

Multipl Sklerozda Semptomatik Tedavi

Symptomatic Management in Multiple Sclerosis

Serkan ÖZAKBAŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Multipl skleroz (MS) ekonomik ve sosyal sonuçları olan bir hastalıktır. MS'li hastalar emosyonel, psikolojik ve fiziksel pek çok engellilik yaratan semptomla sahiptir. Bu nedenle MS semptomlarının uygun tedavisi önemlidir, ancak, yaşam kalitesini büyük oranda düzeltme potansiyeline karşın, immunomodulator tedavilere göre daha az ilgi görmüştür. Farmakolojik yaklaşımlar en önemli komponenti olmasına karşın, semptomatik tedavide multidisipliner rehabilitasyon yaklaşımının gerekliliği anımsanmalıdır. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2011; 48 Özel Sayı 2: 83-9*)

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, semptomatik tedavi

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) poses a substantial economic and social burden. Patients with MS may have many disabling symptoms that result in high emotional, psychological, and physical burden for the patients and carers. Therefore, since it can improve quality of life, the effective management of symptoms of MS is crucial; however, symptom treatment has received little attention compared with disease-modifying therapies. Although pharmacological strategies are the main component of the treatment of MS symptoms, it should be remembered that a multidisciplinary rehabilitation approach is needed for effective management. (*Archives of Neuropsychiatry 2011; 48 Supplement 2: 83-9*)

Key words: Multiple sclerosis, symptom management

Giriş

Multipl skleroz (MS) hasta için oluşturabileceği yoğun sıkıntıların yanı sıra, genç yaşta başlaması ve yaygın tutulumu neden olmasından dolayı, sosyal ve ekonomik boyutlarıyla toplum için de önemli sonuçları olan bir hastalıktır. Gerçekten de santral sinir sisteminin yaygın tutulumuna ilişkin semptomlar herhangi iki hastada birbirine benzerlik göstermez ve -kimi zaman- hasta ve yakınları için gelecek kaygısının önüne geçebilir. Tersine bir bakışla MS'te ciddi engellilikler oluşturan fiziksel ve ruhsal semptomların kontrol edilmesi, günlük yaşamında engelliliğin azaltılmasıyla, hastanın gündelik işlerinde daha az sıkıntı yaşamaması, iş/egitim yaşamına devam edebilmesini sağlayacaktır. Yaşam kalitesi ve sosyal ilişkileri kabul edilebilir düzeye ulaşabilecektir.

Temel Yaklaşım

1. Semptomatik tedaviler, diğer tüm tedavilerde olduğu gibi hasta odaklı olmalı ve hastanın gereksinimlerini dikkate alarak seçilmelidir. Hastayla tedavi yönteminin seçimi, beklenen

sonuçlar ve olası yan etkiler tartışılmalıdır. Bu konu ile ilgili sorularının yanıtlanması, hastanın -doğal olarak- hakkı olmaktan öte tedaviye uyumun mutlak gereklerinden biridir.

2. Semptomlar monitörize edilmelidir. MS'in aktif klinik özelliği semptomlarda dalgalanmalara neden olabilir. Bu durum, hem daha önce olmayan bir semptomun ortaya çıktığında gözden kaçmasına, hem de tedavi edilmekte olan bir semptomdaki değişikliklerle kullanılan ilacın dozunun az ya da fazla olmasına neden olabilir.

3. Oral tedavilerde düşük dozlardan başlamak ve gerektiğinde düşük dozlarda kombinasyon yapmak yan etkilerin ortaya çıkmasını engelleyebilir. Böylece hasta uyumu artacaktır.

4. Parenteral/intratekal uygulamalar oral tedavilerin, cerrahi uygulamalar medikal tedavilerin gerisinde ve daha az invaziv olanın başarısız olması halinde kullanılmalıdır.

Spastisite

Multipl sklerozda en sık görülen semptomlardan biridir. Bacaklarda güçsüzlükle birlikte yürüme güçlüğü'nün en önemli nedenlerindedir. %75'e varan sıklıkta görülür. Kortikospinal

yolun hasarı ve lokal spinal nöronlarla duysal afferent yolların uygunsuz aktivitesinden kaynaklanır. Alt ekstremitelerde üst ekstremitelerden daha sık görülür. Alt ekstremitelerde adduktor kasların belirgin tutulumu dikkat çekici bir bulgudur. Tedavi edilmemesi ya da yetersiz tedavi durumunda yürümede zorlanma, klonus, spazmlar, ağrı, tremor ve dengesizliğe neden olabilir. İleri evrelerde; oturma sorunları, basınç yaraları, fibröz kontraktürler ve kötü perineal hijyene bağlı idrar yolları ve cilt enfeksiyonlarına neden olabilir.

Genel İlkeler

1. Spastisite genel mi lokal mi? Lokal spastisitede fizyoterapi ve botulinum toksini ön plana çıkarken yaygın spastisitede, fizyoterapinin önemini yadsımsızın, ilaç tedavisi birinci sırada yer almaktadır.

2. Hastanın işlevselliğini etkileyecek, ağrılı spazm, klonus, kasın kısılması, kontraktür gibi durumlar var mı? Bu durumların varlığı spastisitenin bir semptom olarak daha aktif ve hızlı sonuç verecek yöntemler kullanılarak tedavi edilmesi gerektiği uyarısında bulunur. Bu amaca ulaşmak için yan etkilerin bir bölümü göze alınabilir. Örneğin; antispastisiter ajanların sedasyon yapıcı yan etkileri göze alınarak yüksek dozlara hızla çıkılabilir.

3. Spastiste, altta yatan kas güçsüzlüğü ya da ataksiyi maskeliyor olabilir mi? Bu durumda spastisitenin kas güçsüzlüğünü ve/ya da ataksiyi kompanse edecek bir işleve sahip olduğu ve ortadan kaldırdığı / belirgin biçimde azaltıldığında altta yatan sorunları belirginleştireceği unutulmamalıdır. Yani, hastalar, yürümek ya da ayakta durmak için spastiiteden yararlanıyor olabilir. Kas tonusunda azalma, spastisiteden tedavinin bir komplikasyonu olarak, kas güçsüzlüğünde artma tremor ve koordinasyonda kötüleşmeye neden olabilir.

4. Spastisiteyi kötüleştiren bir etmen var mı? Mesane/barsak işlev bozukluğu, postür ve pozisyonda bozukluk, bası yaraları spastisiteyi artırabilir. Çeşitli nedenlerle ortaya çıkan ağrılar da (santral ağrı, sırt ağrısı, farkedilmemiş kırıklara bağlı ağrılar) farmakolojik tedaviye başlamadan önce akla gelmelidir.

5. Hangi ilaç tedavisi uygundur? Herhangi bir tedavi başlandıysa dozaj ve verilme zamanı ayarlanmalıdır.

6. Fizyoterapi olanağı var mı? Fizyoterapist, hastanın yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen amaca yönelik bit program uygulamalıdır. Atak ya da hızlı progresyona bağlı olarak spastisitede artış olması durumunda, mobilizasyonu artırmak ve bağımlılığı azaltmak için fizyoterapi programı eklenmelidir. Bası yaraları ve tırnak sorunlarının tetikleyici ya da kötüleştirici etkisini gidermek için bakım olanakları kullanılmalıdır.

Klinik uygulamada birçok tedavi seçeneği etkili olsa spastisitenin tedavisinde kanıta dayalı veriler yetersizdir. Bu durumun en önemli nedeni kullanılan tedavilerin nesnel değerlendirilmesindeki güçlüklerdir. Spastisiteyi değerlendirmede sıklıkla kullanılan Ashworth ölçeği geçerliği, güvenilirliği ve yilenebilirliği düşük bir değerlendirme aracıdır (1). Spastisitede kullanılan ilaçlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Baklofen, GABA B reseptörlerine bağlanarak spinal reflekslerin eksitator aktivitesini inhibe ederek etki gösterir. Çok sık kullanılmasına karşın etkinliği çok net olarak kanıtlanamamıştır (2). Yüksek dozları bile tolere edilme eğiliminde olmasına karşın (3) düşük dozlarda tedaviye başlamak gereklidir. Klinik uygulamada özellikle spinal kord tutulumuna bağlı

spastisite başta olmak üzere baklofen ilk seçenek olarak düşünülmelidir. 120 mg'a kadar kullanılabileceği belirtilse de 60 mg'dan sonra sedasyon etkisinin çok belirgin hale geldiği ve sıklıkla doz artırmaya olanak vermediği akılda tutulmalıdır.

Baklofenle ilgili bir başka seçenek intratekal uygulamadır. Ağır spastisitesi olup oral tedavilerle kontrol edilemeyen spastisitede denenebilir. İntratekal bölgeye kateter aracılığıyla verilir. Programlanabilir pompa karın duvarına yerleştirilerek düzenli aralıklarla doldurulur. Sistemik yan etki olmaksızın yüksek konsantrasyonda ilacın verilmesini sağlar. Kas spazmları, ağrı, uyku süresi ve periyodik bacak hareketlerinin azaltılmasında etkilidir (4-6). Doz belirlenirken ampirik kalibrasyon yapılır. Klinik stabilite sağlandıktan sonra doz yükseltilmesiyle paradoksal yanıtızlığın ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır (7). En sık karşılaşılan komplikasyonlar katetere ait teknik sorunların yol açtığı pompa bozukluğudur. Artmış epileptik nöbet ve non-konvulziv status epileptikus riski vardır (8). İntratekal baklofenin gebelikte kullanımı güvenlidir. Ağrı kontrol altına alınamazsa morfin eklenebilir.

Tizanidin: Temel etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte presinaptik düzeyde eksitator aminoasitlerin salınımını bloke ederek antispastisiter etki gösteriyor gibi görünmektedir. Spastisitede ilk sıra ilaçlardandır. Etkinliğine ilişkin destekleyen (2,9) ve desteklemeyen (10) çalışmalar yapılmıştır. En kolay tolere edilen ilaçlardan biri olup yan etkileri doz bağımlıdır (11). Klinik pratiğimizde baklofenle kombinasyona çok uygun bir ilaçtır. Her iki ilacın da düşük/orta dozu kullanılarak yan etkiler en alt düzeye indirilebilir.

Benzodiyazepinlerden diyazepam ve klonazepam spazmları ve katılığı azaltmaya yardım edebilir. Sersemlik ve uyku hali yapabilmeleri nedeniyle gece kullanılması gereklidir. Tek başına kullanılabilir; ancak tek başına kullanıldığında yüksek doza çıkma gereksinimi doğurduğundan baklofen ve/ ya da tizanidinle kombine edilmesi uygun olacaktır. Ayrıca benzodiyazepinlere karşı hızla tolerans geliştiği ve ilaç dozunun bu nedenle artırılması gerektiğinden yan etkilerin belirginleşeceği akılda tutulmalıdır.

Gabapentin, presinaptik terminallerden salınan glutamat konsantrasyonunu azaltarak etki eder. Son yıllarda MS'te spastisitede kullanımı artmıştır. İkinci sıra ilaç kategorisinde değerlendirilmelidir. Etkisine ilişkin zayıf kanıtlar vardır (12); ancak düşük yan etki profili kullanımını kolaylaştırır. Birinci sıra ilaçlarla kombinasyonu etkinliğinin belirginleşmesini sağlamaktadır. Paroksizmal spazm gibi süreklilik göstermeyen durumlarda daha etkili olduğuna ilişkin klinik gözlemimiz vardır.

Tablo 1. Spastisite tedavisinde kullanılan ilaçlar

Birinci Sıra İlaçlar	İkinci Sıra İlaçlar
Oral baklofen	Gabapentin
Tizanidin	Kanabinoidler
Benzodiyazepinler	Dantrolen
	Tolperizon
	İntratekal baklofen
	İntratekal fenol
	Botulinum toksini

Dantrolen, kaslarda sertlikten daha çok spazmlar ve klonusta etkilidir. Yan etkileri fazladır ve ikinci sıra ilaç olarak kullanılmadığıdır.

Tolperizon, temelde inmeye bağlı spastisitede kullanılmış ve plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (13). MS'te kullanımına ilişkin veri olmamakla birlikte araştırmaya değer veriler vardır.

Kanabinoidler, hayvanlarda tremor ve spastisiteyi düzelttiği gösterildikten sonra (14) büyük ilgi görmeye başlamıştır (15-17). Olasılıkla, santral sinir sisteminde eksprese edilen tip 1 kanabinoid reseptörleriyle etkileşerek nörotransmitter salınımını engellemektedir. Etkinliğine ilişkin yapılan çalışmalarda kolayca fark edilen psikoaktif yan etkilere kör olunamaması ve güçlü plasebo etkisinin olması gibi handikaplar vardır. Dronabinol (delta-9 tetrahidrokanabinol) ve kanabidiol içeren oromukozal spreyler kullanılabilir. Dördüncü haftada yanıt yoksa kesilebilir (18), daha uzun süre denenmesi etkinliğe katkıda bulunmaz.

Intratekal fenol, intratekal baklofene seçenek olarak kullanılabilir. Spazm ve ağrılarda daha etkili olmakla birlikte ürüner ve fekal inkontinans yapabiliyor olması kullanımını sınırlandırır (19). Ağır engelliği olan, mesane/barsak işlevlerini yitirmiş, alt ekstremitelerde ağır duyu kusuru olan hastalarda bakımı kolaylaştıran, postürü düzelteren bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Bu özelliklere sahip olmayanlarda yan etkilerin önüne geçer.

Botulinum toksin A, kaslarda gevşemeyi sağlama ve kontaktörleri önleme amacıyla distal kaslara ve seçilmiş proksimal kaslara uygulanabilir (20). Kullanımını artıran en önemli özellikleri, sistemik yan etkilerinin olmaması ve kullanımının seyrek olmasıdır. Uygulama yapılan kasa ve kullanım dozuna bağlı olarak 3-6 ay süreyle etkilidir. Tedavi maliyeti yüksektir (21). Fizyoterapi, özellikle uzatma egzersizleriyle etkinliği artırılabilir (22). Doz artırıldıkça etkinliğin ve etki süresinin artması eğilimi vardır. Ne var ki; doz arttıkça sistemik botulinum toksisitesi riskinin arttığı unutulmamalıdır. Botulinum toksini uygulamaları diğer tedavilerle kombine edilebilir.

Ağrı

Ağrı MS'te sıklıkla görülür. Hastalığın erken döneminde bile yakınma konusu olur ve genellikle ağrıdır (23). %30 ile %90 arasında bildiren çalışmalar vardır (24,25). Nörojenik kaynaklı olabileceği gibi nörojenik olmayan ağrı da görülebilir. Kimi hastalarda her iki tipte ağrı kombine biçimde izlenebilir. Nörojenik ağrılar paroksizmal (trigeminal nevralsi, ağrılı tonik spazmlar, L'hermitte fenomeni gibi) ya da persistan (ekstremitelerle gövdenin yanıcı dizestezeri gibi) olabilir. MS'teki prevalansı genel popülasyondan daha yüksek olarak bulunan migren ve

gerilim baş ağrıları da nörojenik ağrılardandır. Non-nörojenik ağrılar, genellikle, kas-iskelet sistemi ve yumuşak doku ile ilgili anomalilere bağlıdır. Güçsüzlük, hareketsizlik, ya da spastisite bu ağrılarının ortaya çıkmasını tetikler. MS'e bağlı ağrılarının tedavisi Tablo 2'de özetlenmiştir.

Trigeminal nevralsi, MS hastalarında genel popülasyona göre daha sık görülür (26). Tedavide karbamazepin ve okskarbazepin birinci sıra ilaçlardır (27). Ayrıca Gasser ganglionunun mikrovasküler dekompresyonu ve radyofrekans tedavisi cerrahi seçeneklerdir. İlaç tedavisi seçenekleri arasında etkinliği gösterilmiş olan Lamotrijin (28), gabapentin (29), topiramet (30) ve mizoprostol (31) vardır. Farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen hastalarda cerrahi yaklaşımlar denenebilir. Ne var ki; MS'e bağlı trigeminal nevralsi, idiyopatik trigeminal nevralsiye göre cerrahi tedaviye daha az yanıt verir (32). Gama-bıçağı radyo-cerrahinin MS hastalarında %54 oranda trigeminal nevralsiyi 5 yıla kadar kontrol altına aldığı bildirilmiştir (33).

Ağrılı tonik spazmlar, karbamazepine iyi yanıt verir. Ayrıca; gabapentin (34), tiagabin (35), botulinum toksin A (36) tedavide kullanılabilir.

L'hermitte bulgusu, güçlü kanıtlar olmamasına karşın antiepileptik ilaçlarla tedavi edilebilir. Sodyum kanal blokerleri (lidokain, meksilitin) de ağrılı tonik spazm ve L'hermitte işaretinde kullanılabilir (37).

Kalıcı Ağrı

Nöropatik ağrının genel tedavi ilkeleri MS'te ortaya çıkan ağrı ile benzerdir. İngiliz Ulusal Sağlık Enstitüsü nöropatik ağrı tedavisine amitriptilin ya da pregabalin ile başlanmasını önermektedir (38). MS'te küçük ölçekli, açık çalışmalarda gabapentin (39) ve lamotrijinin (40) etkili olduğuna ilişkin kanıtlar elde edilmiştir. Ne var ki; plasebo kontrollü, kesitsel bir pilot çalışmada lamotrijinin MS'te santral ağrıda etkili olmadığı sonucu çıkmıştır (41). Plasebo kontrollü tek kör bir başka çalışmada bir miktar yarar bildirilmiştir (42).

Kanabinoidler MS'te ağrı tedavisinde de önemli bir yere sahiptir. Bir meta-analizde, her ne kadar az sayıda hastada kullanılmışsa da, kanabinoidlerin (dronabinol ve canabidiol) MS'te ağrı tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (43). Eşit miktarda dronabinol ve kanabidiol içeren Sativex adlı ilaç ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir (44). Bir başka çalışmada, ilaç tedavisinin 2 yıl boyunca tolerans ve ciddi yan etki gelişmeden devam ettiği bildirilmiştir (45). Bir başka sentetik kanabinoid olan nabilon, başka yöntemlerle kontrol edilemeyen ağrı üzerinde etki ederken spastisite üzerinde etkili bulunmuştur (46).

Tablo 2. MS'e bağlı paroksizmal ağrıların tedavisi

Trigeminal nevralsi	Ağrılı Tonik Spazm	L'hermitte Bulgusu	Nöropatik Ağrı
Karbamazepin / Okskarbazepin	Karbamazepin	Antiepileptikler	Amitriptilin
Lamotrijin	Gabapentin	Sodyum kanal blokerleri	Pregabalin
Gabapentin	Tiagabin		Gabapentin
Topiramet	Botulinum toksin A		Lamotrijin
Mizoprostol	Sodyum kanal blokerleri		Kanabinoidler
Cerrahi:			Intratekal baklofen
Mikrovasküler dekompresyon			Intratekal morfin
Radyofrekans			Nörostimülasyon

MS'te ağrı tedavisinde non-farmakolojik yaklaşıma ilişkin az sayıda değerlendirme vardır. Bu konuyla ilgili olarak EFNS (European Federation of Neurological Societies), nörostimülasyonu destekleyici tedavi olarak önermektedir (47).

MS'e özgü olarak, intratekal baklofen ve/ya da morfin kullanımı ağır olguların tedavisinde etkili olabilir (48).

Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı (Transcutaneous electrical nerve stimulation-TENS) kronik sırt ağrısında kullanılabilir. Bel ve sırt ağrısında bir başka olası yaklaşım da spinal kord stimülasyonudur.

Ataksi ve Tremor

Hastalığın herhangi bir döneminde, herhangi bir düzeyde be semptomlarla karşılaşabilir (49). Ataksi, bir ya da daha fazla ekstremitaya ya da gövdede olabilir. Serebellum ya da duyu sistemi ile ilgili (derin duyunun bozulması) olabilir. Serebellar ataksi sıklıkla tremorla birlikte ve genellikle istemli hareketler ve pozisyonun sürdürülmesi çabası sırasında ortaya çıkar. Tremor MS'te sıkça görülen bir semptomdur ve MS merkezlerinde hastaların yarısında görülür.

Farmakolojik tedaviye ilişkin çalışmalar genellikle negatif olarak sonuçlanmıştır. Ataksi ve tremor için kanıta dayalı öneride bulunmak çok güçtür. Buna karşın kimi tedavi planları uygulanabilir: Propranolol, klonazepam, levetirasetam, izoniiazid (yan etkiler nedeniyle kullanımı zordur) ve karbamazepindir. Ayrıca; ondansetron, dolasetron, kanabinoidler, glutetimid de kullanılabilir (50-52). Klinik deneyimiz levetirasetamın özellikle serebellar tutulumla bağlı tremorda etkin bir biçimde kullanılabileceğini göstermektedir.

Cerrahi yaklaşım olarak stereotaktik talamotomi (nükleus ventralis lateralis ve nükleus ventralis intermedius hedef alınır) ya da derin beyin stimülasyonu (nükleus ventralis laterals, nükleus ventralis intermedius ve nükleus ventralis oralis posterior ve zona inserta hedef alınır) kullanılabilir (53-55). Stereotaktik talamotomi dirençli tremorda daha etkili gibi görünmektedir. Ancak nörolojik defisit kalma olasılığı yüksektir ve bu durum kullanımını sınırlar. Derin beyin stimülasyonu da tremorda etkili olabilir. Ancak zamanla etkisi azalabilmektedir. İşlevsel düzelme, derin beyin stimülasyonu stereotaktik talamotomiden daha fazla bildirilmektedir. Ayrıca derin beyin stimülasyonu daha iyi tolere edilmektedir (56-57). Yine de tedavi kararı bireysel olarak ve bir nöroşirurji ekibi ile birlikte verilmelidir.

Yürüme Bozukluğu

Aminopiridinler, uzun zamandır bu semptomla ilişkili olarak araştırılmıştır. Başlangıçta etkili bulunmamış olsa da daha sonra uzun etkili 4-aminopyridine (fampridine) yürüme becerisinde, yürüme bozukluğunun nedeninden bağımsız olarak, olumlu etki göstermiştir (58). Voltaj kapılı potasyum kanallarını bloke ederek etki eder. Myelin kılıfını yitirmiş aksonlardaki potasyum kanallarına yüksek afinite gösterir. Potasyum kanallarının bloke edilmesi aksiyon potansiyellerinin uzamasını ve myelinini kaybetmiş nöronlarda iletimi sağlar. 20 mg/gün ile etkin bir biçimde kullanılabilir. Her ne kadar çalışmalarda belirgin bir kısıtlayıcı gibi görünme de epileptik nöbetlerin artmasına neden olabileceğinden epilepsisi olanlarda kullanılması önerilmez. Ayrıca böbrek yetmezliği olanlarda da toksisteye neden olabilir. FDA ve EMA tarafından onaylanmış olan bu ilaç Ekim 2011 itibarı ile ülkemizde özel "endikasyon dışı başvuru" prosedürü ile temin edilebilmektedir. 1-2 aylık deneme süresi sonucunda herhangi bir yarar görülmezse kesilmesi önerilmektedir.

Mesane İşlev Bozuklukları

Santral sinir sisteminde idrar yapma ile ilgili merkezler; periakvaduktal gir madde, pontin idrar merkezi, medial frontal korteks, hipotalamus ve sakral idrar merkezidir. MS'te mesane işlev bozuklukları pontin ve sakral idrar merkezlerinin bağlantılarının, spinal kord patolojisine bağlı olarak bozulmasından kaynaklanır.

İlk değerlendirmede; ürner semptomların mesanenin yetmezliğine mi (yetersiz boşalma rezidüel idrar, sık idrar yapma), mesanenin aşırı aktivitesine mi (acil idrar hissi, acil idrar kaçırma, sık idrar yapma), detrusör-sfinkter disinerjisine mi (sıkışma, kesik idrar yapma, tam boşalamama) yoksa bunların kombinasyonlarına mı bağlı olduğunun saptanması gerekir. Tedaviye başlamadan önce rezidüel mesane hacminin ölçülmesi ve idrar yolu enfeksiyonunun dışlanması gerekir. Daha kompleks durumlarda ürodinamik inceleme yardımcı olabilir. Günlük 1-2 litre sıvı alımı önerilmelidir. Sıvı alımında %25'lik kısıtlama, mesane aşırı aktivitesi olanlarda, acil idrar hissi, sık idrar yapma ve noktürinin azalmasına yol açabilir (59). Pelvik taban egzersizleri (kimi zaman nöromusküler uyarımla), barsakların düzenli boşaltılması önerilmektedir.

Farmakolojik tedavide; mesane yetmezliği için alfa blokerler kullanılabilir (60). Yine de idrar yapma sonrası rezidüel volüm 100 ml'nin üzerindeyse temiz aralıklı kateterizasyon tedaviye eklenmelidir. Mesane aşırı aktivitesinde oral antimuskarinik ilaçlar etkilidir (61). Oksibutinil ilk sıra tedavidir. Ancak mesanenin boşalmasını azaltırken rezidüel volümü artırabilir. Bu nedenle idrar yapma sonrası rezidüel volüm ölçülmeden tedaviye başlanmamalıdır. Bilişsel bozukluğu olan hastalarda, antikolinergik etkileri nedeniyle konfüzyona neden olabilir. Bu nedenle yaşlı hastalarda kullanırken bu özelliği akılda bulundurulmalıdır. Tolterodin uzun etkili bir preparat olarak iyi bir seçenektir. Diğer ilaçlar; trospium, propantelin, propiverin ve fesoterodindir. Oksibutinil ile tolterodin ya da trospiumun ikili kombinasyonları nörojenik detrusör disfonksiyonu olan hastalarda yan etkiler ortaya çıkmadan etkinlik sağlayabilir (62). Yararlı etkileri gösterilen yeni antimuskarinik ilaçlar solifenasin ve darifenasindir (63,64). Ne var ki; MS'te etkinliği henüz gösterilmemiştir. İntranazal desmopressin noktüride etkilidir ve iyi tolere edilir (65). Kanabinoidlerin de etkili olabileceğine ilişkin kimi bildirimler de vardır (66). İntravezikal botulinum toksini mesane aşırı aktivitesinde 10 aya kadar süren etkinlik gösterebilir ki bu durumda yinelenbilir (67). Yine de etkinliğe ve güvenilirliğe ilişkin verilerin yetersiz olduğu akılda tutulmalıdır. İnteravezikal olarak kullanılabilecek bir başka ilaç da vaniloid kapseisin ve analoğu resiniferatoksindir (68). Ancak pelvik ağrı gibi bir yan etkisi vardır.

Cerrahi olarak; botulinum toksinine yanıt vermeyen hastalarda uygulanabilecek olan S3 sinir köküne elektriksel uyarımla yapılan nöromodülasyondur (69). Özellikle hafif olgularda düşünülebilir. İdrar yapma refleksini azaltarak etkili olur. Cerrahi olarak uygulanabilecek diğer yöntemler; dorsal penil, klitoral, posterior tibial sinirlerin periferik uyarımı MS'te detrusör kasılmasının baskılanmasında etkili olabilir (70-71).

Barsak İşlev Bozuklukları

Konstipasyon ve fekal inkontinans şeklinde görülebilir. MS hastalarının %50 kadarında görülmesine karşın idrar sorunlarına göre daha az çalışılmıştır. Genel tedavi yaklaşımı olarak diyet ve hareketli yaşam önerilir; böylelikle kullanılacak ilaçların olası yan etkilerinden korunulmuş olur.

Konstipasyon; sıklıkla rastlanan bir semptom olmasına karşın, MS'te çok çalışılmamıştır. Su ve lif içeren besinlerin daha çok tüketilmesi önerilmelidir. Hacim geişletici ilaçlar, dışkı yumuşatıcılar, laksatifler (ozmotik ya da uyarıcı) önerilmelidir. Bu ilaçlar; inkontinansa neden olmadan intestinal motiliteyi artırdığından ilk sırada yer alır (72). Gliserol ve bisakodil gibi rektal uyarıcılar defekasyon zamanının ayarlanması açısından yardımcı olabilir (73). Özellikle orta düzeyde etkilenmesi olan hastalarda davranışçı yaklaşımlar etkili olabilir (74). Bu tedavi barsakların spontan boşalma sıklığını artırarak karın ağrısını azaltır. Özellikle oral laksatiflerin tedaviye eklenmesi başarı olasılığını artırır. Bu tedavilerin başarısız olması durumunda kolostomi, ileostomi gibi ağır cerrahi girişimler gerekebilir. Fekal inkontinans, hastaları çok zorlayan bir semptomdur. Tedavisi de genellikle başarılı değildir. Motilite egelleyici ajanlar (kodein fosfat ve loperamid gibi) ve rektal uyarıcılar ana tedaviyi oluşturur. Dinamik grasiloplasti, yapay sfinkter, sfinkter onarımı gibi cerrahi yaklaşımlar gerekebilir (75).

Cinsel İşlev Bozuklukları

Erkek hastaların %84'ünde libidoda azalma, erektil disfonksiyon ya da prematür ejakülasyon yakınmalarından biri bulunur ve bu durum yaşam kalitesini belirgin bir biçimde bozar (76). Kadınlarda cinsel sorunların araştırılması son yıllarda artış göstermiştir. En sık rastlanan cinsel sorunların başında libidoda azalma gelmektedir. Daha sonra sırasıyla; orgazma ulaşmada güçlük ve vajinal lubrikasyonda azalma gelir. Bu üç semptomdan en az birinin görülme sıklığı %85 olarak bildirilmiştir (76,77).

Tedavide, erkekler için sildenafil etkili bir biçimde kullanılmıştır (78,79). Sildenafil MS'te kullanılan ilk fosfodiesteraz- 5 (PDE5) inhibitörüdür. Sıklık guanozin monofosfatın yıkımını engelleyerek erektil disfonksiyonu azaltır. Fiziksel engelliği / spinal tutulumu daha az olan ve genç hastalarda daha etkilidir. Oldukça iyi tolere edilir. Son yıllarda diğer PDE5 inhibitörleri (tadalafil, vardenafil) MS dışı hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır. Tadalafilin MS'te kullanılması ilgili bir açık çalışma vardır (80). Ayrıca sublingual apomorfine (81) ve alprostadil (82) MS'te kullanımına ilişkin veri olmasa da erkeklerde denenebilecek tedaviler arasındadır.

Kadınlarda, sildenafilin etkili olduğuna ilişkin veri elde edilememiştir (77). Androjen hormon tedavisi (metilttestosteron) ile östrojen kombinasyonu kullanılabilir (81).

Yorgunluk

Belirli bir güç verimini devam ettirmede başarısızlık, istemli hareketi başlatma ya da sürdürmede zorluk, alışılmış ve yapılması istenen aktivitelere katılımda birey ve bireye bakım verenlerce hissedilen fiziksel ve / ya da mental enerjinin öznel azlığıdır. Kas güçsüzlüğü, depresyon, kas yorgunluğu ya da kronik hastalığın nonspesifik sonucu değildir. Kliniğimize kayıtlı hastaların dörtte üçünden fazlasında hastalığın herhangi bir zamanında ortaya çıkmaktadır. Yine hastaların %70'inde yorgunluk en önemli üç yakınmasından biridir.

Tedavide; amandatin sınırlı bir etkiye sahip olarak bulunmuştur (83,84). Modafinil de benzer bir biçimde sınırlı etkiye sahiptir (85). Günlük 100-400 mg kullanılabilir. İmmunomodülatör tedavilerden glatiramer asetat (86) ve natalizumabın (87) yorgunlukta azalmaya neden olduğuna ilişkin çalışmalar vardır.

Bilişsel (kognitif) Bozukluk

Bilişsel bozulma MS'te %70'lere varan oranlarda bildirilmiştir (88). Her aşamasında, hatta klinik izole sendromda bile görülebilir (89). Kliniğimizdeki deneyimizde literatürle uyumlu olarak en sık sekonder progresif MS'te (%58) görülmüştür. Primer progresif MS'te ise en seyrek (%22) ortaya çıkmaktadır. İnterferonların ve glatiramer asetatın bilişsel durumu düzeltici etkisi bildirilmiştir (90,91). Amantadin, ginkgo biloba, L-amfetamin, memantin, donepezil ile yapılan çalışmalar etkinlik göstermemiştir.

Depresyonla bilişsel bozukluk arasındaki yakın ilişki göz önünde bulundurulmalıdır. Depresyon, var olan bilişsel bozukluğun üzerini kapatabildiği gibi bu durumun tersi de söz konusu olabilir. Kimi zaman depresyonun bilişsel bozulmayı artırdığı (92) unutulmamalıdır.

Sonuç

Multipl sklerozda tedavi temel olarak üç bölümde incelenebilir. Atak tedavisi, doğal olarak ataklarla sınırlı dönemlerde uygulanır. İmmunomodülatör tedaviler hastalığın doğal gidişini değiştirmeyi hedefler. Kısmen başarılıdırlar. Semptomlara yönelik tedaviler ise hastaların günlük yaşam ında kaliteyi artırmaya yöneliktir ve bu özelliğiyle semptomlara yönelik tedaviler kimi zaman immunomodülatör tedavinin önüne geçebilir. Bunun için hastaya özgü yaklaşımın gerekli olduğu, standart ve herkese uygulanabilir tek tip uygulamaların olamayacağı akılda tutulmalıdır. Doğru tedavi yaklaşımı ancak multidisipliner bir anlayışla gerçekleştirilebilir. Bu yaklaşım, her bir semptom için ayrı bir ekibin çalışmasını gerektirebilir. Ancak ekipte bir fizyoterapist, bir psikiyatrist ya da psikolog olmalıdır. Kimi zaman bir algoloji uzmanının ekipte yer alması yararlı olabilir. Ayrıca sıklıkla nöroşirurji desteği gerekebilir. Böylece hastaya özgü bir yaklaşım geliştirilebilir.

Kaynaklar

1. Hobart JC, Cano SJ, Zajicek JP et al. Rating scales as outcome measures for clinical trials in neurology: problems, solutions, and recommendations. *Lancet Neurol* 2007; 6:1094-105.
2. Shakespeare DT, Boggild M, Young C. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4:CD001332.
3. Smith CR, LaRocca NG, Giesser BS et al. High-dose oral baclofen: experience in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41:1829-31.
4. Zahavi A, Geertzen JH, Middel B et al. Long term effect (more than five years) of intrathecal baclofen on impairment, disability, and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1553-7.
5. Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Korfiatis S et al. Functional outcome of intrathecal baclofen administration for severe spasticity. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107:289-95.
6. Bensmail D, Quera Salva MA, Roche N et al. Effect of intrathecal baclofen on sleep and respiratory function in patients with spasticity. *Neurology* 2006; 67:1432-6.
7. Cooper JA, Ridley B. Response of intrathecal baclofen resistance to dose reduction. *Neurology* 2006; 67:1495-6.
8. Schuele SU, Kellinghaus C, Shook SJ et al. Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis treated with intrathecal baclofen. *Neurology* 2005; 64:1086-87.
9. United Kingdom Tizanidine Trial Group. A double-blind, placebo-controlled trial of tizanidine in the treatment of spasticity caused by multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44 (11 suppl 9):S70-8.
10. Nance PW, Sheremata WA, Lynch SG et al. Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54:731-6.

11. Nance PW, Sheremata WA, Lynch SG et al. Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54:731-6.
12. Cutter NC, Scott DD, Johnson JC et al. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81:164-9.
13. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur J Neurol* 2005; 12:453-61.
14. Baker D, Pryce G, Croxford JL et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature* 2000; 404:84-7.
15. Zajicek J, Fox P, Sanders H et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1517-26.
16. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE et al. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1664-9.
17. Wade DT, Makela P, Robson P et al. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler* 2004; 10:434-41.
18. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16:707-14.
19. Jarrett L, Nandi P, Thompson AJ. Managing severe lower limb spasticity in multiple sclerosis: does intrathecal phenol have a role? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:705-9.
20. Hyman N, Barnes M, Bhakta B et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, döşe ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 707-12.
21. Dolly JO, Aoki KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Eur J Neurol* 2006; 13 (suppl 4):1-9.
22. Giovannelli M, Borriello G, Castri P et al. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2007; 21:331-7.
23. Brochet B, Deloire MS, Ouallet JC et al. Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis: a 2-year longitudinal study. *Clin J Pain* 2009; 25:211-17.
24. Clifford DB, Trotter JL. Pain in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1984; 41:1270-2.
25. Hirsh AT, Turner AP, Ehde DM et al. Prevalence and impact of pain in multiple sclerosis: physical and psychologic contributors. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90:646-51.
26. Solaro C, Bricchetto G, Amato MP et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology* 2004; 63:919-21.
27. van Kleef M, van Genderen WE, Narouze S et al. 1. Trigeminal neuralgia. *Pain Pract* 2009; 9:252-9.
28. Lunardi G, Leandri M, Albano C et al. Clinical effectiveness of lamotrigine and plasma levels in essential and symptomatic trigeminal neuralgia. *Neurology* 1997; 48:1714-7.
29. Solaro C, Messmer Uccelli M, Uccelli A et al. Low-dose gabapentin combined with either lamotrigine or carbamazepine can be useful therapies for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2000; 44:45-8.
30. Zvartau-Hind M, Din MU, Gilani A et al. Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia in MS patients. *Neurology* 2000; 55:1587-8.
31. DMKG Study Group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250:542-5.
32. Broggi G, Ferroli P, Franzini A et al. Operative findings and outcomes of microvascular decompression for trigeminal neuralgia in 35 patients affected by multiple sclerosis. *Neurosurgery* 2004; 55:830-8.
33. Zorro O, Lobato-Polo J, Kano H et al. Gamma knife radiosurgery for multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia. *Neurology* 2009; 73:1149-54.
34. Solaro C, Uccelli MM, Guglieri P et al. Gabapentin is effective in treating nocturnal painful spasms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000; 6:192-93.
35. Solaro C, Tanganelli P. Tiagabine for treating painful tonic spasms in multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:341.
36. Morgan JC, Hess DC, Sethi KD. Botulinum toxin treatment of painful tonic spasms in multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:2143.
37. Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis: their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci* 1999; 162:162-8.
38. Tan T, Barry P, Reken S et al. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340:c1079.
39. Houtchens MK, Richert JR, Sami A et al. Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1997; 3:250-3.
40. Cianchetti C, Zuddas A, Randazzo AP et al. Lamotrigine adjunctive therapy in painful phenomena in MS: preliminary observations. *Neurology* 1999; 53:433.
41. Breuer B, Pappagallo M, Knotkova H et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period, crossover, pilot trial of lamotrigine in patients with central pain due to multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007; 29:2022-30.
42. Rossi S, Mataluni G, Codeca C et al. Effects of levetiracetam on chronic pain in multiple sclerosis: results of a pilot, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol* 2009; 16:360-6.
43. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A et al. Metaanalysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin* 2007; 23:17-24.
44. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T et al. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 65:812-19.
45. Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther* 2007; 29:2068-79.
46. Wissel J, Haydn T, Muller J et al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 2006; 253:1337-41.
47. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14:952-70.
48. Sadiq SA, Poopatana CA. Intrathecal baclofen and morphine in multiple sclerosis patients with severe pain and spasticity. *J Neurol* 2007; 254:1464-5.
49. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1:CD005029.
50. Gbadamosi J, Buhmann C, Moench A et al. Failure of ondansetron in treating cerebellar tremor in MS patients—an open-label pilot study. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:308-11.
51. Monaca-Charley C, Stojkovic T, Duhamel A et al. Double-blind crossover study with dolasetron mesilate, a 5-HT3 receptor antagonist in cerebellar syndrome secondary to multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250:1190-4.
52. Fox P, Bain PG, Glickman S et al. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:1105-9.
53. Bittar RG, Hyam J, Nandi D et al. Thalamotomy versus thalamic stimulation for multiple sclerosis tremor. *J Clin Neurosci* 2005; 12:638-42.
54. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342:461-8.
55. Schuurman PR, Bosch DA, Merkus MP et al. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov Disord* 2008; 23:1146-53.
56. Niranjan A, Kondziolka D, Baser S et al. Functional outcomes after gamma knife thalamotomy for essential tremor and MS-related tremor. *Neurology* 2000; 55:443-6.
57. Mathieu D, Kondziolka D, Niranjan A et al. Gamma knife thalamotomy for multiple sclerosis tremor. *Surg Neurol* 2007; 68:394-9.
58. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373:732-8.
59. Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int* 2008; 102:62-6.
60. O'Riordan JI, Doherty C, Javed M et al. Do alpha-blockers have a role in lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis? *J Urol* 1995; 153:1114-6.
61. Nicholas RS, Friede T, Hollis S et al. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1:CD004193.
62. Amend B, Hennenlotter J, Schafer T et al. Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol* 2008; 53:1021-8.

63. Cardozo L, Hessdorfer E, Milani R et al. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial. *BJU Int* 2008; 102:1120-7.
64. Chapple C, Steers W, Norton P et al. A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. *BJU Int* 2005; 95:993-1001.
65. Cvetkovic RS, Plosker GL. Desmopressin: in adults with nocturia. *Drugs* 2005; 65:99-107.
66. Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR et al. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006; 17:636-41.
67. Kalsi V, Gonzales G, Popat R et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 62:452-7.
68. MacDonald R, Monga M, Fink HA et al. Neurotoxin treatments for urinary incontinence in subjects with spinal cord injury or multiple sclerosis: a systematic review of effectiveness and adverse effects. *J Spinal Cord Med* 2008; 31:157-65.
69. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Postgrad Med J* 2009; 85:552-9.
70. Fjorback MV, Rijkhoff N, Petersen T et al. Event driven electrical stimulation of the dorsal penile/clitoral nerve for management of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn* 2006; 25:349-55.
71. Kabay S, Kabay SC, Yucel M et al. The clinical and urodynamic results of a 3-month percutaneous posterior tibial nerve stimulation treatment in patients with multiple sclerosis-related neurogenic bladder dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2009; 28:964-8.
72. Wiesel PH, Norton C, Glickman S et al. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:441-8.
73. House JG, Stiens SA. Pharmacologically initiated defecation for persons with spinal cord injury: effectiveness of three agents. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78:1062-5.
74. Wiesel PH, Norton C, Roy AJ et al. Gut focused behavioural treatment (biofeedback) for constipation and faecal incontinence in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:240-3.
75. Tan EK, Vaizey C, Cornish J et al. Surgical strategies for faecal incontinence—a decision analysis between dynamic graciloplasty, artificial bowel sphincter and end stoma. *Colorectal Dis* 2008; 10:577-86.
76. Tepavcevic DK, Kostic J, Basuroski ID et al. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14:1131-6.
77. DasGupta R, Wiseman OJ, Kanabar G et al. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. *J Urol* 2004; 171:1189-93.
78. Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:700-5.
79. Safarinejad MR. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol* 2009; 181:252-8.
80. Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med* 2010; 7:2192-200.
81. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs* 2003; 63:153-66.
82. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:1-7.
83. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. The Canadian MS Research Group. *Can J Neurol Sci* 1987; 14:273-8.
84. Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1989; 46:676-80.
85. Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ et al. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:179-83.
86. Metz LM, Patten SB, Archibald CJ et al. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1045-7.
87. Putzki N, Yaldizli O, Tettenborn B et al. Multiple sclerosis associated fatigue during natalizumab treatment. *J Neurol Sci* 2009; 285:109-13.
88. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7:1139-51.
89. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G et al. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci* 2008; 267:100-6.
90. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 2000; 48:885-92.
91. Patti F, Amato MP, Bastianello S et al. Effects of immunomodulatory treatment with subcutaneous interferon beta-1a on cognitive decline in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16:68-77.
92. Feinstein A. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci* 2006; 245:63-6.