özellikleri

Atak tanımı büyük ölçüde klinik bulgulara dayanır. Son revizyondan sonra 2010 McDonald ölçütlerine göre; "Ateş ve enfeksiyon yokken hasta tarafından tarif edilen veya hekim tarafından saptanan ve en az 24 saat süren akut enflamatuvar demiyelinizan süreçle uyumlu bir ya da birden fazla nörolojik defisit olması" şeklinde tanımlanmıştır (16).

Yalancı atak (psödoatak) ve gerçek atak ayırımını nöroloji uzmanı yapmalıdır. Yalancı ataklardan atak taklitçileri başlığı altında söz edilecektir. Eski bir semptomun ortaya çıkması halinde bile eğer tablo 24 saatten uzun sürüyorsa ve özellikle de ortaya çıkan nörolojik defisit belirginse atak akla gelmeli ve atak özelliğine göre tedavi düşünülmelidir. Çünkü MS ataklarının %70 kadarı eski semptomların alevlenmesi şeklindedir. Ayrıca enfeksiyonlar başta olmak üzere yalancı atak nedenlerinin neredeyse tümü atakları da tetikleyebilir. Bunlardan sadece menslerin atak tetikleyici etkisi ortaya konmamıştır. Ancak premenstrual dönemde semptomların kötüleştiğine ilişkin saptamalar mevcuttur (17).

MS hastalarının olası atak semptomlarını hekimlere veya ilgili sağlık personellerine bildirmeleri büyük önem taşımaktadır. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada, İngiltere gibi MS prevalansının ve sosyo-kültürel düzeyin çok yüksek olduğu bir ülkede bile hastaların %28'inin son ataklarını hekimlere bildirmedikleri, %46'sının ise geçmişte en az bir atak sırasında hekimlere başvurmadığı gösterilmiştir (18). Diğer bir çalışmada ise hastaların ataklarını MS hemşirelerine bildirme süresi ortalama 10 gün iken, aile hekimlerine bildirme süresi 58 gün olarak saptanmıştır (19). Ülkemizde bu alanda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Geçmişte 1960-2008 yılları arasında yapılan ilaç etkinlik çalışmalarında plasebo kontrol gruplarının yıllık atak sayısı ortalama olarak 1'dir. Bu çalışmalarda ilaç gruplarında saptanan yıllık ortalama atak sayısı ise 0,68 olarak saptanmıştır (20).

Genel olarak bakıldığında atak sıklığının kadınlarda ve genç yaşlarda daha fazla olduğunu ve sayısının ilerleyen zamanla birlikte azaldığını biliyoruz. Ancak bu durumun bugün artık neredeyse tedavi almayan hasta kalmadığından mı, yoksa hastalığın doğal seyirinden mi kaynaklandığını bilmek güçtür. İkisinin de atak sayısının zamanla azalmasında etkisi olabilir.

Atak sıklığının tartışılmaz şekilde arttığı 3 durum; sistemik enfeksiyonlar, hasta tarafından ifade edilen psişik stres ve postpartum 3 aylık dönemdir (21,22).

Bunun primer olarak sitokin ve nitrik oksit düzeylerindeki değişikliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. Diğer nedenler

tartışmalıdır. Atak sıklığı ilkbaharda artarken kış aylarında hafif azalır (23). Bu durum özellikle son yıllarda serum D vitamini düzeyleri ile ilişkilendirilmektedir. Birçok çalışmada düşük D vitamini düzeylerinde daha sık ataklar yaşandığına ilişkin veriler elde edilmiştir (24,25).

Daha önceleri suçlanan fiziksel travma, aşılarda ve epidural anestezinin atak tetikleyici etkisi olmadığı gösterilmiştir. Atak sıklığının azalması ise omega-6 yağ asidi ve D vitamini kullanılması ve güneş görme ile kısmen ilişkili olarak ifade edilmektedir (22).

Tipik bir atak saatler ve günler içinde yerleşir, günler ve haftalar süren plato döneminden sonra kısmen ya da tamamen iyileşir. Özellikle enfeksiyonla tetiklenmiş atakların bazılarında dalgalanmalar görülebilir ya da polisemptomatik ataklarda semptomların azalma ve çoğalmaları birbiri içine girebilir. Bu durumda semptomların tek bir atağa mı yoksa birden çok atağa mı bağlı olduğunu ayırmak güç olmaktadır (7). Bu nedenle iki ayrı atak olarak değerlendirmek için ardsıra 30 gün süren iyileşme ya da stabil bir dönem olması gerekir (26).

Ayrıca kısa sürede çoklu semptomla ortaya çıkan birden fazla atak progresif faza geçişi taklit edebileceği gibi tersi de söz konusu olabilir. Yani progresif faz, hasta ve hekim tarafından kısa aralıklı ağır seyirli ataklar gibi algılanabilir. Çok nadir de olsa, aşikar bir fizik muayene bulgusu olmadan da atak olabileceği unutulmamalıdır. Aşırı yorgunluk ve kognitif bozuklukla giden ataklar olabilir (27,28,29). Bunun dışında 24 saatten uzun süren çok sayıda paroksizmal semptom varsa bu da atak olarak nitelenir (30).

Atak tanımında 'sistemik bir enfeksiyon olmamalı' ibaresi bulunmakla birlikte MS ataklarının yaklaşık üçte birinin sistemik enfeksiyonlar sonucu tetiklendiğini unutmamak gerekir. Ciddi enfeksiyonlar, iki hafta öncesinden başlayarak enfeksiyon başlangıcından sonraki ilk 5 hafta boyunca atak riskini artırır (-2/+5 hafta kuralı) (21,31).

Atakların çoğu günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkiler, emosyonel stres ve depresyonu artırır. Sık atak geçirenlerde yaşam kalitesini düşürür. Ataklarla ortaya çıkan psikososyal yük çoğu zaman hastaların aile ve sosyal yaşantısına olumsuz şekilde yansır (6).

MS atakları ile ilgili şimdiye dek yapılmış en geniş kapsamlı çalışma kısa bir süre önce yayınlanmıştır. MSbase veri tabanını kullanarak yaklaşık 15,000 hastanın 50,000 atağını değerlendiren bu çalışmada, her dört atağın üçünün monosemptomatik olduğu gösterilmiştir. En sık atak tipi duysal semptomlarla gidenler (%48) olarak saptanmıştır. Bunu sıklık sırasıyla motor güçsüzlük (%34), beyin sapı semptomlarıyla (%22), görsel semptomlarla (%20), serebellar semptomlarla (%7), sfinkter kusurlarıyla (%3) ve kognitif disfonksiyonla (%1,4) prezente olanların izlediği ortaya konmuştur (32).

Atak semptomlarını hasta penceresinden değerlendiren son dönemde yayınlanmış diğer bir çalışmanın verilerine göre, hastalar tarafından ifade edilen en sık atak semptomu yorgunluktur (%68). Bunu bacaklarda güçsüzlük (%63), uyuşma-karıncalemalar (%55), yürüme zorlukları (%51); kollarında güçsüzlük (%49); koordinasyon güçlüğü (%47); denge bozuklukları (%46); kaslarda gerginlik, sertleşme (%46); kognitif bozukluklar-düşünce ve bellek sorunları (%42); görme sorunları (%34); işeme sorunları (%31); ağrı-yanma-kaşınma (%27), dışkılama sorunları (%19); konuşma sorunları (%16),

çiğneme-yutma sorunları (%14) ve seksüel sorunlar (%8,5) izlenmektedir (33). Genç yaşlar ve erken dönemde görsel, duysal ve beyin sapı atakları daha sıktır. İleri yaş ve geç dönemde motor, sfinkter ve serebellar ataklar; kadınlarda duysal ve görsel ataklar; erkeklerde ise piramidal, serebellar ve beyin sapı sendromuyla giden ataklar daha sıktır. MS'da tekrarlayan atakların yaklaşık %70 kadarı önceki ataklara benzer klinik bulgularla prezente olur. Ancak birebir aynı olması nadirdir. Benzer fenotipte ama identik olmayan ataklar tipiktir. Bu durum yeni demiyelinizasyon bölgelerinin çoğunluğunun eski remiyelinizasyon bölgeleri üzerinde ya da sınırında bulunmasıyla açıklanmaktadır (32,34).

Son dönemde elde edilen veriler atak şüphesi duyulan hastaların çoğu zaman gözden kaçan yorgunluk ve kognitif bozukluklar açısından da değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Ataklar sırasında hastaların yarısından çoğu (%55,2) iş veya okul yaşamının kesintiye uğradığını bildirirken, bu sürenin ortalama 12,7 gün olduğu gösterilmiştir (33).

Atak ve düzelmelerle giden MS'un en sık formunda, başlangıç yıllarında yıllık ortalama atak sayısı yaklaşık 1'dir. Tedavi edilmemiş atakların yaklaşık %17'si belirgin sekeller bırakarak iyileşir (35).

Her bir atak Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS) skorunda ortalama 0,24-0,57 arasında bir kötüleşmeye neden olmaktadır ve EDSS skorları açısından bakıldığında ataklardan sonra tam düzelmeye hastaların ancak %55 kadarında görülür (36,37).

Ataklar için ağırlık derecesini belirlemeye yönelik kullanılmakta olan bir ölçek yoktur. Ancak yakın zamanda yayınlanan ve ataklarda oral steroid uygulamasını değerlendiren bir çalışmada EDSS skorunda 2,5 puandan daha fazla artışa neden olan ataklar "ağır", 1-2,5 puanlık artışa neden olanlar "orta" ve 0,5 puanlık değişikliğe yol açan ya da EDSS skorunda değişiklik yaratmayan ataklar "hafif" olarak nitelenmiştir (38).

Tam iyileşmenin daha zor olduğu atak tipleri polisemptomatik, spinal ve ileri yaşlarda olanlardır. Uzun dönemde kötü prognoza işaret eden atak tipleri ise piramidal yol ve sfinkter kusurları saptananlardır (39,40,41,42).

İlk atak sonrası yetersiz düzelmeye olan ve ilk atağı beyin sapı, serebellum ya da spinal kord sendromuyla ortaya çıkan hastalarda prognoz daha kötüdür. İlk 5 yıl içinde ataklar ortalama olarak tam ya da tama yakın düzeliyorsa, bu hastaların yarısı ortalama 30,2 yılda SPMS'ye dönüşür. İlk 5 yılda ortalama olarak atak sonrası düzelmeye yetersiz olan hastalarda bu süre 8,3 yıldır (43).

Atakların çoğunluğunda özürlülükteki iyileşme ilk 2-3 ay içinde olmakla birlikte, bu süre bazen 1 yılı bile aşabilir. Ataklarda ilk birkaç hafta içindeki düzelmeler plaklar ve çevresindeki ödem etkisinin azalmasıyla, aylar içindeki düzelmeler ise remiyelinizasyonla açıklanmaktadır (44).

- Atak: Ateş ve enfeksiyon yokken en az 1 gün süren akut enflamatuvar demiyelinizan süreçle uyumlu nörolojik defisittir.
- MS ataklarının %70 kadarı eski semptomların alevlenmesi şeklindedir.
- Menstruasyon baricinde yalancı atak nedenlerinin tümü atakları da tetikleyebilir.

- Doğal seyir çalışmalarında saptanan yıllık atak sayısı ortalama 1'dir.
- Atak sıklığı kadınlarda ve genç yaşlarda daha fazladır, ilerleyen zamanla birlikte azalır.
- Sistemik enfeksiyonlar, psikik stres ve postpartum 3 aylık dönemde atak sıklığı artar.
- Tipik bir atak saatler ve günler içinde yerleşir, günler ve haftalar süren plato döneminden sonra kısmen ya da tamamen iyileşir.
- Nörolojik defisitleri yeni bir atak olarak değerlendirmek için arada arda sıra 30 gün süren iyileşme ya da stabil bir dönem olması gerekir.
- Atakların %75'i monosemptomatiktir.
- Ciddi enfeksiyonlarda 2 hafta öncesinden 5 hafta sonrasına kadar olan zaman diliminde atak riski artar.
- Hastalar tarafından ifade edilen en sık atak semptomu yorgunluktur.
- Tedavi edilmemiş atakların %17'si belirgin sekeller bırakarak iyileşir.
- Polisemptomatik, spinal ve ileri yaşlardaki ataklarda regresyon daha güçtür.
- Ataklarda ilk birkaç hafta içindeki regresyon ödem etkisinin azalmasıyla, aylar içindeki regresyon remiyelinizasyonla açıklanır.

Atak Taklitçileri

Yalancı atak; ateşli hastalık, menstrüasyon, hormonal bozukluk, açlık, aşırı yorgunluk sonucu genellikle vücut ısısı artışının da eşlik ettiği daha önceden var olan semptomların ortaya çıkmasıdır. Semptomlar ısı artışıyla hasarlı aksonlarda ileti bloğu oluşması sonucu oluşur. Daha önce olmayan bir semptom yoktur ve genellikle bir günden kısa sürer. Her zaman önceki semptomların tekrarı şeklindedir. Nedenin ortaya çıkmasıyla başlar, ortadan kalkmasıyla kaybolur. Genellikle dinlenme ve soğuk ortamda kaybolur.

Paroksizmal semptomlar ise tonik spazm, güçsüzlük, dizartri, ataksi, trigeminal nevralsi, Lhermitte ve Uhthoff fenomenleri gibi geçici ve tekrarlama eğilimi gösteren bozukluklardır. Yirmi dört saatten uzun sürerse atak olarak nitelenir. Hemen hepsi ani başlar ve genellikle ani sonlanır. Büyük çoğunluğu saniyeler ve dakikalar sürer.

Özellikle özürlülüğü yüksek hastalarda günden güne değişkenlikler izlenebilir ve yanlılıkla atak olarak yorumlanabilir. Bu hastaların büyük bölümü atak beklentisi olmayan hastalardır ve MS atağında beklenmeyecek derecede kısa sürede semptomlarında azalma ve çoğalmalar olur.

- Yalancı ataklar eski semptomların yeniden ortaya çıkmasıdır. Vücut ısısı artışına neden olan durumlarda ortaya çıkar, bu durumların sonlanmasıyla aniden biter, 1 günden kısa sürer.
- Paroksizmal semptomlar ani başlar, ani sonlanır, genellikle saniyeler sürer, atak beklentisi yoktur.

Ataklarda Görüntüleme

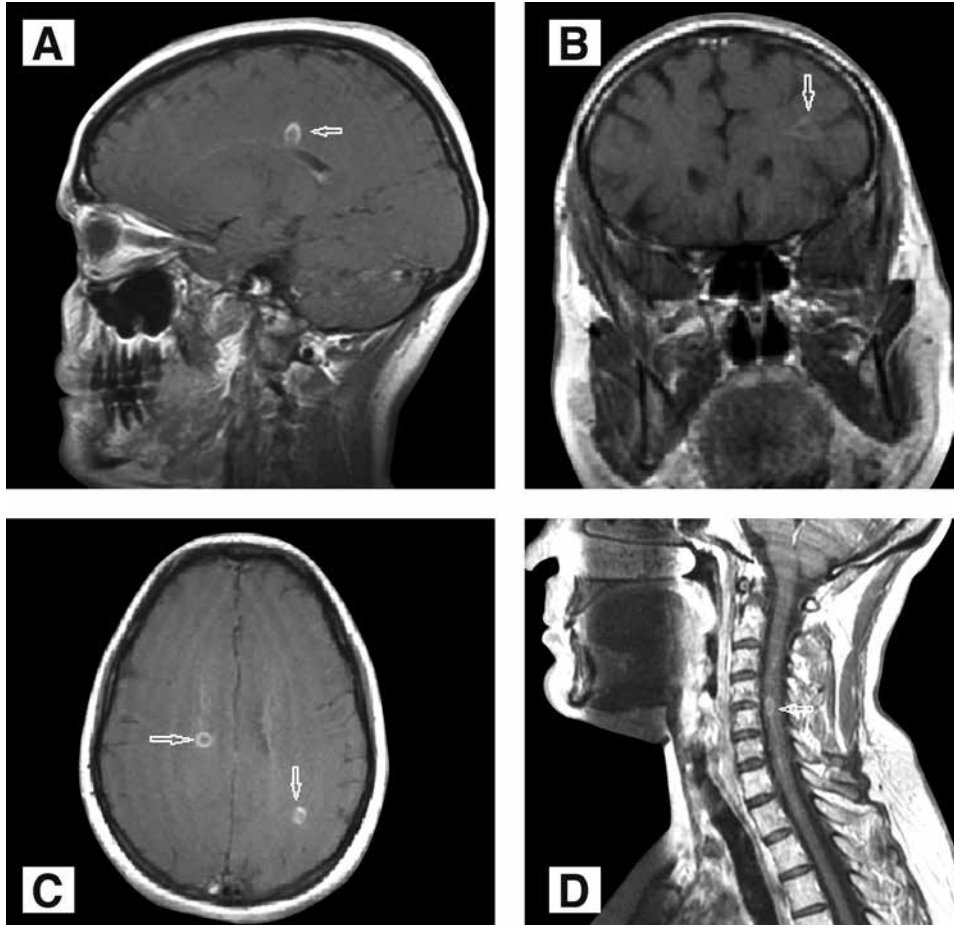
Atak klinik bir tanımlamadır ve hastaları değerlendirmede anamnez ve muayene her zaman ilk sıradadır. Nöroloji uzmanı MRG'de hiçbir lezyon görülmesi bile öykü ve muayene bulgularına dayanarak hastanın atak geçirdiğine hükmedilebilir. Buna karşın MRG alanındaki gelişmeler ışığında görüntülemenin atak açısından önemi giderek artmaktadır. MS'da atağın radyolojik karşılığı akut demiyelinizan lezyondur. Ancak MS lezyonlarının çoğu sessizdir. Her 8-9 lezyondan ancak biri klinik bir semptomu neden olur. Plaklarda kontrast madde tutulumu hastalık aktivitesinin görüntüleme açısından değerlendirilmesinde önemlidir ve plak bölgesinde KBB'nin bozulduğunu gösterir. Tutulum diffüz ya da halka şeklinde olabilir. Orta ve büyük boyuttaki plakların bir bölümü ilk günlerde diffüz kontrast tutma eğiliminde iken daha sonra halkasal kontrast tutarlar. Özellikle "bir kenarı açık yüzük" şeklindeki tutulum MS için tipiktir ve tümör ve apselerden ayırımında önemlidir (Şekil 1).

Ataklar açısından görüntülemeye kontrast tutan ve semptomla uyumlu lezyon bölgelerinin bulunması oldukça değerli bulgudur. Ancak birçok MS atağında yapılan tetkikte kontrast tutulumu saptanmaz. Kontrast tutulumu çoğunlukla semptomlardan ve rutin çekimlerde T2 lezyonların görülmesinden önce başlar ve

ortalama 4 hafta sürer. Yüksek rezolüsyonlu MRG tekniklerinin kullanıldığı son dönemdeki çalışmalarda kontrast tutulumu öncesi bazı lezyonların özellikle fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sekansında saptanabildiği bildirilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan tedavi almayan beş hastanın haftalık MRG tetkiklerinin yapıldığı bir çalışmada, yüksek rezolüsyonlu (3D) MRG ile FLAIR sekansında yapılan çekimlerde, yeni lezyonların %11,2'sinin kontrast tutulumundan önce gözlemlendiği; %12,5'inin ise önce kontrast tuttuğu ve daha sonra FLAIR sekansında izlendiği gösterilmiştir (45).

Birçok hastada MRG'de subklinik düzeyde hastalık aktivitesi görülür. Ancak klinik atak geçirdiği saptanan hastalarda kontrast tutulumu subklinik MRG aktivitesi saptanan hastalara göre çok daha sıktır (46,47,48,49).

Rutin uygulamada standart gadolinium dozu 0,1 mmol/kg'dir. Gadolinium en az 30 saniyede gidecek şekilde intravenöz (IV) olarak verilir. Kontrast tutulumu T1 sekanslarında değerlendirilir. Buna yönelik T1 çekimleri kontrast uygulamasından sonra en erken 5. dakikada yapılabilir. Kontrast tutulumunu göstermede önemli sorunlardan biri bazı MR merkezlerinde yetersiz miktarda kontrast madde verilmesidir. Kontrast madde tam doz olacak şekilde ve nöroloji uzmanı gerekli olduğunu düşünüyorsa çift doz olacak şekilde verilmelidir.



Şekil 1. Ucu açık yüzük şeklinde kontrast tutulumu (A, B); ucu açık yüzük ve halkasal kontrast tutulumu (C); medulla spinaliste halkasal kontrast tutulumu (D) (Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Demiyelinizan Hastalıklar Polikliniği arşivinden derlenmiştir)

- MS plaklarının çoğu sessizdir.
- Kontrast tutulumu değerlidir ancak atakların çoğunda kontrast tutulumu saptanmaz, çoğunlukla semptomlardan ve T2 lezyonların görülmesinden önce başlar ve ortalama 4 hafta sürer.
- "Bir kenarı açık yüzük" şeklindeki tutulum MS için tipiktir.

Atak Tedavisi

Atak tedavisinde amaç atak süresini kısaltmak, oluşacak özürüllükleri engellemek veya azaltmaktır. Atakların yüksek doz steroid ve ACTH ile tedavi edilmesi atak sonrası özürüllüğü azaltır ve atak süresini kısaltır. Atak tedavisinin başarılı olması durumunda ikincil yararları da vardır. Hasta açısından MS'in baş edilemez bir hastalık olduğu düşüncesinden hastayı uzaklaştırabilir, hasta-hekim ilişkisini güçlendirebilir ve bu yolla izlem ve tedavilere hasta uyumunu artırabilir. Atak tedavisinin uzun dönemde ana hedef olan özürüllük üzerine olan etkileri ise tartışmalıdır. Bu alanda çok merkezli, yüksek hasta sayısı içeren, 1. ve hatta 2. sınıf düzeyinde kanıt oluşturacak çalışmalar henüz yapılamamıştır. Son 25 yıl içinde MS'da immünomodülatör ve immüsupressif tedavilerle ilgili çok sayıda yeni gelişme yaşanırken, atak tedavisi uzun zamandan beri büyük ölçüde yıllar öncesi bilinen şekilde kalmıştır. Ataklar tüm dünyada hafif duysal semptomları olanlar dışında çoğu zaman tedavi edilmektedir ve tedavi rehberlerinin tümünde yerini almıştır.

- Atakların intravenöz metilprednizolon (IVMP) ve ACTH ile tedavisi, atak sonrası özürüllüğü azaltır ve atak süresini kısaltır.
- Yüksek doz steroidler hem genomik ve hem de nongenomik yollarla anti-enflamatuvar etki gösterirler (dual etki).
- Intravenöz uygulama sonrası oral tedaviyi sürdürmek ek yarar sağlamaz.
- İntravenöz günlük doz 500-2000 mg, uygulama süresi 3-10 gündür. Genellikle 100-250 ml %0,9 NaCl veya %5-10 dekstroz solüsyonu içerisinde en az 60 dakika gidecek şekilde verilir.
- İntravenöz MP tedavisinin akut dönem yan etkileri hiperglisemi, gastrointestinal intolerans, insomni, öfori, depresyon, ağızda metalik tat, yüzde kızarma ve enfeksiyonlardır.
- Uygulama öncesi kan basıncı ölçümü, kan glukozu, sedimentasyon, C-reaktif protein, elektrolitler, tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Sistemik bir enfeksiyonun klinik bulguları ya da aşikar laboratuvar bulguları varsa tedavi ertelenmelidir.
- Hipertansiyon, diyabetes mellitus, mide ülseri varlığında; gebe, çocuk ve yaşlılarda uygulama hastanede yapılmalıdır.
- İntravenöz MP tedavisine yanıtızsızlık uygulamanın bitiminden ancak 10 gün sonra değerlendirilebilir.
- Plazmaferez, steroid tedavisine yanıt vermeyen ve kalıcı özürüllüğe sahip olacağı öngörülen seçilmiş hastalar için iyi bir seçenektir, IV immüoglobulin (Ig) tedavisinin ataklarda yeri yoktur.

Adrenokortikotropik Hormon ve Steroidler

MS'un enflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olduğunun anlaşılmasına başlamasıyla anti-enflamatuvar ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır.

Halen tüm ilaçlar içinde en güçlü anti-enflamatuvar etkiye sahip grup steroidlerdir. Sentetik steroidlerin IV ve nadiren de oral formları MS ataklarında en sık kullanılan ilaçlardır. Steroidlerin MS ataklarında klinik iyileşmeyi hızlandırdığına ilişkin 1. derecede kanıtlar bulunmaktadır (50,51,52).

Steroidler hem genomik ve hem de nongenomik yollarla anti-enflamatuvar etki gösterirler (dual etki). Sentetik steroidlerin keşfinden hemen sonra fark edilen klasik genomik yol, steroidlere özgü sitozolik reseptörlerinin aktive olmasıyla işlerlik kazanır. Bu reseptörlerin aktive olması için dışarıdan düşük doz steroid vermek ya da ACTH vererek adrenal bezi uyarmak yeterlidir. İkinci yol ise sonradan keşfedilen ve ancak çok yüksek dozda steroid uygulanmasıyla işleyen nongenomik yoldur. Nongenomik yolda hücre membranı üzerine olan direkt etkilerle iyon transportu bozulur ve bölünen T hücrelerinde apoptoz indüklenir. MS'in deneysel modeli olan deneysel otoimmün ensefalomyelitte nongenomik yolun etkinliği açık biçimde gösterilmiştir. Genomik ve nongenomik etkiler steroidlerin MS ataklarındaki olumlu etkilerini birlikte oluştururlar (53).

Kortikosteroidlerin bir başka etkisi santral sinir sitemine enflamatuvar hücre göçünü engellemektir. İntratekal IgG sentezini, miyelin temelli proteini, adezyon moleküllerini, matriks metalloproteinazları ve nörodejenerasyon ürünlerini de azaltırlar (54,55,56). Tüm bu biyokimyasal bulgular steroidlerin atak sırasında hücre ve moleküler düzeyde olumlu etkilerinin göstergeleridir.

Steroid uygulaması kontrast tutulumunu da azaltır. Bu durumun steroidlerin KBB'nin onarıcı etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir. Steroidlerin kontrast tutulumunu azaltıcı etkisi 7-9 hafta kadar sürmektedir (57).

Ataklarda kullanılan ilk ilaç, endojen steroid indükleyici etkisi olan ACTH'dir (58). Plazma steroid düzeylerini yüksek doz MP kadar artırmaması, daha geç etki göstermesi ve daha pahalı olması nedeniyle artık nadiren kullanılmaktadır. Ayrıca günlük 500-1000 mg MP uygulanması ACTH uygulamasıyla karşılaştırıldığında, serum steroid tepe düzeylerini 5-10 kat daha fazla artırır (54). Bunlara rağmen atak tedavisinde ACTH kullanımıyla genellikle MP'ye eşdeğer olumlu etkiler bildirilmiştir (59,60,61). Son dönemde bu eşit sayılabilecek etkinlik ACTH'nin melanokortin reseptörleri üzerinden direkt olarak gösterdiği anti-enflamatuvar ve immünomodülatör etkilere bağlanmaktadır. Sentetik steroidlerin etkin olmadığı opsoklonus-miyoklonus ve infantil spazmda ACTH'un etkili olması da bu özelliği ile ilişkilendirilmektedir (62,63,64).

Pratikte ACTH 80 ünite/gün olacak şekilde intramüsküler ya da subkütan yoldan 5-15 gün süre ile verilir. Sentetik kortikosteroidlerle benzer yan etkilere sahiptir, ancak MP tedavisini tolere edemeyen bazı hastaların ACTH tedavisini tolere edebildiği gösterilmiştir. Yüksek doz MP tedavisini tolere edemeyen hastalarda denenebilir.

Atak tedavisinde en çok kullanılan ilaç MP'dur. MP kortizolün sentetik bir türevidir. Kortizole göre etki süresi daha uzun,

glukokortikoid etkisi daha fazla, mineralokortikoid etkisi daha azdır. Dolayışındaki MP'un yarı ömrü 1,5 saat, metabolitlerinin yarı ömrü 4 saattir. Plazmada en yüksek konsantrasyonuna 2 saatte ulaşırken, BOS'ta bu süre 6 saattir (65).

İntravenöz uygulama sonrası düşük dozlarda oral tedaviyi sürdürmek bazen seçilen bir yöntemdir. Ancak sadece IV uygulamaya üstünlüğü gösterilememiştir (66). Uluslararası optik nörit çalışmasında 3 gün süre ile 1 g/gün IVMP ve ardından 21 gün oral MP uygulamasının, tek başına oral MP uygulamasından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bir başka randomize kontrollü, prospektif çalışmada, 3. ve 6. haftalarda steroid uygulanan grupta EDSS skorlarının daha belirgin olarak düzeldiği gösterilmiştir (67). İki ayrı meta-analiz çalışmasında da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Bunlardan birinde 6 ayrı çalışmadaki 377 hasta değerlendirilmiş, MP veya ACTH kullananlarda 1. ay sonunda EDSS skorları kullanmayanlara göre belirgin şekilde daha iyi bulunmuştur (göreceli olasılık oranı: 0,37) (68). Bir başka meta-analiz çalışmasında da özürülülük skorları açısından benzer sonuçlara ulaşılmıştır (69).

Ancak optik nörit ataklarında steroid tedavisini kapsamlı olarak değerlendiren bir başka meta-analiz çalışmasında, yüksek doz steroid kullanımının uzun dönemde özürülülük üzerine olumlu etkileri gösterilememiştir (70).

Son yıllarda ataklar sırasında yüksek doz MP'nun oral yoldan verilmesi çokça tartışılmaktadır. Çalışmaların büyük çoğunluğunda MP IV yolla kullanılırken, birkaçında da oral yolla kullanılmıştır. Eşit dozda oral ve IVMP kullanımı ile gruplar arasında etkinlik bakımından fark saptanmamıştır. Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalar içinde en iyi dizayn edilmiş olan ve 49 hasta ile yapılan, oral (1250 mg/gün/3 gün) ve IV (1000 mg/gün/3 gün) karşılaştırma çalışmasında, hem EDSS skorları hem de MRG açısından gruplar arasında 1., 4. ve 12. haftalarda fark saptanmamıştır (71). Bazı merkezlerde özellikle yakın takip gerektirmeyen durumlarda oral steroid uygulaması artmıştır. Ancak ülkemizde oral MP'nin 16 mg içeren formları mevcuttur ki bu da hastanın her gün 60-70 tablet birden almasını gerektirir. Oral uygulama yapılacaksa gastrointestinal yoldaki kayıp nedeniyle doz olarak IV uygulamanın %25 fazlasının verilmesi uygun olabilir.

Steroidlerin Yan Etkileri

Hayvan çalışmalarında oligodendrosit aracılı remiyelinizasyonun steroid kullanımı ile azaldığı gösterilmiştir (72). Steroidlerle beyin atrofisinin arttığı yönündeki sonuçlar çelişkilidir. Bu olasılıkla antiödem etkiye bağlı "psödo-atrofi" durumudur. Steroidlerin kognisyon ve bellek üzerinde de olumsuz etkiler gösterebildiği bilinmektedir. Ancak bu etkiler hemen her zaman geçicidir. Yüksek doz steroid uygulamasıyla kemik oluşumu hemen azalmakta ve kemik rezorpsiyonu artmaktadır. Ancak bu etki de büyük olasılıkla geçicidir. Uzun dönemde ataklar sırasında yüksek doz steroid uygulamasının kemik yoğunluğu üzerine olumsuz etkisi gösterilememiştir (73).

Steroidlerin diğer olumsuz yan etkileri arasında hiperglisemi ve glikozüri (%5); gastrointestinal intolerans ve dispepsi, insomni, öfori ve depresyon gibi psikiyatrik etkiler, daha nadiren ağızda metalik tat, yüzde kızarma, kilo alımı, parestezi ve enfeksiyonlar yer alır. Çok nadir olarak aseptik femur başı nekrozu ve katarakta neden olabilir.

İmmünsüpresan kullanan hastalarda özellikle daha önce geçirilmiş varicella-zoster enfeksiyonu varsa birlikte asiklovir ya da valasiklovir kullanılabilir (74).

Hasta perspektifinden bakıldığında ataklarda steroid uygulaması açısından farklı bilgilere ulaşmak mümkündür. Bu konuyu ele alan bir çalışmada, tedavi sırasında hastaların üçte biri tedaviye ilişkin herhangi bir yan etki bildirmemiş, üçte ikisi bir ya da daha fazla yan etki bildirmiştir. Yan etki bildirenlerin dörtte biri bu etkilerin orta ya da ciddi düzeyde olduğunu bildirmesine karşın sadece %1'i yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kaldıklarını beyan etmişlerdir. Bildirilen yan etkilerden en sık olanı uykusuzluktur (%72). Diğerleri sıklık sırasına göre depresif duygudurum (%62), ağızda metalik tat (%59), baş ağrısı (%59), anksiyete (%56) ve vücutta şişmedir (%52) (20).

Pratikte İntravenöz Metilprednizolon Uygulaması

İntravenöz günlük doz genellikle 1 gr, uygulama süresi 3-10 gündür. Genellikle 100-250 ml %0,9 NaCl veya %5-10 dekstroz solüsyonu içerisinde en az 60 dakika gidecek şekilde verilir. Diyabetli hastalarda NaCl içeren, hipertansif hastalarda ise dekstroz içeren solüsyonlar tercih edilmelidir. Günlük dozu 500 mg ve 2 gr şeklinde uygulayanlar da vardır. Günde 2 gr ve 500 mg IVMP uygulamasını karşılaştıran bir çalışmada 2 gr alan grupta lezyonlarda kontrast tutulumu daha belirgin şekilde azalmasına karşın diğer ölçütlerde fark saptanmamıştır (75).

Steroidler genellikle bioritme uygun olacak şekilde sabah saatlerinde verilmektedir. Ancak gündüz ve gece IV steroid uygulamasını karşılaştıran ve 17 hastayı içeren küçük çaplı bir çalışmada gece uygulamasının daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (76).

İntravenöz MP uygulaması öncesinde kan basıncı ölçümü ile açlık kan glukozu, sedimentasyon, C-reaktif protein, elektrolitler, tam idrar tetkiki ve direkt akciğer grafisi yapılmalıdır. Sistemik bir enfeksiyonun klinik bulguları ya da aşkar laboratuvar bulguları varsa tedavi ertelenmelidir. Laboratuvar bulgularında asemptomatik idrar yolu enfeksiyonu işaretleri varsa antibiyotiklerle birlikte uygulama yapılabilir.

Uygulama öncesi kontrendikasyon yoksa tüm hastalara H2 reseptör antagonistleri verilmeli, epigastrik yanma ve dispepsi açısından hastalar izlenmelidir. Kan basıncı artışına ilişkin klinik bulgular ortaya çıkarsa bu açıdan da hasta sık aralıklarla izlenmelidir. Kardiyak hastalığı olanlarda uygulama süresi daha uzun olmalıdır. Uygulama süresince tuzsuz diyet uygulanmalıdır.

Uygulama sırasında elektrolit bozukluklarından en sık görüleni hipokalemidir. Kalp ritmi anormallikleri ve ani gelişen güçsüzlük durumunda akla gelmelidir.

Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve mide ülseri varlığında, gebe, çocuk ve yaşlılarda uygulama hastanede yapılmalıdır.

Gebelerde 2. ve 3. trimesterde IV uygulama yapılabilir, ilk trimesterde yapılmamalıdır. Postpartum süt veren annelerde süt sağılıp buzdolabına konduktan sonra uygulama yapılmalıdır. Uygulamanın bitiminden 4 saat sonra anne süt verebilir. Bu 4 saat içinde bebek sağılmış olan sütle beslenebilir.

Ataklarda yüksek doz steroidlerin erken dönemde (ilk bir hafta içinde) başlanması önemlidir. Ağır bir atak geçiren ve atağı öğleden

sonra saptanmış bir hastada kontrendikasyon yoksa uygulamaya aynı gün içinde başlanabilir ve her yeni gündeki uygulama sabah saatlerine doğru kaydırılabilir.

Ataklar sırasında yüksek doz steroid uygulamasının uzun dönemde özürllülük üzerine etkileri tartışmalıdır. Bu konuda yapılmış prospektif çalışmalar yoktur ve retrospektif olarak yapılan meta-analizlerin uzun dönem özürllülük durumunu sağlıklı şekilde yansıtmaması güçtür. Öte yandan yüksek doz steroid uygulamasının atak sonrası özürllülük açısından plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir ve kanıtlar 1. derecedir. Tüm kılavuzlarda özürllülük yaratan ataklar sırasında yüksek doz steroid uygulaması önerilmektedir.

Plazmaferez

MS patogenezinde humoral bağışıklığın rolünün daha iyi anlaşılmasına başlanmasıyla plazmaferez ve IVIg denemeleri başlamıştır. İntravenöz Ig'nin ataklardaki etkinliğine ilişkin veriler çelişkilidir. Bu alanda yapılan ilk çalışmada olumlu sonuçlar bildirilmesine karşın, daha sonra yapılan çalışmalarda sonuçlar olumsuzdur. Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu kılavuzunda ikinci sıra olarak denenebileceği belirtilse de Amerika'nın kılavuzlarında yeri yoktur. Steroide ek olarak IVIg ya da plasebo uygulanan ve 76 hastayı içeren bir çalışmada, gruplar arasında fark saptanmamıştır (77). Bugün için atak tedavisinde yeri yoktur.

Plazmaferez için ise durum farklıdır ve steroidlere yanıtız ataklarda %70'lere kadar varan etkinliğe sahiptir.

MS hastalarının çoğunluğu oluşturduğu demiyelinizan hastalık tanısı almış ve atak geçiren 36 hastada yapılan çalışmada, steroidlere yanıtızlık durumunda plazmaferez uygulanan grupta %42, plasebo uygulanan grupta %6 oranında iyileşme saptanmıştır (78). Üç ayrı retrospektif çalışmada atakları yüksek doz steroidle dirençli, kesin tanıli toplam 87 MS hastasının üçte ikisinde plazma değişimi uygulanmasıyla etkin tedavi sağlandığı bildirilmiştir (79,80,81).

Yüksek doz steroid tedavisine dirençli akut izole optik nörit için durum farklıdır ve plazma değişiminin yararı gösterilememiştir. Ancak nöromiyelitis optikaya eşlik eden optik nöritte etkin bulunmuştur (82).

Klinik izole sendrom veya akut atak ya da kötüleşmesi olan hastalarda ilk tedavi olarak uygulanan plazma değişimi bir meta-analiz çalışmasında %72 oranında etkin bulunmuş, EDSS skorlarında ortalama 0,75 puanlık azalma sağlanmıştır (83). SPMS'un ataklarla giden formunda da etkin olduğunu gösteren, ancak kanıt düzeyi düşük bir çalışma mevcuttur (84). Ataklarda steroidle yanıtızlık tanımını yapabilmek için uygulamanın başlangıcından itibaren en az 10 gün geçmiş olması gerekir.

Plazmaferez santral ya da periferik venöz kateterle yapılır. Plazma volümününün 1,5 katı, günün başında değiştirilir. Toplam 5-7 uygulama yapılır. Aktif enfeksiyon, hipotansiyon, bradikardi, dehidratasyon, lökopeni varsa yapılmamalıdır. Ciddi komplikasyonlar riski %4,6, ölüm riski %1,5 kadardır. Ciddi komplikasyonlar arasında anafaksi, tromboz, sepsis, pnömotoraks, hipotansiyon, hipertermi, hipokalemi ve hipokalsemi yer alır.

Uygulama günleri ve bir gün öncesinde hipotansiyonu engellemek için bol sıvı alınmalıdır.

Plazmaferez öncesi iyi prognostik özellikler kısa hastalık süresi, derin tendon reflekslerinin korunmuş olması, MRG'de

plak çevresinde ödem ve halkasal kontrast tutulumu bulunmasıdır (79). Sonuç olarak ciddi komplikasyonları nedeniyle plazmaferez ancak seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır. Steroid tedavisine yanıt vermeyen ve kalıcı özürllülüğe neden olacağı öngörülen ataklar için iyi bir seçenektir.

Steroid ve plazma değişimi tedavilerine yanıt vermeyen ya da bu tedavilerin uygulanmadığı hastalarda yeterli bilimsel kanıtlar bulunmamakla birlikte yüksek doz siklofosamid veya rituksimab denenebilir (85,86).

Sonuç

MS'de ataklar ve özellikleri klinik tablonun ve tedavinin ana belirleyicilerindedir. Atakların hasta ve hekim tarafından tanınması, taklitçilerinden ayırt edilmesi, uygun şekilde incelenmesi, gerekli görüldüğünde tedavi edilmesi ve sonuçlarının izlemi büyük önem taşır. Bunlara yönelik olarak hasta ve hekim eğitimlerinin artırılması gerekir. Atak tedavisinin uzun dönemde özürllülük üzerine etkisini değerlendiren iyi dizayn edilmiş çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Kaynaklar

1. Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology. *Curr Opin Neurol* 2014;27:271-278.
2. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 2006;52:61-76.
3. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907-911.
4. Siva A. The spectrum of multiple sclerosis and treatment decisions. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:333-338.
5. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol* 2014;72 Suppl 1:1-5.
6. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology* 2015;44:199-214.
7. Galea I, Ward-Abel N, Heesen C. Relapse in multiple sclerosis. *BMJ* 2015;350:h1765.
8. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001331.
9. Nos C, Sastre-Garriga J, Borrás C, Rio J, Tintore M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10:413-416.
10. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009;27:485-517.
11. Amedei A, Prisco D, D'Elia MM. Multiple sclerosis: the role of cytokines in pathogenesis and in therapies. *Int J Mol Sci* 2012;13:13438-13460.
12. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-285.
13. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1649-1673.
14. Davis FA. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis: novel implications of lesion size. *Mult Scler* 2014;20:515-516.
15. Lubetzki C, Stankoff B. Demyelination in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014;122:89-99.

16. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinstenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
17. Zogdrager A, De Keyser J. Menstrually related worsening of symptoms in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997;149:95-97.
18. Duddy M, Lee M, Pearson O, Nikfekar E, Chaudhuri A, Percival F, Roberts M, Whitlock C. The UK patient experience of relapse in Multiple Sclerosis treated with first disease modifying therapies. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3:450-456.
19. Quinn D, Bowen A, Leary A. The value of the multiple sclerosis specialist nurse with respect to prevention of unnecessary emergency admission. *Mult Scler* 2014;20:1669-1670.
20. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, Aban IB, Musani SK, Srinivasasainendra V, Cutter GR. Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:1414-1421.
21. Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, Hijdra D, Laman JD, Savelkoul HF, van Der Meche FG, van Doorn PA, Hintzen RQ. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain* 2002;125:952-960.
22. D'Hooghe M B, Nagels G, Bissay V, De Keyser J. Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16:773-785.
23. Jin Y, de Pedro-Cuesta J, Soderstrom M, Stawiarz L, Link H. Seasonal patterns in optic neuritis and multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2000;181:56-64.
24. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology* 2012;79:261-266.
25. Martinelli V, Dalla Costa G, Colombo B, Dalla Libera D, Rubinacci A, Filippi M, Furlan R, Comi G. Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler* 2014;20:147-155.
26. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinstenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
27. Flachenecker P, Meissner H. Fatigue in multiple sclerosis presenting as acute relapse: subjective and objective assessment. *Mult Scler* 2008;14:274-277.
28. Larner AJ, Young CA. Acute amnesia in MS revisited. *Int MS J* 2009;16:102-104.
29. Coebergh JA, Roosendaal SD, Polman CH, Geurts JJ, van Woerkom TC. Acute severe memory impairment as a presenting symptom of multiple sclerosis: a clinical case study with 3D double inversion recovery MR imaging. *Mult Scler* 2010;16:1521-1524.
30. Taylor RS. Multiple sclerosis potpourri. Paroxysmal symptoms, seizures, fatigue, pregnancy, and more. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998;9:551-559.
31. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985;1:1313-1315.
32. Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, Girard M, Lugaresi A, Grammond P, Grand'Maison F, Oreja-Guevara C, Boz C, Hupperts R, Petersen T, Giuliani G, Iuliano G, Lechner-Scott J, Barnett M, Bergamaschi R, Van Pesch V, Amato MP, van Munster E, Fernandez-Bolanos R, Verheul F, Fiol M, Cristiano E, Slec M, Rio ME, Spitaleri D, Alroughani R, Gray O, Saladino ML, Flechter S, Herbert J, Cabrera-Gomez JA, Vella N, Paine M, Shaw C, Moore E, Vucic S, Savino A, Singhal B, Petkovska-Boskova T, Parratt J, Sirbu CA, Rozsa C, Liew D, Butzkueven H, Group MSS. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20:1511-1522.
33. Nickerson M, Cofield SS, Tyry T, Salter AR, Cutter GR, Marrie RA. Impact of multiple sclerosis relapse: The NARCOMS participant perspective. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:234-240.
34. Bramow S, Frischer JM, Lassmann H, Koch-Henriksen N, Lucchinetti CF, Sorensen PS, Laursen H. Demyelination versus remyelination in progressive multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:2983-2998.
35. Vukusic S, Confavreux C. Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol* 2007;20:269-274.
36. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003;61:1528-1532.
37. Hirst C, Ingram G, Pearson O, Pickersgill T, Scolding N, Robertson N. Contribution of relapses to disability in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:280-287.
38. Ramo-Tello C, Grau-Lopez L, Tintore M, Rovira A, Ramio i Torrenta L, Brieva L, Cano A, Carmona O, Saiz A, Torres F, Giner P, Nos C, Massuet A, Montalban X, Martinez-Caceres E, Costa J. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler* 2014;20:717-725.
39. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sutlas N, Agaoglu J, Turan F, Ozmenoglu M, Togrul E, Demirkiran M. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology* 1998;51:765-772.
40. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, Cosi V. Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis. *J Neurol Sci* 2001;189:13-21.
41. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, Nelson LM. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol* 2006;63:1686-1691.
42. Leone MA, Bonisconi S, Collimedaglia L, Tesser F, Calzoni S, Stecco A, Naldi P, Monaco F. Factors predicting incomplete recovery from relapses in multiple sclerosis: a prospective study. *Mult Scler* 2008;14:485-493.
43. Novotna M, Paz Soldan MM, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, Atkinson EJ, Siva A, Keegan BM, Pirko I, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Noseworthy JH, Weinstenker BG, Rodriguez M, Kantarci OH. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 2015;85:722-729.
44. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinstenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-952.
45. Guttmann CR, Rousset M, Roch JA, Hannoun S, Durand-Dubief F, Belaroussi B, Cavallari M, Rabilloud M, Sappey-Mariniere D, Vukusic S, Corton F. Multiple sclerosis lesion formation and early evolution revisited: A weekly high-resolution magnetic resonance imaging study. *Mult Scler* 2016;22:761-769.
46. Gasperini C, Pozzilli C, Bastianello S, Koudriavtseva T, Colleluori A, Millefiorini E, Thompson AJ, Horsfield MA, Galgani S, Bozzao L, Fieschi C. The influence of clinical relapses and steroid therapy on the development of Gd-enhancing lesions: a longitudinal MRI study in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 1997;95:201-207.
47. Ferraro D, Simone AM, Bedin R, Galli V, Viterba F, Federzoni L, D'Amico R, Merelli E, Nichelli PE, Sola P. Cerebrospinal fluid oligoclonal IgM bands predict early conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome. *J Neuroimmunol* 2013;257:76-81.
48. Tintore M, Rovira A, Rio J, Tur C, Pelayo R, Nos C, Tellez N, Perkal H, Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008;70:1079-1083.
49. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, Bestwick JP, Meier UC, Marta M, Dalla Costa G, Runia T, Evdoshenko E, Lazareva N, Thouvenot E, Iaffaldano P, Drenzo V, Khademi M, Piehl F, Comabella M, Sombekke M, Killestein J, Hegen H, Rauch S, D'Alfonso S, Alvarez-Cermeno JC, Kleinova P, Horakova D, Roesler R, Lauda F, Llufrui S, Avsar T, Uygunoglu U, Altintas A, Saip S, Menge T, Rajda C, Bergamaschi R, Moll N, Khalil M, Marignier R, Dujmovic I, Larsson H, Malmstrom C, Scarpini E, Fenoglio C, Wergeland S, Laroni A, Annibaldi V, Romano S, Martinez AD, Carra A, Salvetti M, Uccelli A, Torkildsen O, Myhr KM, Galimberti D, Rejdak K, Lycke J, Frederiksen JL, Drulovic J, Confavreux C, Brassat D, Enzinger C, Fuchs S, Bosca I, Pelletier J, Picard C, Colombo E, Franciotta D, Derfuss T, Lindberg R, Yaldizli O, Vecsei L, Kieser BC, Hartung HP, Villoslada P, Siva A, Saiz A, Tumani H, Havrdova E, Villar LM, Leone M, Barizzone N, Deisenhammer F, Teunissen C, Montalban X, Tintore M, Olsson T, Trojano M, Lehmann S, Castelnovo G, Lapin S, Hintzen R, Kappos L, Furlan R, Martinelli V, Comi G, Ramagopal SV, Giovannoni G. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler* 2015;21:1013-1024.

50. Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, Perla F, Delsedime M, Gusmaroli G, Bergamini L. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986;36:238-243.
51. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:511-516.
52. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, Buckley EG, Corbett JJ, Kupersmith MJ, Miller NR. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:581-588.
53. Gold R, Buttgeriet F, Toyka KV. Mechanism of action of glucocorticosteroid hormones: possible implications for therapy of neuroimmunological disorders. *J Neuroimmunol* 2001;117:1-8.
54. Warren KG, Catz I, Jeffrey VM, Carroll DJ. Effect of methylprednisolone on CSF IgG parameters, myelin basic protein and anti-myelin basic protein in multiple sclerosis exacerbations. *Can J Neurol Sci* 1986;13:25-30.
55. Sloka JS, Stefanelli M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:425-432.
56. Gelati M, Corsini E, De Rossi M, Masini L, Bernardi G, Massa G, Boiardi A, Salmaggi A. Methylprednisolone acts on peripheral blood mononuclear cells and endothelium in inhibiting migration phenomena in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002;59:774-780.
57. Barkhof F, Tas MW, Frequin ST, Scheltens P, Hommes OR, Nauta JJ, Valk J. Limited duration of the effect of methylprednisolone on changes on MRI in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1994;36:382-387.
58. Jonsson B, von RG, Sahlgren E. [Treatment of sclerosis disseminata with ACTH]. *Nord Med* 1950;43:380-381.
59. Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG, Dick DJ, Walls TJ, Newman PK, Saunders M, Tilley PJ. Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:157-159.
60. Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Campi A, Eoli M, Scaioli V, Nespolo A, Corridori F. Double-blind randomized trial of ACTH versus dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis bouts. Clinical, cerebrospinal fluid and neurophysiological results. *Eur Neurol* 1989;29:10-14.
61. Thompson AJ, Kennard C, Swash M, Summers B, Yuill GM, Shepherd DI, Roche S, Perkin GD, Loizou LA, Ferner R. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology* 1989;39:969-971.
62. Thompson AJ, Kennard C, Swash M, Summers B, Yuill GM, Shepherd DI, Roche S, Perkin GD, Loizou LA, Ferner R, et al. Relative efficacy of intravenous methylprednisolone and ACTH in the treatment of acute relapse in MS. *Neurology* 1989;39:969-971.
63. Arnason BG, Berkovich R, Catania A, Lisak RP, Zaidi M. Mechanisms of action of adrenocorticotropic hormone and other melanocortins relevant to the clinical management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;19:130-136.
64. Berkovich R, Agius MA. Mechanisms of action of ACTH in the management of relapsing forms of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2014;7:83-96.
65. 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.
66. Perumal JS, Caon C, Hreha S, Zabad R, Tselis A, Lisak R, Khan O. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2008;15:677-680.
67. Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998;51:529-534.
68. Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, Candelise L. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001331.
69. Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, Lee JC, Beck G, Block V, Durelli L, LaMantia L, Barnes D, Sellebjerg F, Rudick RA. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000;6:267-273.
70. Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD001430.
71. Ramo-Tello C, Grau-Lopez L, Tintore M, Rovira A, Ramio i Torrenta L, Brieva L, Cano A, Carmona O, Saiz A, Torres F, Giner P, Nos C, Massuet A, Montalban X, Martinez-Caceres E, Costa J. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler* 2014;20:717-725.
72. Chari DM, Zhao C, Kotter MR, Blakemore WF, Franklin RJ. Corticosteroids delay remyelination of experimental demyelination in the rodent central nervous system. *J Neurosci Res* 2006;83:594-605.
73. Zorzon M, Zivadinov R, Locatelli L, Giuntini D, Tonic M, Bosco A, Nasuelli D, Bratina A, Tommasi MA, Rudick RA, Cazzato G. Long-term effects of intravenous high dose methylprednisolone pulses on bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005;12:550-556.
74. Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, Morris MI, Reder AT, Tornatore C, Gershon A, Gershon M, Levin MJ, Bezuidenhout M, Putzki N. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol* 2015;72:31-39.
75. 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;50:1833-1836.
76. Glass-Marmor L, Paperna T, Ben-Yosef Y, Miller A. Chronotherapy using corticosteroids for multiple sclerosis relapses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:886-888.
77. Sorensen PS, Haas J, Sellebjerg F, Olsson T, Ravnborg M, Group TS. IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. *Neurology* 2004;63:2028-2033.
78. Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878-886.
79. Magana SM, Keegan BM, Weinschenker BG, Erickson BJ, Pittock SJ, Lennon VA, Rodriguez M, Thomsen K, Weigand S, Mandrekar J, Linbo L, Lucchinetti CF. Beneficial plasma exchange response in central nervous system inflammatory demyelination. *Arch Neurol* 2011;68:870-878.
80. Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramio-Torrenta L, Rio J, Valles M, Lozano M, Castilla MD, Calabia J, Horga A, Graus F, Montalban X, Saiz A. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009;73:949-953.
81. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif* 2009;28:108-115.
82. Bennett JL, Nickerson M, Costello F, Sergott RC, Calkwood JC, Galetta SL, Balcer LJ, Markowitz CE, Vartanian T, Morrow M, Moster ML, Taylor AW, Pace TW, Frohman T, Frohman EM. Re-evaluating the treatment of acute optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:799-808.
83. Ehler J, Koball S, Sauer M, Mitzner S, Hickstein H, Benecke R, Zettl UK. Response to Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Treatment in Clinically Isolated Syndromes and Acute Worsening of Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis of 90 Patients. *PLoS One* 2015;10:e0134583.
84. Linker RA, Chan A, Sommer M, Koziolok M, Muller GA, Paulus W, Gold R. Plasma exchange therapy for steroid-refractory superimposed relapses in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:1288-1289.
85. Harrison DM, Gladstone DE, Hammond E, Cheng J, Jones RJ, Brodsky RA, Kerr D, McArthur JC, Kaplin A. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high-dose cyclophosphamide induction followed by glatiramer acetate maintenance. *Mult Scler* 2012;18:202-209.
86. Sempere AP, Feliu-Rey E, Sanchez-Perez R, Nieto-Navarro J. Neurological picture. Rituximab for tumefactive demyelination refractory to corticosteroids and plasma exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1338-1339.