

Multiple Skleroz Hastalığına Karşı Tedavi Yaklaşımları

Treatment Approaches Against Multiple Sclerosis

Fulden ULUCAN-KARNAK*

ÖZET

Multiple skleroz, bağışıklık sisteminin savunma amaçlı olarak sinir hücrelerini çevreleyen miyelin kılıfı yok etmeye çalışması ile ortaya çıkan bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Teşhisi için çok farklı metotlar kullanılmakta ve tanıyı kesinleştirmek uzun zaman almaktadır. Hastalığın tedavisinde ise klinik onaylı ilaçlar olmasına rağmen hiçbiri tek başına tamamen başarılı ve yeterli değildir. Tedavi başarısını ve hastaların yaşam kalitesini arttırmak için fizyoterapi ve kök hücre tedavilerinin tek başına ya da birlikte kullanıldığı çok çeşitli araştırmalar yürütülmektedir. Bu derlemede multiple skleroz hastalığına karşı uygulanan tedavi yaklaşımlarının paylaşılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Multiple skleroz, tedavi yaklaşımları, kök hücre

ABSTRACT

Multiple sclerosis is a central nervous system disease that occurs when the immune system tries to destroy the myelin sheath surrounding nerve cells for defense purposes. Many different methods are used for its diagnosis and it takes a long time to confirm the diagnosis. Although there are clinically approved drugs for treatment for the disease, none of them alone is totally successful and sufficient. Various studies are carried out in which physiotherapy and stem cell therapies are used alone or in combination to increase the success of treatment and the quality of life of patients. In this review, it is aimed to share the treatment approaches used against multiple sclerosis disease.

Key Words: Multiple sclerosis, therapy approaches, stem cell

Sorumlu Yazar:

Adı Soyadı: Dr. Fulden ULUCAN-KARNAK

Adres: Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Teknolojiler Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

e-mail: ulucanfulden@gmail.com

* Dr., Ege Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Teknolojiler Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

GİRİŞ

Multiple skleroz hastalığı, 1868'de Jean Martin Charcot tarafından sinir sisteminin yeni bir hastalığı olarak tanımlanmıştır. ⁽¹⁾ Multiple skleroz (MS), bağışıklık sistemindeki savunma amaçlı T ve B hücrelerinin, nedeni henüz anlaşılamamış bir şekilde, sinir hücrelerinin çevresinde bulunan miyelin kılıfı vücuda yabancı bir madde olarak algılanması ve yok etmeye çalışması sonucu plak oluşumu ile kendini göstermektedir. ⁽²⁾ MS'in dört klinik formu olduğu bilinmektedir.

Tekrarlayan/Düzelen Tip; en yaygın rastlanan ve vakaların yaklaşık %85'ini oluşturan tiptir. Günler ve haftalar içinde gelişen ayrı ataklarla karakterize edilir ve ardından haftalar veya aylar boyunca atak görülmez. Remisyon döneminde semptomlar hafiftir ya da hiç görülmez. Ataklar arasında hastanın nörolojik işlevi kötüleşmez.

İkincil Progresif Tip; tekrarlamalar ile karakterize edilir, ardından akut ataklarla ilişkili olmayan kademeli nörolojik bozulma görülür.

Birincil Progresif Tip; hastalığın başlangıcından itibaren sürekli fonksiyonel düşüş ile karakterizedir. Hiç tekrarlama olmaz.

Progresif Tekrarlayan Tip; daha sonra üst üste bindirilen akut ataklar ile hastalığın başlangıcından itibaren istikrarlı fonksiyonel düşüş ile karakterize edilir. Birincil progresif tipten tekrarlamalar meydana gelene kadar erken aşamalarda ayırt edilemez. ⁽³⁾

Multiple skleroz hastalığını teşhis edebilmek için kan, idrar gibi vücut sıvılarında tespit edilebilen ve hastalığa özgü durumu, süreci ya da hastalığı işaret eden bir biyobelirteç yoktur. Hastalığın teşhisi esas olarak tıbbi geçmişe ve nörolojik muayeneye göre konulmaktadır.

Ataklar, ateş veya enfeksiyon yokluğunda anatomik bir lokalizasyonla ilişkilendirilebilen 24 saatten fazla süren yeni nörolojik defisitler olarak tanımlanır. Atak ile başvuran bir hastada, tanıyı doğrulamak için en önemli

paraklinik test gadolinyum içeren intravenöz (iv) kontrast madde ile manyetik rezonans görüntülemidir (MRI). ⁽⁴⁾ MS tanısında bir diğer önemli inceleme de beyin omurilik sıvısı (BOS) muayenesi için lomber ponksiyon ve temel BOS biyokimyası (glikoz, protein, albümin, IgG ve laktat seviyeleri), mikrobiyolojik testler (hücre sayımı ve gerekirse diğer mikrobiyal ve ELISA testleri), sitopatolojik değerlendirme (kötü huylu hücreler için tarama) ve intratekal immüno globulin G (IgG) sentezi için testler, hem kantitatif (IgG indeksi) hem de niteliksel (oligoklonal bant [OCB] analizi) olarak yapılmaktadır. Bunların dışında gerektiğinde elektrofizyolojik testler (görsel uyarılmış potansiyeller [VEP] ve somatosensoryel uyarılmış potansiyeller [SEP]) yapılabilmektedir. ⁽⁵⁾

Multiple skleroz hastalığı genellikle 20-40 yaşları arasında saptanır, ancak %1'den azı çocuklukta ve yaklaşık %2 ila %10'u 50 yaş sonrasında ortaya çıkmaktadır. Bu patolojik durum kadınları erkeklerden daha fazla etkilemektedir (cinsiyet oranı 2.5: 1) ve hastalığın prevalansı coğrafi bölgeye göre değişiklik gösterse de ortalama 100.000 kişide 120 olarak verilmektedir. MS'nin etiyolojisi net olmamakla birlikte çok faktörlü bir hastalık olarak düşünülebilir ve çevresel etkilerle birlikte genetik bir yatkınlığı içermektedir. ⁽⁶⁾

Multiple Skleroza Karşı Tedavi Yaklaşımları

Multiple skleroz'da, hastaların yaşam kalitelerini iyileştirmek için ilaç tedavisi, fizik tedavi ve kök hücre tedavisi gibi çeşitli müdahaleler kullanılmaktadır. Önerilen bu tedavilerin bir arada kullanımı ile hastaların engelliliği azalmakta ve sonuç olarak dünya çapında bu bireylerin yaşam boyu bakımı ile ilişkili maliyetler azalmaktadır. ⁽⁷⁾

İlaç Tedavisi

Multiple skleroz için 1990'larda ilk tedavinin onaylanması ile başlayan süreç, birçok hastanın yaşamları üzerindeki etkisini önemli ölçüde azaltabilecek birden fazla terapötik seçeneğin ortaya çıkışı ile devam etmiş-

tir. Farklı uygulama şekilleri ile farklı tip ilaçlar araştırılmış ve tedavide kullanılmaya başlanmıştır. IFN β , natalizumab, dimetil fumarat, daclizumab, alemtuzumab, ocrelizumab bu ilaçlardan bazılarıdır. İlaç tedavisi ile en önemli ilerleme tekrarlayan/düzelen tip MS de kat edilmiştir. ⁽⁸⁾ Şu anda, CD20 hedefli üç monoklonal antikör MS tedavisi için onaylanmış ve diğer bazı ajanlar gelişmelerinin son aşamasındadır. ⁽⁹⁾ Mevcut ilaçların önerilen dozları ve kullanım sıklıkları hastaların ilaca verdiği cevaba göre değişiklik göstermektedir. ⁽¹⁰⁾

Nükseden MS teşhisi (2010 McDonald's kriterlerine göre) ve önceki iki yıl içinde en az bir belgelenmiş atak olan hastalarda birinci basamak hastalığı değiştirecek tedavi başlatılmalıdır; spesifik ilacın seçimine gelince, yüksek doz IFNB 1-a ve glatiramer asetat (GA), yerleşik enjekte edilebilir terapiler arasında tercih edilen seçeneklerdir. Ancak azatioprin, teriflunomid ve dimetil fumarat gibi oral tedaviler de kullanılmaktadır. Birden fazla seçenek göz önüne alındığında, yetersiz yanıt veren herhangi bir MS hastasında tedavi değişikliğine gidilmektedir. ⁽¹¹⁾

Yapılan çalışmalar doğrultusunda elde edilen son kanıtlar, MS ataklarının genetik arka planda viral enfeksiyonlar gibi çevresel ve eksojen etkenler tarafından tetiklendiğini öne sürse de çok karmaşık patogenezi tam olarak anlayamamıştır. Bu nedenle, MS'nin mevcut immünosupresyon temelli tedavilerinin etkinliği çok düşüktür. Fingolimod ve dimetil fumarat gibi yeni ortaya çıkan hastalığı değiştiren immünomodülatör ajanlar ilerleyen nörodejeneratif süreci durduramamaktadır. Bu nedenle nöronal hücre kaybı ve remiyelinizasyon yetmezliğinin üstesinden gelmeyi ve endojen miyelin onarım kapasitesini artırmayı amaçlayan hücre replasman tedavisi yaklaşımı alternatif bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bu amaçla da kök hücre tedavileri uygulanmaktadır. ⁽¹²⁾

Kök Hücre Tedavisi

Farklı hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeline ve kendisini yenileyebilme gücüne sahip hücreler olan kök hücreler, hasar gören miyelin kılıfın onarımında büyük rol oynamaktadır. En az beş tip kök hücre, potansiyel terapötik yaklaşımlar olarak kabul edilmiştir. Bu kök hücreler otolog hematopoietik (aHSC), mezenkimal (MSC), nöronal (NSC), indüklenmiş pluripotent (iPSC) ve insan embriyonik (hESC) kök hücreleridir. Bu hücre temelli tedavilerin her biri;

- i) immünoterapi kullanarak arızalı immün sistemin yerini yüksek doz immünosupresif tedavi (HDIT) ve ardından aHSC uygulaması;
- ii) sitokinlerin (MSC) değiştirilmesiyle immün yanıtın ve iç onarım mekanizmalarının modifiye edilmesi;
- iii) hasarlı veya kayıp nöronal dokunun NSC veya iPSC ile değiştirilmesi ve immünosupresif ve nöroprotektif mekanizmaların (hESC) sağlanması şeklinde gerçekleştirilmektedir. ⁽¹³⁾

Nöral kök / öncü hücrelere (NPC'ler) veya mezenkimal kök hücrelere (MSC'ler) dayalı tedaviler, MS hastalarında, remiyelinizasyon ve immünomodülasyon yoluyla nöroproteksiyonu doğrudan veya dolaylı olarak teşvik ederek nöronal hasarı sınırlayabilmektedir. ⁽¹⁴⁾

Otolog mezenşimal kök hücrelerin MS tedavisi için kullanımı sonrası önemli bir klinik yanıt ya da advers etki gözlenmemektedir. Fakat hastalarda fonksiyon ölçümlerinde iyileşme görülmüştür. Tedaviden sonra genel sakatlığın ilerlemesi de azalmıştır. ⁽¹⁵⁾ Yapılan çalışmalar, otolog mezenşimal kök hücre transplantasyonunun enflamatuvar MS aktivitesinin baskılanması için yüksek bir etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Uygulanan prosedürün, tekrarlayan/düzelen tip MS hastalarında nörolojik iyileşmeye yol açtığına dair kanıtlar sağlamıştır. ⁽¹⁶⁾

Progresif multiple skleroz tedavisi için çok az ilaç onaylanmıştır ve onaylı ilaçlar bile dejenerasyonu durdurmada veya onarımı desteklemede tam anlamıyla başarılı olmamıştır. Nöral kök hücre transplantasyonu, progresif tip multiple skleroz gibi nörolojik hastalıklarla ilgili klinik öncesi çalışmalarda cesaret verici terapötik potansiyel göstermektedir. Ancak şimdiye kadar böyle bir uygulamayı destekleyen çok az klinik veriye ulaşılmıştır.

Kök hücre tedavisi protokolü, her hasta için hastanın durumuna göre belirlenmektedir. Hastalığın erken dönem teşhisi ve erken dönemde uygulanan kök hücre tedavisi başarı oranını ciddi oranda arttırmaktadır. NSC'ler, yani yetişkin NSC'ler, oligodendrositlere farklılaşabilir ve remiyelinizasyonu tetikleyebilir. MSC'ler, tüm endojen progenitörlerin onarım oranını etkiler. Otolog HSC transplantasyonu, standart tedaviye yanıt vermeyen ve ayrıca semptomları iyileştiren ve hastalığın ilerlemesini sınırlayan durumlarda bir seçenektir. ESC'ler, MS vakalarında henüz net olmayan bir immüno-supresyon mekanizmasıyla nöroproteksiyon göstermiştir. (17)

Kök hücre tedavisi üzerine yapılan çalışmaların çoğunda hastalığın daha ileri safhalara geçmesi büyük oranda engellenmiştir. Lufriu ve ark. aHSC ile yaptıkları plasebo kontrollü faz 2 çalışması sonucunda, lezyonlarda düşme eğilimi gözlenmiş ve herhangi bir advers etki tespit edilmemiştir. (18) Mancardi ve ark., aHSC transplantasyonu ile gerçekleştirdikleri faz 2 çalışması sonucunda lezyonların %79 oranında azaldığını rapor etmişlerdir. (19) Muraro ve ekibinin yayınladığı rapora göre, 1995-2006 yılları arasında otolog hematopoetik kök hücre nakli yapılan, baskın olarak ilerleyen multipl skleroz formlarına sahip 281 hastada, nakilden sonraki 100 gün içinde nakille ilişkili mortalite %2.8 ve 5 yıl içinde nörolojik progresyonsuz sağkalım % 46 dır. Daha genç yaş, tekrarlayan multiple skleroz formu, daha az immünoterapi geçmişi ve daha düşük nörolojik sakatlık skorunun daha iyi sonuçlar ile anlamlı

şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. (20) Shroff, insan embriyonik kök hücre (hESC) tedavisi uyguladığı hastaların fonksiyonel becerilerinde, genel dayanıklılığında, bilişsel yeteneklerinde ve kas gücünde dikkate değer bir gelişme gösterdiğini rapor etmiştir. (21)

Multiple skleroz hastalığı için kök hücre tedavisinin etkili bir tedaviye dönüştürülmesinde imalat, kalite kontrol ve maliyet gibi önemli engeller bulunmaktadır. Örneğin, tek bir otolog iPSC işleminin maliyeti ~ 1 milyon ABD \$ olarak tahmin edilmiştir. Ancak klinik etkinlik ve verimliliğindeki gelişmeler sonrası, maliyetlerde azalma ile karşılaşılmaması muhtemeldir. (22)

Geliştirilen kök hücre tedavileri ilgi çekici olmalarına rağmen hala yüksek maliyet, düşük uygulanabilirlik ve altyapı gereksinimi nedeniyle klinikte rutin uygulama seviyesinde değildir. Fakat her yeni tedavi yaklaşımı, yaşam kalitesi düşmüş ve giderek kötüleşen hasta profilleri için her zaman umut vaat edici olmuştur.

Fizik Tedavi

Multiple skleroz tedavisinde özellikle, egzersiz ve fizyoterapi gibi, bireysel hastanın ihtiyaçlarına göre özelleştirilebilir yaklaşımlar iyileştirme potansiyeline sahip uygulamalardır. Alphonsus ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, 1990'dan 2017'ye kadar PubMed, Medline ve Scopus veri tabanları kullanılarak meta-analiz ile sistematik inceleme gerçekleştirilmiş ve inceleme sonucunda aerobik egzersiz ve fizyoterapinin MS hastalarının fiziksel, zihinsel ve sosyal işlevlerinden duydukları memnuniyeti artırdığı ve MS tedavisinde normal uygulama olarak dahil edilebileceği gösterilmiştir. Ancak yoga ve egzersiz kombinasyonunun hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir. (24)

Bununla birlikte, MS tedavisinde egzersiz ve fizyoterapi uygulanması üzerine şimdiye kadar gerçekleştirilen klinik çalışmalar halen yeterli sayıda değildir. Bu nedenle, birçok soru hala cevapsız kalmaktadır. Sonuç olarak, farklı hastalık seyirleri ve farklı derecelerde

fiziksel rahatsızlıkları olan MS hastalarında egzersizin klinik ve paraklinik parametreler üzerindeki hem kısa hem de uzun vadeli etkilerini ele alan standartlaştırılmış yüksek kaliteli ve iyi tanımlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. (23)

SONUÇ VE ÖNERİLER

Multiple skleroz, hastaların yaşam kalitelerini düşüren, etkili ve hızlı tedavisi olmayan bir hastalıktır. Hastalığın ataklarının ne zaman geleceğinin ve şiddetinin de belirsiz olması hastalar açısından dezavantajdır.

Artan tedavi ihtiyaçları mali yükü de arttırdığından hastaların yaşam kalitelerini düşürmektedir. Hastaların yaşam kalitelerinin artırılması için bilinen ilaç tedavilerine ek olarak umut vadeden tedavi yaklaşımlarının da ortaya konulması gerekmektedir. Yapılan bilimsel çalışmalar doğrultusunda tedavi yaklaşımları son yıllarda daha etkili ve nöral hücre kayıplarını engelleyen ve rejenerasyonu destekleyen ilaçların geliştirilmesi ve kök hücre tedavileri üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu derlemede de değinildiği gibi multiple skleroz tedavisi için kullanılan bu yeni tedavi yaklaşımlarının etkisini değerlendiren klinik çalışmaların yapılması ve paylaşılması önerilebilir. Ayrıca yaşam kalitesini arttıracığı ön görülen ve bazı çalışmalar ile kanıtlanan fizik tedavi yaklaşımlarından da yararlanılması, hastaların yaşam kalitesini arttırmak üzerinde etkili olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Zalc B. One hundred and fifty years ago Charcot reported multiple sclerosis as a new neurological disease. *Brain*. 2018;141(12):3482-8.
2. Steinman L. Multiple sclerosis: A coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*. 1996;85(3):299-302.
3. Loma I, Heyman R. Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 2011;9(3):409-16.
4. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Position Paper Diagnosis of multiple sclerosis: 2018 Feb;17(2):162-173.
5. Omerhoca S, Yazici Akkas S, Kale Icen N. Multiple sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Arch Neuropsychiatry*. 2018;(Supplement 1):1-9.

6. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J*. 2017;19(191):1-10.
7. Alghwiri AA, Jamali F, Aldughmi M, Khalil H, Al-Sharman A, Alhattab D, et al. The effect of stem cell therapy and comprehensive physical therapy in motor and non-motor symptoms in patients with multiple sclerosis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(34): e21646.
8. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis- success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol* . 2019;15(1):53-8.
9. Gholamzad M, Ebtakar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res* . 2019;68(1):25-38.
10. Delmendo, I., Pigeon, T., Ceffret, M., K., Szeszko, A., Potash J. Current Strategies in the Treatment of Multiple Sclerosis. *AJMC Perspect* [Internet]. 2018;3-12. Available at: www.ajmc.com
11. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases* . 2015 ;3(7):545.
12. Genc B, Bozan HR, Genc S, Genc K. Stem Cell Therapy for Multiple Sclerosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2019. 1084; s. 145-174.
13. Cuascut FX, Hutton GJ. Stem cell-based therapies for multiple sclerosis: Current perspectives. *Biomedicines*. 2019;7(2):26.
14. Martino G, Franklin RJM, Van Evercooren AB, Kerr DA. Stem cell transplantation in multiple sclerosis: Current status and future prospects , *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2010 . s. 247-55.
15. Figueroa FE, Carrión F, Villanueva S, Khoury M. Mesenchymal Stem Cell treatment for autoimmune diseases: A critical review. *Biol Res*. 2012;45(3):269-77.
16. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL, Nicholas R, Sormani MP, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. C. 13, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2017. s. 391-405.
17. Soleimani M, Aghayan HR, Goodarzi P, Hagh MF, Lajimi AA, Saki N, et al. Stem cell therapy –Approach for multiple sclerosis treatment. *Arch Neurosci*. 2016;3(1):1-9.
18. Llafriu S, Sepúlveda M, Blanco Y, Marín P, Moreno B, Berenguer J, et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. *PLoS One*. 2014;9(12):1-15.
19. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F, Saiz A, Carreras E, Merelli E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A phase II trial. *Neurology* .2015;84(10):981-8.

20. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, Bowen JD, Farge D, Fassas A, et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2017;74(4):459-69.
21. Shroff G. Transplantation of human embryonic stem cells in patients with multiple sclerosis and lyme disease. *Am J Case Rep.* 2016;17:944-9.
22. Pluchino S, Smith JA, Peruzzotti-Jametti L. Promises and Limitations of Neural Stem Cell Therapies for Progressive Multiple Sclerosis. *Trends Mol Med.* 2020;xx(xx):1-15.
23. Döring A, Pfueller CF, Paul F, Dörr J. Exercise in multiple sclerosis -- an integral component of disease management. *EPMA J.* 2012;3(1):2.
24. Alphonsus KB, Su Y, D'Arcy C. The effect of exercise, yoga and physiotherapy on the quality of life of people with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2019;43:188-95.