



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZDA KARDİYAK OTONOMİK BULGULAR

DR. DİLEK İŞCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYŞE FİLİZ KOÇ

ADANA / 2018



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZDA KARDİYAK OTONOMİK BULGULAR

Dr. Dilek İŞCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ayşe Filiz Koç

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2016-7313 Proje numarası ile desteklenmiştir.

ADANA-2018

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin kurgusu, hazırlanması ve yürütülmesinde çok önemli katkıları olan tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Filiz Koç'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Hacer Bozdemir'e, Prof. Dr. Duruhan Meltem Demirkıran'a, Prof. Dr. Şebnem Bıçakçı'ya, Prof. Dr. Kezban Aslan'a, Doç. Dr. Ahmet Turan Evlice'ye, Dr. Öğr. Üyesi Turgay Demir'e, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Balal'a, Uzm. Dr. Mehmet Taylan Peköz'e, tüm çalışma arkadaşlarıma, çalışmanın kardiyolojik verilerinin tamamlanmasında yardımcı olan Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Rabia Eken Akıllı ve Arş. Gör. Buğra Karaaslan'a, çalışmaya gönüllü olarak katılan Amiyotrofik Lateral Skleroz tanılı hastalara ve sağlıklı gönüllülere, varlıklarıyla ve destekleriyle bana her türlü zorlukla baş etme gücü veren değerli anne ve babam Fatma İşcan ve Selim İşcan'a, kardeşim Alper İşcan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI TEMMUZ 2017 DÖNEMİ AKADEMİK KURUL TOPLANTI
TUTANAĞI**

Anabilim Dalımız Akademik kurul toplantısı 14.07.2017 tarihinde Prof. Dr. Meltem Demirkıran Başkanlığında, Prof. Dr. Hacer Bozdemir, Prof. Dr. A. Filiz Koç, Prof. Dr. Şebnem Bıçakcı, Prof. Dr. Kezban Aslan, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Evlice ve Yrd. Doç. Dr. Turgay Demir'in katılımıyla yapılmıştır.

Toplantıda aşağıdaki kararlar alınmıştır.

Karar 1 – Önceki Akademik kurul kararları okundu ve oy birliği ile kabul edildi.

Karar 2 – Anabilim Dalımız Araştırma Görevlilerinden Dr. Dilek İşcan'ın "Amyotrofik lateral sklerozda kardiyak otonomik bulgular ve semptomatik deri yanıtı" başlıklı tezinin "Amyotrofik lateral sklerozda kardiyak otonomik bulgular" olarak değiştirilmesi hususunun dekanlık makamına arzına oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Meltem Demirkıran
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. A. Filiz Koç
Nöroloji Anabilim Dalı Öğ. Üy.

Prof. Dr. Kezban Aslan
Nöroloji Anabilim Dalı Öğ. Üy.

Yrd. Doç. Dr. Turgay Demir
Nöroloji Anabilim Dalı Öğ. Üy.

Prof. Dr. Hacer Bozdemir
Nöroloji Anabilim Dalı Öğ. Üy.

Prof. Dr. Şebnem Bıçakcı
Nöroloji Anabilim Dalı Öğ. Üy.

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Evlice
Nöroloji Anabilim Dalı Öğ. Üy.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
TABLO LİSTESİ.....	VII
KISALTMA LİSTESİ	VIII
ÖZET	XII
ABSTRACT.....	XIV
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tarihçe	2
2.2. Anatomi	3
2.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.4. Patofizyoloji	7
2.4.1 Süperoksit Dismutaz Enzimi.....	8
2.4.2 Eksitotoksisite	9
2.4.3. İmmünolojik Bozukluklar ve Monoklonal Gammopatiler.....	11
2.4.4. Nöroinflamasyon.....	14
2.4.5. Aksonal transportta bozulma.....	14
2.4.6. Mitokondrial Hasarlanma.....	15
2.4.7. AntiGM1 gangliosid IgM antikorları	15
2.4.8. Gen Mutasyonları.....	16
2.4.9 Çevresel faktörler	25
2.4.10. Radyasyon ve elektromanyetik alan.....	26
2.4.11. Sigara.....	27
2.4.12. Diyet ve Metabolizma	27
2.4.13. Virüsler ve ALS	29
2.4.14. Paraneoplastik Sendromlar.....	30
2.4.15. Androjen reseptör	32
2.4.16. Nörotrofik Faktörler	32
2.5. ALS’de histopatolojik bulgular	33
2.6. Klinik Bulgular	35
2.6.1. ALS’de Kardinal Semptomlar.....	35
2.6.2. ALS’de nonmotor semptomlar.....	37
2.7. Tanı.....	39

2.8. SİNİR İLETİM ÇALIŞMALARI.....	43
2.8.1. İğne Elektromyografi Çalışmaları.....	44
2.8.2. Fibrilasyon Potansiyeleri ve Pozitif Keskin Dalgalar	44
2.8.3. Fasikülasyonlar	45
2.8.4. Rekrütman paterni.....	46
2.9. Ayırıcı Tanı	46
2.10. Nörogörüntüleme.....	47
2.11. ALS’de BOS Analizi ve Pleositoz	51
2.12. ALS’de umut vadeden biyomarkerlar	52
2.13. TEDAVİ	54
2.13.1. MEDİKAL TEDAVİ	54
2.13.2. SEMPTOMATİK TEDAVİ	57
2.14. Takip.....	58
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	61
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DESENİ	61
3.2. KARDİYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	61
3.2.1. Ortostatik Hipotansiyon	61
3.2.2 EKO KARDİYO GRAFİ	62
3.2.3 Holter Elektrokardiyografi	62
3.3. ALSFDS	65
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi.....	65
4. BULGULAR.....	66
4.1. Demografik Özellikler.....	66
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	88
7. KAYNAKLAR	89
8. ÖZGEÇMİŞ	100
EK1	101

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Brodmann'ın 4. alanı	3
Şekil 2. Piramidal traktus.....	4
Şekil 3. Alt motor nöronlar anatomik lokalizasyon	5
Şekil 4. SOD'un ALS patofizyolojisindeki rolü	9
Şekil 5. Glutaminerjik nöronlar ve reseptörleri. PLC: fosfolipaz C, A.C. : Adenil siklaz, IP3: İnoзитол trifosfat, DAG: Diaçilgliserol, mGluR: Metabotropik glutamat reseptörleri	10
Şekil 6. SOD1 gen mutasyonunda görülen sitoplazmik inklüzyonlar	19
Şekil 7.C9orf72 mutasyonuna bağlı dipeptid tekrar protein inklüzyonları	21
Şekil 8. Ubikuitinlenmiş inklüzyonlar	22
Şekil 9. Ön boynuz hücrelerinde angule nöronlar, bazofilik inklüzyonlar	23
Şekil 10. Ubiquilin 2 gen mutasyonuna bağlı bazofilik inklüzyonlar	24
Şekil 11. ALS'de klinik spektrum AMN: Alt motor nöron ÜMN: Üst motor nöron.....	37
Şekil 12. ALS'de tanı algoritması.....	39
Şekil 13. ALS MR görüntüleri 1: A FLAIR MR görüntülemeye normal presantral girus, B T1 sekansında normal presantral girus, C T1 sekansında kesin ALS tanılı kişinin presantral girusu	48
Şekil 14. ALS MR görüntüleri 2: Sentrum semiovale; A FLAIR MR ve B T1 sekansında normal sentrum semiovale; C, D, E kesin ALS tanılı hasta; C sentrum semiovale belirsiz, D sentrum semiovalede patolojik hiperintensite, E periventriküler hiperintensite	49
Şekil 15. ALS MR görüntüleri 3: T2 sekansında kortikospinal yolda “şarap bardağı” görünümü	49
Şekil 16. ALS MR görüntüleri 4: T2 sekansında spinalde kortikospinal trakt	49
Şekil 17.ALS'de MR görüntüleri 5: ALS'de diffüzyon tensor görüntüleme	51
Şekil 18. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı.....	66
Şekil 19. Cinsiyete göre hastalık başlangıç yaşı (p= 0,021)	67
Şekil 20. Hastaların doğum yerine göre dağılımları	67

Şekil 21. Hastaların yaşadığı yere göre dağılımları	68
Şekil 22. Semptomların başladığı bölgelere göre dağılımı	68
Şekil 23. Cinsiyete göre hastalık başlangıç lokalizasyonu	69
Şekil 24. Sigara içenlerin oranı	70
Şekil 25. Sigara içen ve içmeyenlerde başlangıç yaşı	70
Şekil 26. Öyküde travma varlığı	71
Şekil 27. Spinal cerrahi geçirenler ve geçirmeyenlerde başlangıç şekli	71
Şekil 28. Spor aktiviteleri ve ağır işle uğraşanların yüzdesi	72
Şekil 29. Kimyasal ve toksik madde maruziyeti olanlar	72
Şekil 30. Ek hastalık varlığı	73
Şekil 31. Hastalık öncesi psikiyatrik tedavi görme yüzdesi	74
Şekil 32. ALS, ALS/Demens, ALS/Parkinsonizm kompleksi	75
Şekil 33. Familial/Sporadik ALS	75
Şekil 34. Ailede Kanser ve Nörodejeneratif Hastalık Varlığı	76
Şekil 35. Ortostatik Hipotansiyon varlığı	77
Şekil 36. Hasta ve Kontrol grubu EKO parametreleri	78
Şekil 37. Hastalarda başlangıç yerine göre EKO parametreleri	78
Şekil 38. Hasta ve kontrol grubunda taşikardi	79
Şekil 39. LF ve ALSFDS korelasyonu	81

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Üst ve alt motor nöron tutulumuna ait klinik bulgular	5
Tablo 2. Familial ve sporadik ALS özellikleri.....	6
Tablo 3. ALS’de selektif motor nöron dejenerasyonu için kabul edilen faktörler	14
Tablo 4. OD Kalıtılan ALS Tipleri , Suçlu Genler, Suçlu Proteinler ve Lokalizasyon..	17
Tablo 5. Diğer Kalıtım Tipleri, Suçlu Genler, Suçlu Proteinler ve Lokalizasyon.....	18
Tablo 6. Bazı SOD1 mutasyonları ile korelasyon gösteren ALS sendromları	20
Tablo 7. Amyotrofik Lateral Sklerozlu Hastalarda Başlangıç Semptom ve Bulguları .	36
Tablo 8. Gözden geçirilmiş El Escorial(R-EEC) tanı kriterleri (Brooks,2000).....	41
Tablo 9. Awaji- Shima tanı kriterleri	42
Tablo 10. ALS ayırıcı tanısı.....	47
Tablo 11. ALS’de semptomatik tedaviler	58
Tablo 12. Amiyotrofik Lateral Skleroz Fonksiyonel Derecelendirme Skalası.....	59
Tablo 13. Kalp Hızı Değişkenliği Zaman Alanı Değerlendirme Parametreleri	63
Tablo 14. Kalp Hızı Değişkenliği Frekans Alanı Analiz Parametreleri	64
Tablo 15. Hastaların Demografik özellikleri	66
Tablo 16. Kalp Hızı Değişkenliği Zaman Alanı Değerlendirme Parametrelerinin Hastalar ve kontrol grubuyla karşılaştırılması	79
Tablo 17. Kalp Hızı Değişkenliği Frekans Alanı Analiz Parametreleri Hasta ve Kontrol grubunda Karşılaştırılması	80

KISALTMA LİSTESİ

1H-MRS: Proton Manyetik rezonans spektroskopisi
ABD: Amerikan Birleşik Devletleri
AC: Adenilat siklaz
AIDS: Akut immune yetmezlik sendromu
AMN: Alt motor nöron
AMPA: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4 isoksazol propionik asit
ALS: Amiyotrofik lateral skleroz
ALSFDS: Amyotrofik Lateral Skleroz Fonksiyonel Derecelendirme Skalası
ALS-FTLD: ALS-Frontotemporal Demans kompleksi
ARV: Antiretroviral
ATP: Adenozin trifosfat
BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
BMMA: Betametilaminolamin
BOS: Beyin omurilik sıvısı
C9orf72: Kromozom 9 open read frame 72
CD: Cluster of Diferantion
Cho: Kolin
COX: Siklooksijenaz
Cr: Kreatinin
CXCL: Kemokin ligand
CAA: Çeyrekler arası aralık
DAG: Diaçilgliserol
DAP: Duysal aksiyon potansiyeli
DNA: Deoksiribonükleik asit
DTI: Difüzyon tensör görüntüleme
DTR: Derin tendon refleksi
EAAT: Eksitator aminoasit transporter
EKG: Elektrokardiyografi
EDEC: E dalgasının deselerasyon zamanı
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
EEC: El Escorial tanı kriterleri

EKO: Ekokardiyografi
EMG: Elektromiyografi
ENMG: Elektronöromiyografi
EPIC: Europaen Platform for Investing in Children
ET: Ejeksiyon zamanı
fALS: Familial ALS
FDG-PET: 18-floro-deoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi
FOSB: FBJ Mürin Osteosarkom viral onkogen homolog B
FTD: Frontotemporal demans
FTLD: Frontotemporal lobar dejenerasyonun
FUS: FUS in sarcoma
FVC: Zorlu vital kapasite
GDNF: Glial hücre hattından türetilen nörotrofik faktör
GE: General Electric
GEF: Guanin exchange faktör
GLT1: Glutamat transporter tip I
GQ1b: Gangliozyd Q1b
HCC: Hepatoselüler kanser
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
HERV-K: Latent insan endojen retrovirus K grubu
HF: Yüksek frekans
Iba1: İyonize kalsiyum bağımlı adaptor molekül 1
IFN: Interferon
IGF: İnsülin büyüme faktörü
IL: İnterlökin
Ig: İmmunglobulin
IP3: İnoзитol trifosfat
IVKZ: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı
IVRZ: İzovolumetrik relaksasyon zamanı
KA: Kainat
kDA: Kilo Dalton
KHD: Kalp hızı değişkenliği
LBHI: Lewy cisim benzeri hiyalin inklüzyonları

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
LF: Düşük frekans
MAPKs: Mitojen activated protein kinaz
mGLUR: Metabolik glutamat reseptörleri
mSOD1: Mutant Süperoksit dismutaz 1
miRNA: Mikro RNA
MMN: Multifokal motor nöropati
MNH: Motor Nöron Hastalığı
MÜAP: Motor Ünite Aksiyon Potansiyeli
MR: Manyetik rezonans
NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid hidrojen
NAA: N-asetil aspartat
ND: Nandrolone decanote
NTF: Nörotrofik Faktör
NT: Nörotrofin
NKT: Doğal öldürücü T hücre
NMDA: N-metil-D-aspartik asit
NOX2: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat oksidaz 2
OD: Otozomal dominant
OPTN: Optinörin
OR: Otozomal resesif
PAAD: Pankreas adeno kanser
PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFN: Profilin 1
PMA: Progresif Muskuler Atrofi
PLC: Fosfolipaz C
p-TDP43: Fosforile Transaktive response DNA-binding protein 43
p75NTR: p75 Nörototropin reseptör
PWD: Pulse wave doppler
RAAS: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
R-ECC: Gözden geçirilmiş ECC
RNA: Ribonükleik asit

rMSSD: Normal sinus R R aralıklarında ardışık değişimlerinin ortalama kare kökü

sALS: Spontan ALS

SDNN: 24 saat içindeki tüm normal sinüs aralıklarının standart sapması

SDANN: 24 saatlik kayıt boyunca her 5 dakikalık segmentlerde normal sinus ritmindeki R R aralıklarının ortalamasının standart sapması

SGPG: Sulfoglucuronosyl pragloboside

SOD: Süperoksit dismutaz

SSS: Santral sinir sistemi

TAPSE: Triküspit anüler plane sistolik excursion

TAR: Transaktive response

TARDBP: Transaktive response DNA-binding protein

TCA: Trikarboksilik asit

TDP-43: TAR DNA binding protein 43

Th: T helper

TNF: Tümör nekrozu faktör

TLR: Toll like reseptör

TMI: manyetizasyon transfer görüntüleme

Treg: T düzenleyici hücre

ÜMN: Üst motor nöron

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

VLF: Çok düşük frekans

ÖZET

Amiyotrofik Lateral Sklerozda Kardiyak Otonomik Bulgular

Giriş ve Amaç: Amiyotrofik Lateral Skleroz kortikospinal yollar, beyin sapı ve spinal kordun üst ve alt motor nöronlarında dejenerasyonla karakterize progresif ve ölümcül bir hastalıktır. ALS'in otonom sinir sistemini etkilemediği düşünülüyor olsa da, dejeneratif sürecin bir parçası olarak bu hastalıkta otonomik sinir sisteminin etkilendiğini gösteren kanıtlar artmaktadır. Çalışmamızda kesin Amiyotrofik Lateral Skleroz tanısı alan hastaların demografik özelliklerini belirlemek, çevresel risk faktörlerini incelemek ve kardiyak otonomik tutulum varlığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak planlanan bu çalışmaya Eylül 2016- Ocak 2018 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler Hastalıklar Polikliniğinde kesin Amiyotrofik Lateral Skleroz tanısıyla takip edilen 61 hasta; yaş grupları ve cinsiyet dağılımı benzer 29 kontrol grubu alınmıştır. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, semptom başlangıç yaşı, doğum yeri ve yaşadıkları yer), özgeçmiş özellikleri (sigara, kafa travması, spinal injury, spinal cerrahi, psikiyatrik tedavi, ek hastalık varlığı); soygeçmiş özellikleri (ailede Amiyotrofik Lateral Sklerozlu hasta varlığı, diğer nörodejeneratif hastalıklar ve kanser varlığı) sorgulanmıştır. Hastalara hastalığın başlangıç lokalizasyonu sorgulanmış ve ALSFDS ile hastalık disabilitesi değerlendirilmiştir. Hastalar kardiyak otonomik tutulumu yönelik olarak ortostatik hipotansiyon varlığı açısından değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna transtorasik ekokardiyografi ve holter-EKG yapılmıştır.

Bulgular: ALS ortalama başlangıç yaşı 56,6 olarak bulundu ve erkeklerde kadınlara göre 1,4 kat daha sık olduğu belirlendi. Hastalığın erkeklerde kadınlara göre daha genç yaşta başladığı belirlendi. Hastaların çoğu sporadik olup yalnızca 4 index olgu familial ALS olarak tanındı. İki hasta ALS-Demens, iki hasta ALS-Parkinsonizm kompleksi olarak tanındı. Soygeçmiş özelliklerinde nörodejeneratif hastalık ve kanser öyküsünün oldukça yaygın olduğu dikkati çekmiştir. Hastaların % 21,3'ünde ortostatik hipotansiyon saptandı. Ekokardiyografide hasta ve kontrol grubu arasında sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kapak patolojileri açısından anlamlı fark yoktu. Holter elektrokardiyografi incelemelerinde hasta ve

kontrol grubu arasında kalp hızı değişkenliği zaman alanı değerlendirme parametreleri değerlendirilmesinde anlamlı fark bulunamadı. Frekans alanı değerlendirme parametrelerinden düşük frekans ve çok düşük frekans parametreleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulundu.

Sonuç: ALS olgularında kardiyak otonomik disfonksiyon bilinenin aksine hastalığın her evresinde ortaya çıkmaktadır. Otonomik disfonksiyonun fizyopatolojisini aydınlatmak için motor nöronların dejenerasyonu ile otonomik nöron dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi belirleyecek daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Amiyotrofik Lateral skleroz, ALSFDS, ortostotik hipotansiyon, kardiyak otonomik tutulum



ABSTRACT

Cardiac Autonomic Findings in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Introduction and Purpose: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive and lethal disease characterized by degeneration of the corticospinal tract, brain stem and spinal cord in the upper and lower motor neurons. Although it is thought that ALS does not affect the autonomic nervous system, there is growing evidence that the autonomic nervous system is affected by this disease as part of a degenerative process. In our study, our aim was to determine the demographic features of patients with definite Amyotrophic Lateral Sclerosis, examine the environmental risk factors, and to show the presence of cardiac autonomic involvement.

Materials and Methods: This prospective study was carried out in 61 patients with definite Amyotrophic Lateral Sclerosis in Neuromuscular Diseases Polyclinic of Neurology Department at Cukurova University Faculty of Medicine between September 2016 and January 2018. Participants included similar age groups and 29 control groups with similar gender distribution. Demographic data (age, gender, age at onset of symptom, place of birth and place of residence), past medical history (smoking, head trauma, spinal injury, spinal surgery, psychiatric treatment, comorbidity) and family history (amyotrophic lateral sclerosis patient, other neurodegenerative diseases and cancer presence) were questioned. The initial localization of the disease was questioned and disease disability was assessed with ALSFDS. Patients were evaluated for the presence of orthostatic hypotension for cardiac autonomic involvement. Transthoracic echocardiography and holter-ECG were performed on the patient and control group.

Results: The mean age at onset of ALS was found to be 56.6 and was 1.4 times more frequent in males than females. It was determined that the disease started in men earlier than women. Most of the patients were sporadic and only four index cases were diagnosed as familial ALS. Two patients were diagnosed with ALS-Dementia. Two other patients were diagnosed with ALS-Parkinsonism complex. It was determined that neurodegenerative disease and cancer history were very common in the family. Orthostatic hypotension was detected in 21.3% of the patients. There was no significant difference in the echocardiography findings between the patient and control groups in terms of systolic dysfunction, diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy, and valve pathologies. In Holter electrocardiography examinations, no significant difference

was found between the patient and the control groups when the heart rate variability time domain evaluation parameters were evaluated. The low frequency and very low frequency parameters of the frequency domain evaluation parameters were significantly lower in the patient group than the control group.

Conclusion: In ALS cases, cardiac autonomic dysfunction occurs in every phase of the disease. In order to fully understand the pathophysiology of autonomic dysfunction, there is a need for larger studies to determine the relationship between motor neuron degeneration and autonomic neuron degeneration.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis, ALSFDS, orthostatic hypotension, cardiac autonomic involvement



1. GİRİŞ

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) kortikospinal yollar, beyin sapı ve spinal kordun üst ve alt motor nöronlarında dejenerasyonla karakterize progresif, immobilizasyona neden olan, solunum sıkıntısı nedeniyle mekanik ventilator ihtiyacı doğuran ölümcül, genetik ve çevresel nedenlerle ortaya çıkabilen multifaktöriyel bir hastalıktır. ¹ Kas güçsüzlüğü, kas seyirmeleri, konuşma ve yutma problemleriyle hastalar doktora başvurur. Çeşitli elektrofizyolojik yöntemlerle tanı desteklenir. Henüz yüz güldürücü bir tedavisi bulunamamıştır. Hastalar genellikle ilk beş yıl içerisinde solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilir.

Bu çalışmada amacımız kliniğimize başvuran hastaların demografik özelliklerini belirlemek, çevresel risk faktörlerini saptamak ve klinik gözlemlerimizde rastladığımız kardiyak otonomik tutulum bulgularının varlığını göstermektir.

2.GENEL BİLGİLER

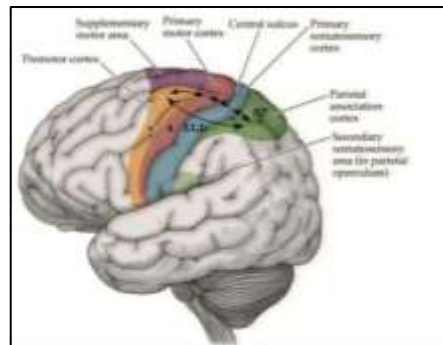
2.1. Tarihçe

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) kortikospinal yollar, beyin sapı ve spinal kordun üst ve alt motor nöronlarında dejenerasyonla karakterize progresif ve ölümcül bir hastalıktır. Hastalığın tarihçesi Aran Duchenne'e (1840) kadar uzanır. Aran benzer klinik bulgular saptadığı, progresif kas güçsüzlüğü ve atrofisi olan 11 vakalık çalışma serisinde bu hastalığa Progresif Muskuler Atrofi (PMA) adını vermiş, 43 yaşındaki bir deniz kaptanı, kaptanın üç kız kardeşi ve dayısında benzer hastalık tanımlamıştır. Fransız anatomist Jean Cruveilhier progresif kas atrofisi ve bulber felç kombinasyonundan muzdarip bir kadın vaka bildirmiş olup bir yıl içinde ölen bu hastanın otopsisinde santral sinir sisteminde makroskopik herhangi bir lezyona rastlamamıştır. Luys (1860) PMA'de omurilik önboynuz hücrelerinde atrofi olduğunu göstermiştir. Aynı yıl Duchenne PMA'nin Glosso-Labio-Larengeal formunu tanımlamıştır. Duchenne (1860) bulber felç vakaları ile olan deneyimini anlatmış ve otopside anterior spinal kökler ve bulbar kaslarda atrofinin varlığını göstermiştir. Joffroy (1870) ise omurilik ve bulbusta akut ve kronik dejeneratif lezyonların varlığını belirten otopsi sonuçlarını yayınlamıştır. Charcot ve Joffroy (1870), Duchenne tarafından tanımlanan Glosso-Labio-Larengeal paralizinin bulber nukleusların atrofisi sonucu geliştiğini öne sürmüşlerdir. Charcot (1874), 25 vakalık serisinde hastalığın göz bulguları ve mesane disfonksiyonu olmaksızın, progressif asimetrik kas atrofisi, hiperrefleksi ve Babinski bulguları ile seyrettiğini ifade etmiş, klinik bulgular yanı sıra otopsi verilerine de dayanarak bugünkü bilinen anlamda Amiyotrofik Lateral Sklerozu tanımlamıştır.^{2,3,4} Hastalığın 4. - 5. dekada ortaya çıktığını ve yaşam süresinin kısa olduğunu belirtmiştir. Charcot'un tanımladığı tarihten bu yana Avrupa literatürü hastalığı Charcot Hastalığı olarak isimlendirmeye başlamıştır. Daha sonraki yıllarda Charcot'un öğrencilerinden Pierre Marie, hocasını destekler şekilde amiyotrofiye derin tendon reflekslerinde artış, klonus, öğürme refleksinde azalma ve fasikülasyonların eşlik ettiğini ileri sürmüştür.⁵ Marie aynı zamanda hastaların ahlaki ve entellektüel yaklaşımlarının çocukça olduğu, gülmeye ya da ağlamaya yatkın olduğunu belirterek bu hastalarda psödobulber etkilenmeyi tarif etmiştir. Gowers güçsüzlüğün asimetrik olduğunu bir ekstremiteden başlayarak diğer ekstremitelere ilerlediğini belirtmiştir.

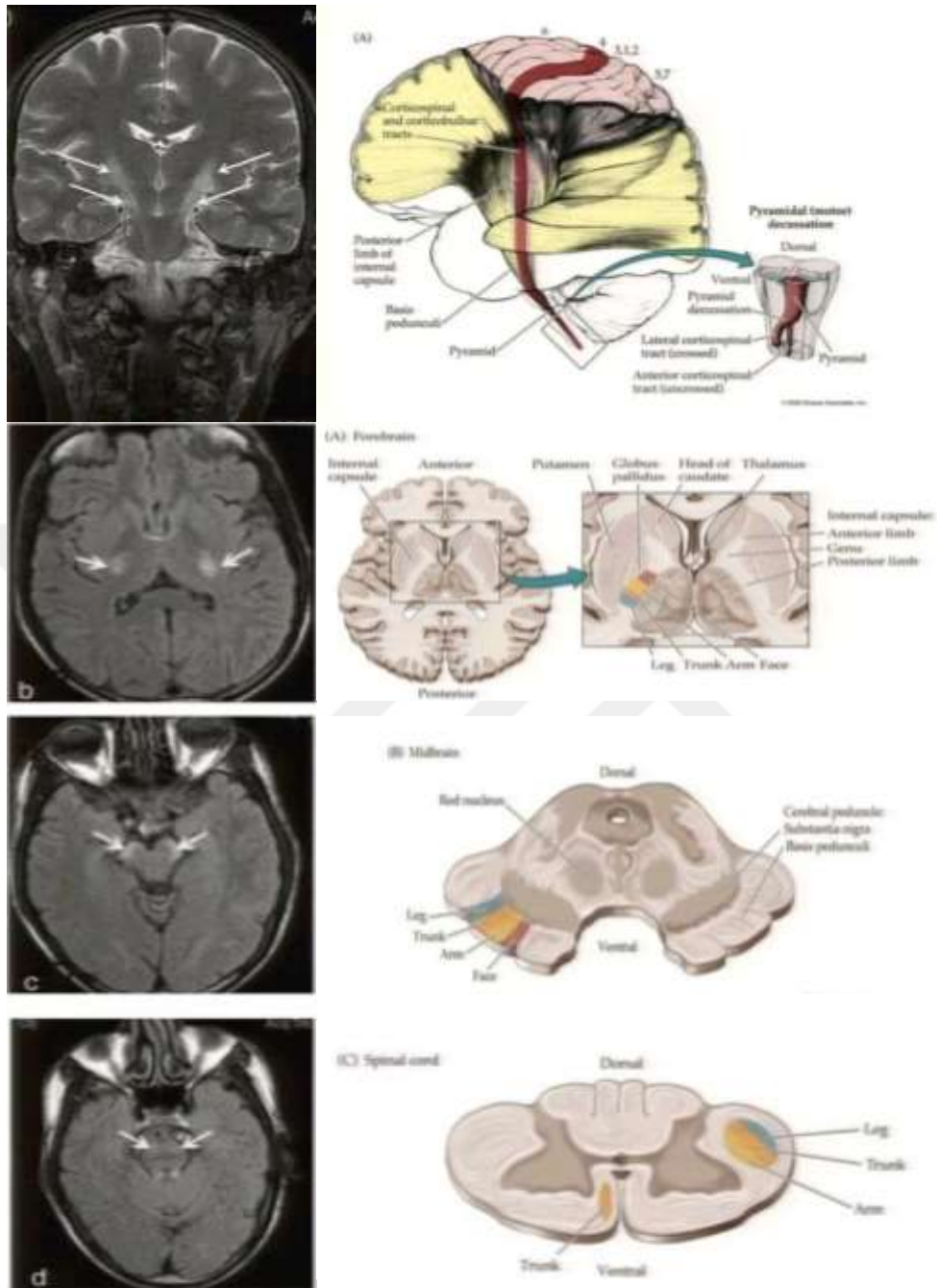
Ayrıca günümüze kadar olan başarısız tedavileri ilk kez tartışmış semptomatik tedaviler açısından bir takım önerilerde bulunmuş, hastalığın karakteristik bulgularından biri olan salya artışı için atropa belladonna (güzel avrat otu) ve pilokarpin, yutma güçlüğüne bağlı gelişen beslenme bozukluğu için beslenme şeklinin değiştirilmesi, nazogastrik tüp takılmasını önermiştir. Kariyeri boyunca yıkılmazlığın simgesi (demir at) olarak anılan ünlü bir beyzbol oyuncusu Lou Gehrig, (New York Yankees), 2 Mayıs 1939'da “takımın iyiliği için” beyzbol takımından ayrıldı. Çünkü eskisi gibi iyi oynamadığının, vücudunda bir şeylerin ters gittiğinin farkındaydı. Birkaç ay içinde, Gehrig'e ALS teşhisi kondu ve iki yıl sonra bu hastalıktan hayatını kaybetti. Amerikan literatürü ona atfen hastalığı “Lou Gehrig's Disease” olarak adlandırmaktadır. ⁶

2.2. Anatomi

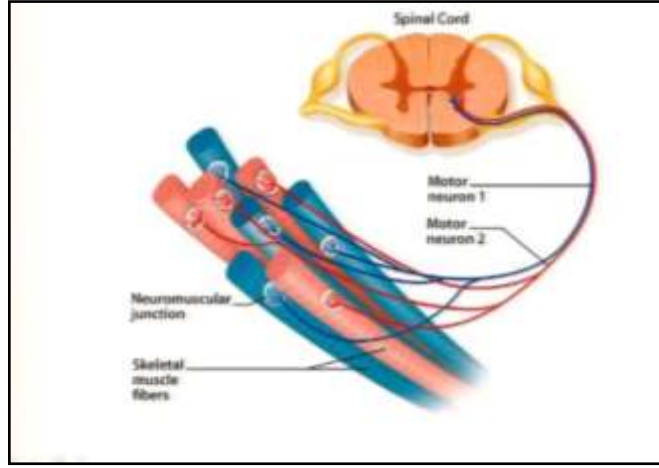
ALS bir motor sistem hastalığıdır. Motor sistem korteksten başlar. Frontal lobun en son girusu olan presantral girusta Brodmann'ın 4. alanının özellikle 5. tabakasında Betz hücreleri denilen I. motor nöronun ana gövdesi yer alır (Şekil 1). Betz hücrelerinin yani piramidal hücrelerin aksonları aşağıda kapsula internanın arka bacağından arkasından ve beyin sapının ventromedialinden geçerek bulbusta çapraz yapar ve omuriliğin yan kordonunda ilerler (Şekil 2). İlgili önboynuz düzeyine geldiklerinde burada II. motor nöron ile sinaps yaparlar ve II. motor nöronun aksonları periferik motor sinirleri oluşturarak kas liflerini innerve ederler (Şekil 3). Sonuç olarak motor sistem I. (üst) ve II. (alt) motor nöronlar olmak üzere iki ayrı motor nöronun birlikte çalıştığı bir sistemdir. Bu motor nöronların her birinin etkilenmesi farklı klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur (Tablo 1)



Şekil 1. Brodmann'ın 4. alanı



Şekil 2. Piramidal traktus



Şekil 3. Alt motor nöronlar anatomik lokalizasyon

Tablo 1. Üst ve alt motor nöron tutulumuna ait klinik bulgular

Üst Motor Nöron Bulguları	Alt Motor Nöron Bulguları
• Patolojik refleksler • DTR artışı • Spastisite • Psödobulber etkilenme • Artmış çene refleksi	• Fasikülasyon • Atrofi • Güçsüzlük • Hipo/arefleksi

DTR: Derin tendon refleksi

2.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

ALS insidansı 1-2/100.000, prevalansı ise 3-4/1000'dir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür, erkek/kadın oranı 1,2-1,5/1 arasında değişmektedir.⁷ Erkeklerde kadınlara oranla 1,7-2 kat daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar olsa da yeni yapılan çalışmalar aradaki farkın azaldığı yönündedir. Amerika'da her yıl 5600 kişi yeni ALS tanısı almakta ve vakaların %60'ını erkek cinsiyet oluşturmaktadır. Ayrıca hastaların %93'ünü Kafkas kökenlilerin oluşturması dikkat çekicidir.⁸ İnsanın hayatı boyunca ALS'ye yakalanma riski 1/500-1/1000 arasındadır.⁹

Orta yaş ve sonrasının hastalığı olduğu bilinen bu hastalık genellikle 40-70 yaş arası popülasyonu etkilemektedir.¹⁰ Vakaların çoğu sporadik, %10-23'ü familiyaldir (fALS). Familiyal ve sporadik ALS (sALS)'de patofizyolojik süreçler ve klinik progresyon büyük ölçüde benzerlik gösterir. fALS olgularının varlığı olgularda genomik incelemeler yapılmasının önünü açmıştır. Hali hazırda hastalığa neden olan 35'ten fazla gen tanımlanmıştır. En sık görülen mutasyonlar sırasıyla kromozom 9 open

read frame 72 (c9orf72), süperoksit dismutaz (SOD1), Transactive response (TAR) deoksiribo nükleik asit (DNA)-binding protein of 43 kDa (TARDBP) ve Fus in Sarcoma (FUS)'dur (Tablo 2). ALS hastalarının %50'sinde frontotemporal demansa özgü bulgular saptanması benzer genetik faktörlerin bu hastalıklarda etkili olduğunu düşündürmektedir. Lillo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 ALS tanılı hastanın 9'unda (% 45) kognitif etkilenme saptanmış olup bu hastalardan, 5'i (% 25) frontotemoral demans(FTD) tanısı almıştır. ¹¹

Tablo 2. Familial ve sporadik ALS özellikleri

Özellikleri	Familiyal ALS	Sporadik ALS
Erkek: Kadın	1:1	1,7:1
Hastalık süresi	< 2 -> 5 yıl	3 - 4 yıl
Hastalar içinde görülme %	%5-23	~ %90
Başlangıç		
Yaş dağılımı	Daha genç	Daha yaşlı
Ortalama yaş	46 yaş	56 - 63 yaş
Juvenil	ALS 2, 4, 5, 6	Nadir
Bulbar bulgular	%25 c9orf72 %40 ALS1 %10	%15
Bacaklar	Sık	Nadir

ALS etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen ve çalışmalar ışığında netleşmiş risk faktörleri

- Yaş: Hastalık 74 yaşına kadar yaşla birlikte artış gösterir, 80 yaşından sonra daha nadir görülür.
- Erkek cinsiyet ve
- Aile öyküsünün varlığıdır. ¹²

Ayrıca

- Yaşam boyu zayıf olmak (risk 2.2 kat daha yüksek)
- Atletizm (risk 1,7 kat daha yüksek) başta olmak üzere aktif spor (futbol vb.) hayatı

- Askeri personel olmak ¹³
- Sigara içmek (risk 1,7 kat daha yüksek) ¹⁴
- Kafa travması almış olmak (risk 2 kat daha yüksek)
- Total kolesterol veya düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yüksekliği (risk 2 kat daha yüksek) ¹⁵ de ALS riskini artırır.

Riski Azaltan Durumlar

- Diyabetes mellitus tip 2 (%48) ¹⁶
- Hormon kullanımı: Oral kontraseptif (%67); hormon replasmanı (%57) ¹⁷
- Yüksek karotenoid alımı (%25)
- İmmunosupresif ilaçlar (%75)
- Statin kullanımı (%55) riski azaltır.

İlk kez Gadjusek hastalığının bölgesel özellik gösterebileceğini vurgulamıştır. Bu şekilde bölgesel yaşam koşullarının ve beslenmenin bu hastalığın etyolojisindeki rolü olduğu ortaya konmuştur. Cycad unu ile yapılan ekmeği tüketen Batı Pasifik adalarındaki Chomorro yerlilerinde ve Kii yarım adası halkında bu hastalık Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ne göre onlarca kez daha sık olduğu görülmektedir. ¹⁸ Aynı zamanda hastalık Guam (Chamorro) ve Japonya'nın Kii yarımadası hariç tüm dünyada aynı prevalansa sahiptir.

Hastalığın yaşam süresi 2-5 yıl arasındadır. Worms'un yaptığı derlemede 1970-1980 yılları arasında ortalama yaşam süresi 25,8 ay olarak bulmuşken, 1990'lı yıllarda bu süre 32,6 aya yükselmiştir. Hastaların %50'sinden fazlasının 3, %90'ının ise 5 yıl içerisinde hayatını kaybettiğini bildirmiştir. ¹⁹

2.4. Patofizyoloji

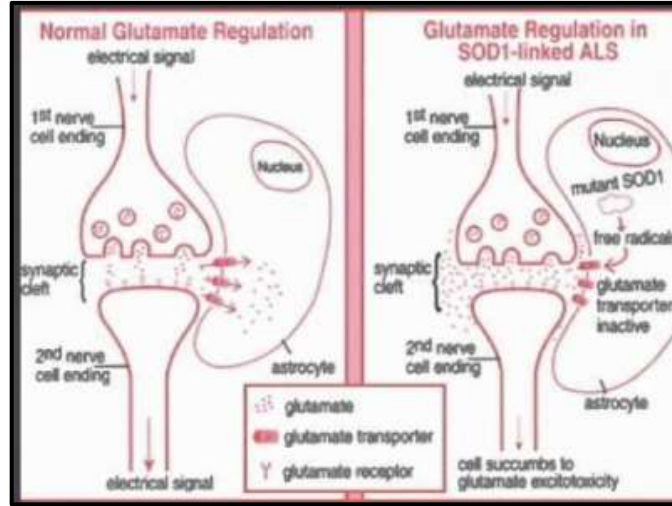
Üst ve alt motor nöronların dejenerasyonu ile karakterize, henüz tedavi edilemeyen, kas güçsüzlüğü ve atrofi ile ilerleyen solunumsal problemlerle ölümün gerçekleştiği bir hastalık olan ALS'nin patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır.

- **Neden** bazı ALS hastaları 10-20 yıl veya daha uzun yaşıyorlar?
- **Neden** bazı hastalarda alt motor nöron bazılarında üst motor nöron tutulumu hakim?
- **Neden** juvenil yaşlarda da görülebiliyor?

- **Neden** bazılarında kognitif etkilenme oluyor?
- **Neden** ALS vakalarının otopsilerinde histopatolojik farklılıklar var? sorularından hareketle hastalığın ortaya çıkmasında
- Ribonükleik asit (RNA) prosesinde bozukluklar
- Mutasyonlar protein agregatlarının oluşumuna “gain-of-toxic” fonksiyon ile hücre dejenerasyonu
- Nöron ve non-nöronal hücreler arasında ilişki
- Yanlış katlanan, prion benzeri protein oluşumu
- Motor sistemin gelişim sürecindeki anormal yapılanması gibi olası mekanizmaların rol oynadığı ileri sürülmüştür. Bu durum hastalığın gelişiminde tek bir mekanizmadan ziyade birden çok mekanizmanın rol oynadığını göstermektedir.

2.4.1 Süperoksit Dismutaz Enzimi

SOD enzimi, süperoksit anyonunun (O_2^-), hidrojen perokside (H_2O_2) ve oksijene dönüşümünü katalize ederek bu radikallerin etkisini azaltır. Bu olayda SOD enziminin aktif bölgesini oluşturan çinko (Zn^{2+}) önemli bir mineraldir. SOD1 enzimi mutasyona uğradığında çinkodan fakirdir. Bu form süperoksiti temizlememekle birlikte diğer antioksidanlardan da elektron alarak süperoksit miktarını artırır. Artan süperoksit peroksinitrit ile tepkimeye girerek hücre ölümüne neden olur (Şekil 4). Motor nöronlar oksidatif strese diğer hücrelerden daha yatkındır çünkü somaları geniş, aksonları uzun ve metabolik hızları yüksektir. Mutasyondan bu nedenle selektif olarak etkilenmiş olurlar. SOD-1 mutasyonu ile ilgili ilk yayınlar 1993 yılında yayınlanmıştır. Bu enzimle ilişkili hali hazırda 100’ün üzerinde mutasyon gösterilmiştir. Mutasyonların çoğu nokta mutasyonu olmakla birlikte delesyon ve insersiyon şeklinde mutasyonlar da saptanmıştır.⁵

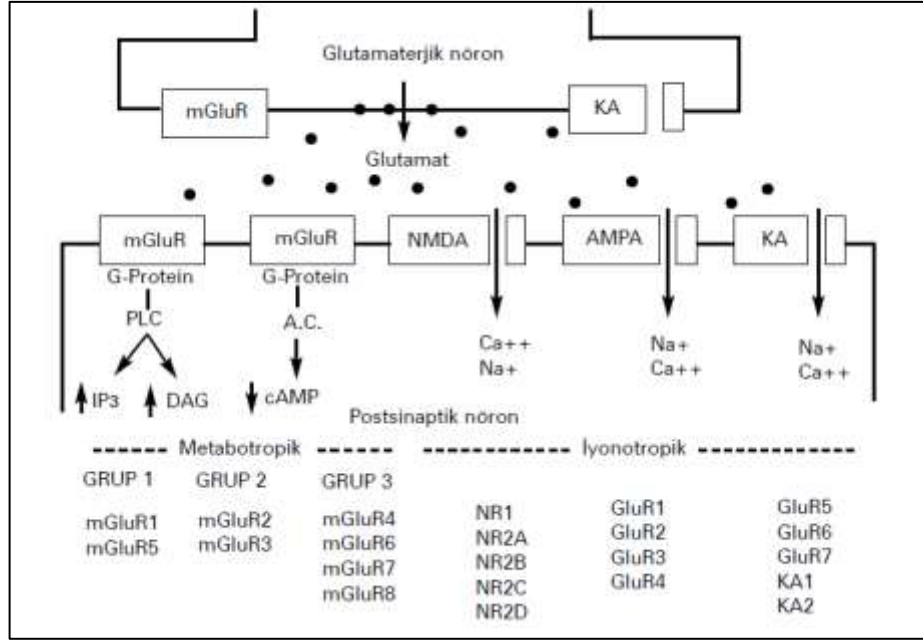


Şekil 4. SOD'un ALS patofizyolojisindeki rolü ²⁰

2.4.2 Eksitotoksisite

Eksitotoksisite akut gelişen hücre ölümüyle ilişkilendirilmiş olsa da yavaş gelişimli nörodejeneratif hastalıklarda da rol oynadığı gösterilmiştir. Artmış glutamat eksitotoksisiteye neden olur. Eksitator amino asitler beyinde bol miktarda bulunmaktadır. Memeli beyindeki nöronların % 50'si nörotransmitter olarak glutamati kullanmakta olup glutamat, beyinde en bol bulunan eksitator amino asit nörotransmitterdir. İyonotropik ve metabotropik glutamat reseptörlerini uyararak etkisini ortaya çıkarır. ²¹ İyon kanalları ile eşleşmeli iyonotrofik glutamat reseptörleri N-metil-D-aspartik asit reseptörleri (NMDA), α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionik asit (AMPA) ve kainat (KA) reseptörleridir. ^{22,23}

Glutamat, glutaminden glutaminaz enzimi ile ya da alfa ketoglutarattan glutamat dehidrogenaz enzimi ile presinaptik nöronlarda üretilir. Postsinaptik bölgede G proteini ilişkili NMDA, AMPA, kainat reseptörleri ile glutamat etkileşime geçer. Etkileşimle birlikte hücre içine kalsiyum girişi sağlanmış olur. Glutamat ve reseptörler arasındaki etkileşimi sonlandırmak enerji gerektiren bir olaydır. Bu ilişkiyi sonlandıran taşıyıcı sistem çevre glial hücreler ve nöronların üstünde yer alan eksitator aminoasit transporterlar (EAAT) dır. Çevre glial hücrelerin üstündeki EAAT1, EAAT2 ve nöronların üstünde yer alan EAAT3'tür. Ortamdan uzaklaştırılan glutamat, glutamin sentetaz enzimi ile glutamine dönüşüp presinaptik nörona geçerek döngü tekrar başlar (Şekil 5).



Şekil 5. Glutaminerjik nöronlar ve reseptörleri. PLC: fosfolipaz C, A.C. : Adenil siklaz, IP3: İnozitol trifosfat, DAG: Diaçilgliserol, mGluR: Metabotropik glutamat reseptörleri ²³

Bu döngünün bozulup eksitotoksitenin gerçekleşmesi için ya glutamat miktarı artmalı ya glutamatın uzaklaştırılmasında problem olmalı ya da reseptör duyarlılığında artış olmalıdır.

Glutamatın NMDA reseptörü üzerinden etkisi akut toksisite yaparken nörodejeneratif hastalık etyolojisinde ise daha çok AMPA ve KA reseptörleri rol oynar. Toksinler AMPA reseptörleri üzerinden motor nöron hasarına neden olurken AMPA antagonistlerinin de hasarı durdurması glutamatın AMPA ve KA reseptörleri üzerinden ALS patofizyolojisinde etkili olduğunu göstermektedir. AMPA alt ünitesi iyonotropik glutamat reseptör 2 (GluR2) kalsiyum geçişine karşı dirençlidir ancak bu alt ünite motor nöronlarda bulunmadığından hücre içine giren kalsiyum pek çok tepkimede yer alarak hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu ölümü engelleyen hücre içi kalsiyum homeostazını sağlayan mitokondrial ve sitozolik tamponlama ve kalsiyum bağlayıcı proteinler bulunmakta ancak ALS hastalarında mitokondriyal ve sitozolik tamponlama az olup aynı zamanda kalsiyum bağlayan proteinler üretilmemektedir. Tamponlayıcı proteinler kortikal, spinal, bulber kranial sinirlerde eksprese edilemezken, 3,4,6. kranial sinirlerde eksprese edilir, bu da ALS hastalarında ekstraoküler kasların süreçten neden korunduğunu göstermektedir.

Shaw ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALS'li hastaların beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerindeki aspartat ve glutamat miktarının kontrol grubundan yüksek olduğu da bildirilmiştir.²⁴

2.4.3. İmmünolojik Bozukluklar ve Monoklonal Gammopatiler

ALS immun ya da otoimmun sistem bozukluğu hastalığı olarak tanımlanmasa da immun sistem disregülasyonunun etiolojide rol aldığı gösterilmiştir.

Mikroglia, beyin ve omurilikte bağışıklık hücresidir. Hasarlanan motor nöronların ve astrositlerin, Cluster of Diferantion (CD) 14, toll like reseptör (TLR) 2, TLR4 ve scavanger (çöpçü) reseptörüne bağımlı yolaklarla mikrogliaı aktive eden ALS'de yanlış katlanmış proteinler (mutant SOD1 gibi) ürettikleri bildirilmiştir. ALS hastaları ve SOD1G93A mutasyonu olan farelerinin beyinde yaygın mikroglial aktivasyonun mevcut olduğu, motor kortekste mikroglial aktivasyonun şiddeti ve şiddet derecesi arasında anlamlı bir korelasyon olan pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak doğrudan kanıt sağlanmıştır. Mutant SOD1 (mSOD1) transgenik farelerde yapılan çalışmalar, mSOD1 mikrogliyasının yabancı tip mikroglia ile değiştirilmesinin yanı sıra mikroglia da mSOD1 ekspresyonunu azaltmasının, motor nöron dejenerasyonunu geciktirdiği ve hayvanların ömrünü uzattığını ortaya koymuştur.

O'Rourke ve ark., c9orf72 ekspresyonunun miyeloid hücrelerde en yüksek olduğunu ve farelerde c9orf72 fonksiyon kaybının, lizozomal kaçığa ilişkin kusurlara yol açtığını, mikrogliaların toplanmış proteinleri temizlemedeki azalmış yeteneğinin yanı sıra değiştirilmiş mikroglial tepkileri ve nöroinflamasyon geliştiğini göstermiştir. Makrofajlarda da benzer sonuçlar gözlenmiştir. Özellikle, c9orf72 mutasyonu makrofajlarda değişmiş inflamatuvar yanıtlara katkıda bulunur. Bu bulgular, c9orf72'nin hem nöronlar hem de miyeloid hücreler üzerinde ikili bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Ölmekte olan ve anormal olarak işleyen nöronlar tarafından salınan hücre dışı adenosin trifosfat (ATP), iyonotropik P2X ve metabotropik P2Y purinerjik reseptörleri aracılığıyla mikrogliaı aktive edebilir ve bunu inflamatuvar reaksiyonlar izleyebilir. P2X7'nin ekspresyon seviyesi, ALS hastalarının postmortem spinal kordundan ve SOD1G93A farelerinde aktive edilmiş mikroglialarda artmıştır. Ayrıca P2X4, P2X7 ve P2Y6 reseptörlerinin mSOD1 mikrogliyasında, özellikle P2X7'de upregülasyonunun,

aynı ALS mikrogliyasında azalmış ATP hidrolizi ile ilişkili olduğu ve bu da tümör nekroz faktörü (TNF) -alfa ve siklooksijenaz-2 (COX-2) üretiminin artmasıyla nöronal hücrelere toksisite ile sonuçlanır.

Apolloni ve arkadaşları, P2X7 reseptörünün yapısal olarak artmasının, şiddetlenmiş astrogliyozu, mikrogliyozu ve motor nöron kaybını, aktive mitogen activated protein kinaz (MAPKs) yolunu, aynı zamanda nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz 2 (NOX2) ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz gibi proinflamatuvar markerların salımını arttırdığını bulmuştur.

2.4.3.1 Astrositler

Qian ve ark, motor nöron olmayan hücrelerin motor nöronlardan daha önce kaybedildiğini gözlemlemişler, bu da ALS'de astrositler tarafından nöral dejenerasyon üzerindeki hücre dışı otonom toksisitenin motor nöronlara özgü olmadığını, diğer hücrelerin de dejenerasyona aracılık edebileceğini düşündürmüştür.

Astrositler ALS'de önemli bir rol oynar; bununla birlikte, ALS ile ilişkili mutant proteinlerin astrositlerin işlev bozukluğuna nasıl katkıda bulunduğu ve düzensiz astrositlerin motor nöronlara hücre dışı otonom toksisiteyi nasıl sağladıkları hala net değildir. Normal koşullarda, astrositler glutamat taşıyıcıları yoluyla sinaptik yarıklardan fazla glutamata temizler. Sporadik ALS ve fALS hastalarında olduğu gibi mSOD1 farelerinde de glutamat taşıyıcısı EAAT2 (GLT1)'in kaybı, glutamatın astrositler tarafından daha az etkin bir şekilde alınmasına neden olmuş ve bu nedenle motor nöron dejenerasyonunu şiddetlendirmiştir. Ayrıca, ALS tanılı hastaların fibroblastlarından yeniden programlanan astrositler, motor nöronların sağkalımını bozmuştur.

2.4.3.2 T lenfositleri

ALS'deki CD4⁺ T hücreleri ile ilişkili nöroproteksiyon, muhtemelen mikrogliya ve astrositlerle etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Beers ve ark., endojen düzenleyici T hücrelerinin (Tregs) mSOD1 farelerinin spinal kordlarında yavaş ilerleyen erken hastalık evresinde arttığını, interleukin (IL)-4 ekspresyonu ve koruyucu M2 mikrogliya seviyelerini artırdığını bildirmişlerdir.

T helper (Th)17 ile ilişkili sitokinlerin (IL-17 ve IL-23) ekspresyonunun ALS hastalarından alınan kan, BOS ve omurilik dokularında yükseldiği kanıtlanmıştır, bu da Th17'nin ALS patogenezinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, mSOD1 transgenik farelerde Th17 hakkında çok az şey bilinmektedir. ALS'de etkisi olduğu düşünülen diğer T hücre alt grubu, doğal öldürücü T (NKT) hücreleridir.

2.4.3.3. Monositler/Makrofajlar

Motor nöron dejenerasyonunda periferik makrofajların ve monositlerin rolü hakkında çok az şey bilinmektedir. Birçok çalışmada, ALS hastalarının periferik kanında monositlerin aktivasyonu ve farelerin omuriliğinde artan periferik monosit invazyonunun motor nöronların kaybına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. ALS hastalarından aktive edilmiş monositlerin, yavaşlatılmış fagositoz, değişmiş adezyon davranışı, proinflamatuvar sitokin sekresyonu sergilediği gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ALS monositlerinde 233 farklı şekilde eksprese edilen genler ortaya çıkarılmıştır. Bunlar arasında IL-1 β , IL-8, FBJ Mürin Osteosarkom viral onkogen homolog B (FOSB), kemokin ligand 1 (CXCL1) ve CXCL2 dahil olmak üzere benzersiz bir inflamasyonla ilişkili gen ekspresyon profili vardır, bu da ALS'de monositlerin proinflamasyona eğilim yarattığını düşündürmüştür. Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada, fALS'li farelerin iskelet kasındaki makrofaj aracılı inflamasyon gözlemlenmiş, bu da ALS'nin yeni tedavisi için başka bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmüştür.

2.4.3.4. Kompleman Sistem

Kompleman sistemi, mononükleer hücrelerin, makrofajların ve hücre yüzeyinde sitotoksik gözenek oluşturuçu membran atak kompleksinin (C5-C9) birikmesinde önemli bir rol oynar. C1q, C5a ve C5b-9 içeren çoklu kompleman bileşenleri, ALS hastalarının ve transgenik mSOD1 farelerinin plazma ve BOS'unda yüksektir. Bununla birlikte, ALS patogenezinde kompleman sisteminin rolü hala tartışmalıdır. Kompleman faktörü C1q'nin nörofilament ile birlikte kolloidize olduğu gözlenmiş ve ALS hastalarının interkostal kaslarındaki motor uç plakların üzerinde biriktiği gösterilmiştir. Lobsiger ve ark., C1s ve C3'ün ALS farelerinden genetik olarak silinmesinin, hastalığın genel başlangıcını ve ilerlemesini etkilemediğini göstermiştir, böylece C1q indüksiyonu ve klasik veya alternatif kompleman yolağı aktivasyonunun farelerde mSOD1 aracılı

ALS patogenezine önemli ölçüde katkıda bulunmadığını göstermiştir. Aksine, SOD1G93A farelerinin iskelet kas dokusunda terminal kompleman aktivasyonu ve C5a üretiminin meydana geldiğini bildirmiştir. Lokal aktivasyon ve C5a – C5aR1 sinyalinin artmış ekspresyonu, kas denervasyonunu hızlandırmış ve SOD1G93A farelerinde motor nöron ölümüne neden olmuş, C5a-C5aR1 sinyalinin seçici inhibisyonu hastalık patolojisini iyileştirmiş, motor semptomları azaltmış ve SOD1G93A farelerinin hayatta kalma süresini uzatmıştır.²⁵

2.4.4. Nöroinflamasyon

SOD1 mutasyonunun sadece motor nöronlarda hasar yapması ALS oluşması için yeterli değildir. Bu mutasyon aynı zamanda nöronal olmayan hücreleri de etkilemektedir. Motor nöronların yıkımı sırasında inflamatuvar süreçlerin aktif olduğu gösterilmiştir. Santral sinir sisteminde hasarlı hücrelerin yıkımını sağlayan mikrogial hücreler vardır. Bu hücrelerin aktivasyonu serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit, proteaz ve proinflamatuvar sitokinleri artırır. Normal popülasyonda bu aktivasyon astrositlerin etkinliğiyle tamponlanabilirken ALS hastalarında denge mikrogial hücreler lehine bozulmuştur.²⁶

Tablo 3. ALS’de selektif motor nöron dejenerasyonu için kabul edilen faktörler²⁷

Eksitator input	H ₂ O ₂ , NO-, OH-
Glutamat reseptörleri	Apopitotik regülatör (Bcl-2/BAX)
SOD1 seviyesi	DNA hasar ve tamiri
Cu ²⁺ tampon	Ubiquitin
Protein targets; GLT-1,NF-1	Uzunluk / boyut NF burden
Lokal astrositler	Kalsiyum tamponu (kalbindin gibi)

GLT-1: Glutamat tranporter tip I NF-1: Nörotrofik faktör tip I

2.4.5. Aksonal transportta bozulma

Motor nöronlar çok uzun aksonlara sahiptir ve aksonal transportun ayarlanması hayatta kalmaları için çok önemlidir. Aksonal transportun engellenmesi, çeşitli nörodejeneratif motor nöron hastalıkları(MNH)’nda nöronal disfonksiyona neden olur. Dynein ve dynactin-1'deki tükenmeler, insanlarda ve kemiricilerde motor nöron

dejenerasyonuna neden olur. Aksonal transport defektleri, ALS'li fare modellerinde nörodejenerasyona yol açan erken moleküler olaylar arasındadır. Gen ekspresyon profilleri, sporadik ALS'li otopsi hastalarının spinal motor nöronlarında dejenerasyon olduğunu göstermektedir. Patojenik androjen reseptör proteinleri, kinesin-1 mikrotübül bağlanma aktivitesini inhibe eder ve c-Jun N-terminal kinazı aktive ederek anterograde aksonal transportu bozmaktadır. Aksonal transportun bozulması aynı zamanda omurga kas atrofisinin ve kalıtsal spastik paraplejilerin patogenezinin altında yatar. Bu gözlemler, aksonal transportun bozulmasının motor nöron dejenerasyonunun patolojik süreçlerinde ve MNH için önemli bir terapi hedefi olduğunu göstergesidir.²⁸

2.4.6. Mitokondrial Hasarlanma

Mitokondri nörodejeneratif hastalıklarda hem enerji üretimi hem de apoptoza olan etkisi açısından önemli bir organeldir. ALS otopsilerinde mitokondrilerde yapısal anormallikler ve hatta sürecin mitokondriden başladığına dair kanıtlar gösterilmiştir. Bu hastaların aksonlarında, ön boynuz hücrelerinde iskelet kaslarında, kasların içindeki sinirlerde anormal mitokondri ürünleri görülmüştür. Kas biyopsilerinde mitokondri hacmi ve intramitokondrial kalsiyum miktarının arttığı gösterilmiştir. ALS'li hastaların mitokondrial solunumda görevli kompleks I nikotinamid adenin dinükleotit hidrojen (NADH) dehidrogenaz ve kompleks IV Sitokrom c oksidazda hata gösterilmiştir. Bu da mitokondride kalsiyumu artırır, tamponlama mekanizmalarını bozar, serbest oksijen yükünü artırır. Tüm bunların sonucunda antiapoptotik etkinlik ortadan kalkmış olur.⁵

2.4.7. AntiGM1 gangliosid IgM antikoru

Bazı ALS hastalarının serumlarında kalsiyum kanallarına karşı antikoru ve bazı anti-glikolipid antikoru bildirilmiştir. Sulfoglucuronosyl paragloboside (SGPG) çeşitli periferik nöropatilerde glikolipid hedef antijenlerden biridir. Anti-SGPG antikoru bir grup ALS hastasının serum örneklerinde de tespit edilmesi etyolojide rol oynadığını düşündürmüştür. SGPG ayrıca kan-beyin bariyeri veya kan-sinir bariyerini parçalayarak ve mikrodamarlar üzerinde SGPG-anti-SGPG reaksiyon göstererek hastalığa katkı sağlayabilir. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada önceki çalışmalarla uyumlu olarak ALS tanılı hastaların % 13.3'ünde anti-SGPG antikoru belirlenmiştir.

Sağlıklı kontrol grubunda anti-SGPG antikorları diğer nörolojik hastalık grubuna göre anlamlı yüksek çıkmıştır.²⁹

Yaygın olarak farklı frekanslara ve titrelelere sahip çeşitli gangliyoziidlere karşı antikorlar Multifokal Motor Nöropati (MMN) gibi ALS'de de tanımlanmıştır. Gangliozidlerin nöronal gelişim ve rejenerasyonda rol aldığı bilinirken, anti-gangliosid antikorlarının ALS'de etkili bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Gangliosidler vücuttaki plazma hücre zarlarında bulunan glikosfingolipidlerdir. Sinir dokularında daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Şu ana kadar gangliosidlerin fizyolojik fonksiyonları, membran proteinlerinin modülasyonunu, sinirsel gelişim ve farklılaşmayı, hücre-hücre etkileşimini ve adezyonu, nöronal Ca⁺⁺ homeostazını, sıcaklık adaptasyonunu, aksonal büyümeyi, Ranvier boğumunda kararlılığı ve sinaptik iletimi içerir. Ayrıca nörotrofik faktör, nörotransmitter, muskarinik asetilkolin, serotonin, glutaminik asit ve kompleman düzenleyici protein reseptörleri gibi çeşitli reseptörlerin düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Anti-gangliosid antikorlarının ALS'deki frekansı ve patojenik rolü literatürde tartışmalıdır. Bazı yazarlar, anti-gangliosid antikorlarının varlığı ile egemen alt motor nöron tutulumu arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşken, bazı otörler aksini iddia etmiştir. Kollowe ve ark. yaptığı çalışmada, 84 klinik olarak iyi karakterize edilmiş ALS hastasında en sık görülen 6 klinik gangliosit (GM1, GA1, GM2, GD1a, GD1b ve GQ1b) IgG ve IgM antikorlarının varlığını araştırmışlar, yirmi iki ALS hastasında (% 26.2) anti-gangliosid antikor düzeylerini yükselmiş bulmuştur. Bu 22 hastayı antikor negatif grupla karşılaştırdıklarında yaş, cinsiyet, başlangıç yeri, klinik tablo, hastalık ilerlemesi veya sağkalım arasında hiçbir anlamlı fark gözlenmemiştir. Ayrıca güçlü şekilde kan örneklemesinde pozitif IgG veya IgM antikoru olan dört hastanın, hastalık progresyonu, alt motor nöron bulgu baskınlığı, şiddeti ve sinir iletim hızlarındaki anormallikler özel bir klinik özellik göstermemiştir.⁽³⁰⁾

2.4.8. Gen Mutasyonları

ALS'nin patofizyolojisinde gen mutasyonları ve çevresel nedenlerin birlikte rol oynadığı düşünülmekle birlikte nörodejeneratif mekanizmalar bu konuyu açıklamakta henüz yetersiz kalmaktadır.

Hastalığın 1990'larda sadece %2'sinin genetik geçiş gösterdiği düşünülürken yıllar içinde konu ile ilgili bilimsel çalışmaların artması ile bu oran günümüzde yaklaşık

%23'e kadar çıkmış durumdadır. Hastalık genellikle otozomal dominant (OD) olarak kalıtılır. Fakat otozomal resesif (OR) ve X'e bağlı dominant kalıtılan gen mutasyonları da bildirilmiştir (Tablo 4). Nitekim akraba evliliğinin sıkça görüldüğü Kuzey Afrika'da otozomal resesif (OR) geçişli ALS'ye daha sık rastlanmaktadır.³¹

Geçtiğimiz 20 yılda, ALS'ye neden olan birçok gen keşfedildiği halde nörodejenerasyonda rolleri henüz net olarak bilinmemektedir. Hastalıktan suçlu genlerin sALS'lerin %25'inde, fALS'lerin %64'ünde saptandığı bildirilmiştir.³² Cadey ve arkadaşlarının çalışmalarında hasta bireylerde birden fazla mutasyon saptandığı bunun da oligojenik kalıtımı desteklediği görülmektedir.³³

Tablo 4. OD Kalıtılan ALS Tipleri , Suçlu Genler, Suçlu Proteinler ve Lokalizasyon

ALS1	SOD1; 21q	ALS24	NEK1; 4q33
ALS4	Senataksın;9q34	ALS	DAO; 12q24
ALS6	FUS;16p11	ALS	GLE1; 9q34
ALS7	20p13	ALS	SS18L1; 20q13
ALS8/ALS9	Angiogenin; 14q11	ALS	KIF5A; 12q13
ALS10	TDP-43; 1p36	FTDALS1	c9orf72; 9p21
ALS11	FIG4; 6q21	FTDALS2	CHCHD10; 22q11
ALS12	OPTN; 10p15	FTDALS3	SQSTM1 (p62); 5q35
ALS13	Ataxin-2; 12q24	FTDALS4	TBK1; 12q14
ALS14	VCP; 9p13	ALS-FTD	CCNF; 16p13
ALS17	CHMP2B; 3p11	ALS-FTD	16p12
ALS18	PFN1; 17p13	ALS-FTD	GRN; 17q21
ALS19	ErbB4; 2q34	ALS-FTD	TIA1; 2p13
ALS20	HNRNPA1; 12q13	SPG17	BSCL2;11q13
ALS21	Matr3; 5q31	Dynactin	2p13
ALS22	TUBA4A; 2q35	hnRNPA2B1	7p15
ALS23	ANXA11; 10q22	Bulber ALS	

FIG4: Phosphoinositide 5-Phosphatase OPTN: Optineurin VCP: Valosin containing protein HNRNPA: Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A Matr3: Matrin 3 TUBA4A: Tubulin alfa 4A TDP-43:TAR DNA binding protein 43 ANXA11: Annnexin A 11 NEK1: NIMA related kinaz 1 DAO: Diaminooksidaz GLE1: SS18L1: synovial sarcoma translocation gene on chromosome 18-like 1 KIF5A: kinesin family member 5A CHCHD10: Coiled-coil-helix domain-containing protein 10 SQSTM1: Sequestosome 1

TBK1: TANK binding kinaz 1 GRN: Granülin 1 TIA1: BSCL2: Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy

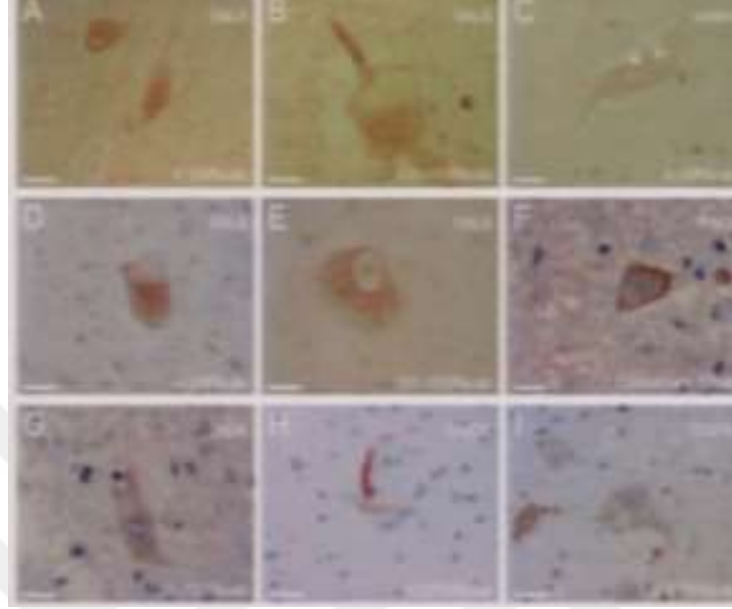
Tablo 5. Diğer Kalıtım Tipleri, Suçlu Genler, Suçlu Proteinler ve Lokalizasyon

OD Kalıtılan ALS Tipleri ve Suçlu Genler		X'e bağlı dominat	
ALS2	Alsin; 2q33	ALS15	UBQLN2; Xp11
ALS5	Spatacin; 15q21		
ALS6	FUS; 16p11	Diğer (Sporadik)	
ALS12	OPTN; 10p15	ALS1	SOD1; 21q
ALS16	SIGMAR1; 9p13	ALS6	FUS; 16p11
ALS6-21	6p25, 21q22	FTDALS1	c9orf72; 9p21
ALS-PD2	DJ1, 1p36	FTDALS2	CHMP2B; 3p11
ALS-Slow	ERLIN1; 10q24	ALS	NEFH; 22q12
MPAN	c19orf12; 9q	EWSR1	22q12
MND, Distal	VRK1; 14q32	Periferin	12q12
SPG39	PNPLA6; 19p13	SQSTM1	(p62); 5q35
		TAF15	17q12
		ALS-PD1 (Batı pasifik)	

DJ1: Parkinson disease protein 7 ERLIN1: ER lipid like associated 1 VRK1: Vacinia related kinaz 1
PNPLA6: patatin-like phospholipase domain-containing protein 6 NEFH: neurofilament heavy

ALS'de moleküler genetik dönem, 1993'te metabolik süreçlerin zararlı yan ürünlerine karşı normalde hücreleri koruyan 153 aminoasitlik bir enzim olan SOD1 üreten bir genin baskın mutasyonlarının tanımlanmasıyla başlamıştır. İlk tanımlanan bu mutasyon hastalık ile ilgilenen araştırmacılar da hastalığın tedavisi konusunda heyecan yaratmıştır. Hala rolü kesin olmamakla birlikte SOD1 ubiquitinlenmiş olarak sitozolik protein şeklinde eksprese edilmektedir. Mutasyona bağlı azalmış dismutaz aktivitesi ile hastalığın ciddiyeti arasında direkt bir ilişki olmaması nedeniyle mutasyonun «gain of function» mekanizması ile patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir. SOD1'in yanlış katlanması daha önemli olup mitokondriyal fonksiyonlar, oksidatif stres, endozomal trafik ve eksitotoksisite üzerine olumsuz etki yapmaktadır. Sitoplazmada kimi zaman büyük amorf birikimlere neden olan Transaktive response DNA-binding

protein 43 (TDP-43), negatif ubikitinlenmiş SOD1 proteinleri gözlenir. Akson kaybı nöronal kayba göre daha fazla (distal aksonopati konsepti)dır.



Şekil 6. SOD1 gen mutasyonunda görülen sitoplazmik inklüzyonlar

SOD1 gen ilişkili mutasyonlar hem sporadik hem de fALS vakalarında görülür. fALS’de görülme oranı %12-23, sALS’de ise %1-3’dür. SOD1 geninde sık görülen mutasyonlar D90A; A4V; I113T; L144F; G41D; E100K’dır.^{34,35,36,37}

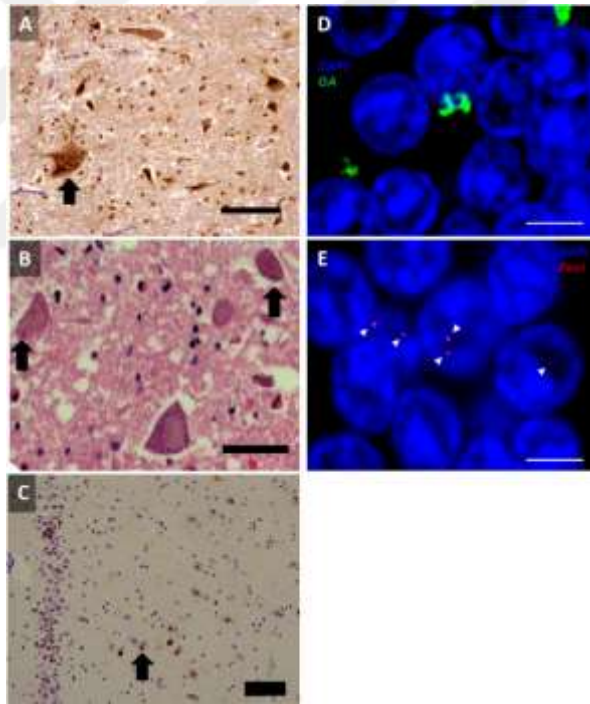
Tablo 6. Bazı SOD1 mutasyonları ile korelasyon gösteren ALS sendromları

Spesifik SOD1 mutasyonları	Klinik bulgular
Exon 1; Ala4Val En sık görülen mutasyon Hızlı başlangıç ve progresyon (1 yıl) Genellikle AMN bulguları Exon 2; His46Arg SOD'un Cu bağlayan bölgesi Başlangıç; geç; bacaklar Bulber nadir, yavaş progresyon (17 yıl) Exon 2; 6 bp deletion(AG27/P28) Düşük penetrans Hastalık süresi : 4.3 yıl Exon 4; Leu84Val Yalnız AMN bulguları Hızlı progresyon (1.5 yıl) ? Erkeklerde erken başlangıç Exon 4; Asp90Ala Başlangıç : 20-94 yaş; bacaklar; Preparatik faz, bacaklarda kramplar; miyalji; ağırlı parestezi mesane disfonksiyonu Progresyon yavaş; bacaklar & kollar Kalıtım Resesif: Fin (%2.5 taşıyıcı) Dominant: klinik değişken düşük penetrans Exon 4; Ile104Phe Aile içinde klinik bulgular değişken Başlangıç yaşı: 6 yaş- asemptomatik Progresyon: Bulber bulgulara kadar 2 - 14 yıl Ekstremitte başlangıcı: Kollar veya bacaklar Exon 4; Ile113Thr sALS Düşük penetrans Geç başlangıç: Ortalama 59 yaş Progresyon: değişken; 2-20 yıl Exon 5; Codon 126 2 baz çifti delesyonu Hızlı progresyon Beğinde mutant protein saptanmamış	AMN bulguları egemen - A4V; G72C; Leu84Val; Gly93Cys; E100K; D101N; S134N Yavaş progresyon - C6S; Asp11Tyr; G12R; V31A; Gly37Arg (18 yrs??); Gly41Asp (11 yrs); F45C; H46R; D76V; Gly93Cys (13 yrs); Gly93Ser; Leu144Ser; Leu144Phe (9 yrs) Hızlı progresyon - Ala4Thr (1.5 yrs); A4V; C6G; C6F V7E; L8Q; G10V; G41S; H43R; H48Q Asn86Ser Homozygous (5 mo); D101>G,H,N,Y; Leu106Val (1.2 yrs); I112T; I113F; R115G; D125H; 126 2bp del; S134N; Gly147Ser; Val148Gly (2 yrs); V148G Geç başlangıç - His46Arg; <u>Gly85Arg</u> (55 yrs); D90A; I113T; Ala140Gly; Leu144Phe Erken başlangıç - Gly37Arg; Leu38Val; A89V; L104F (6 yrs); ?Leu106Val Kadınlarda daha sık - Gly41Asp Bulber başlangıç - Cys6Gly; L8Q; His48Gln; Asp76Tyr; Asp90Ala (Homozygous); D101Y; I112M; T116R; Cys146Arg; Gly147Ser; Val148Ile; I149T; Ile151Thr Bacaklardan başlangıç - G10V; H46R; L84F; D90A; Gly93Cys; Gly93Ser sALS'lerde sık görülen SOD mutasyonları - En sık: Asp90Ala; Ile113Thr - Diğer: Asp11Tyr; V14G; G16S; E21K; G72S; D101N; V118InsAAAAC; E133delGAA - Düşük penetrans

SOD1 dışında C9orf72, TARDBP, FUS, Ubiquilin 2 (UBQLN2) ve Profilin 1 (PFN) sık görülen mutasyonlardır.

2.4.8.1 c9orf72

Kromozom 9q21 üzerine lokalize c9orf72, 2011 yılında ALS ile ilgilenenlerin dikkatini çekmiştir. Genin işlevi henüz bilinmemekle birlikte guanin exchange faktor (GEF) olarak görev yaptığı düşünülmektedir. C9orf72 içinde kodlanmamış GGGGCC hekzonükleotid tekrarlarının genişlemesi ile ortaya çıkar. Normal bireylerde 2-30 arasında olan GGGGCC tekrarı varken, bu tekrar ALS hastalarında 700-2400 arasında değişmektedir. Tekrar sayısı dokular arasında farklılık göstermekte olup nöral dokularda fazladır ve kandaki tekrar uzunluğu, beyindeki tekrar uzunluğunu yansıtmayabilir.³⁸ (Şekil 7)



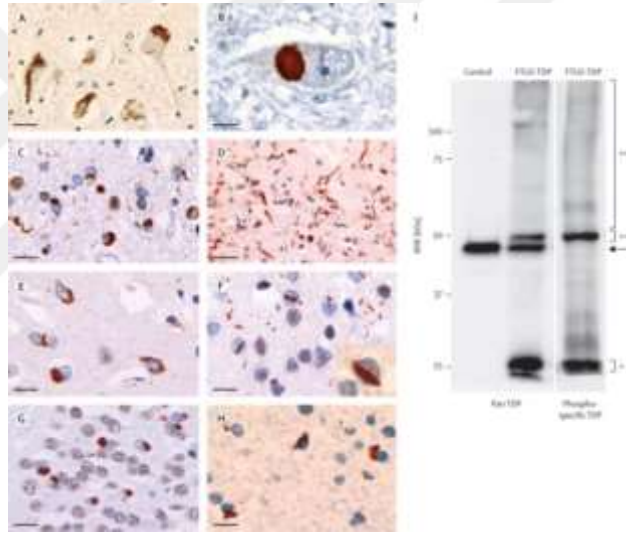
Şekil 7.C9orf72 mutasyonuna bağlı dipeptid tekrar protein inklüzyonları³⁹

Beyaz ırkta en yüksek oranda görülen mutasyondur. fALS'lerin %37, sALS'lerin %6, fALS-frontotemporal demans (FTD)'lı vakaların ise %60'ndan sorumlu olduğu bildirilmiştir. Fin toplumunda fALS'li vakaların nerdeyse yarısında, sALS'li vakaların %20'sinde pozitif bulunmuştur.^{40,41} Ashkenazi yahudilerinde fALS'nin %80'inden

sorumlu ve bulber başlangıçlı formda siktir.⁴² Kuzey Afrika ve diğer yahudi toplumlarında ise kromozom 10p13 üzerinde localize Optineurin (OPTN) gen mutasyonu sık görülür.⁴³

2.4.8.2.TARDBP: TAR DNA-binding protein

TAR DNA binding protein (TDP-43), RNA metabolizmasında görev alır ve mikroRNA biyogenezinde rol oynar. Kromozom 1p36 üzerinde lokalizedir. OD, OR ve sALS'de görülen mutasyonlardan biridir. Mutasyon TDP 43'ün nükleustan sitoplazmaya translokasyonuna neden olur ve TDP-43 pozitif inklüzyonlar (intraseküler protein agregatları) oluşturur.⁴⁴



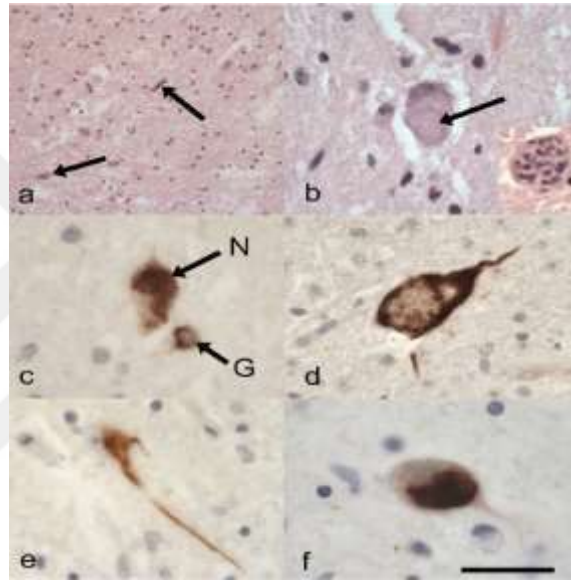
Şekil 8. Ubikuitinlenmiş inklüzyonlar⁴⁵

Amerika, Kanada, İngiliz, Fransız, Çin toplumunda saptanan bu mutasyon Güney Avrupa'da özellikle Sardunya bölgesinde Kuzey Avrupa'dan daha siktir. Sardunya toplumunda ALS'li olguların % 33'ünden (A382T mutasyonu) sorumlu bulunmuştur. Ayrıca fALS'li olguların % 3-6; sALS'li olguların ise ~1:200'ünde saptanmıştır.

2.4.8.3. FUS (Fused in Sarcoma)

FUS, 16. kromozomda lokalize, RNA metabolizması ile ilişkili (RNA-binding protein) bir proteindir. FUS, DNA ve RNA metabolizmasını düzenler ve RNA

transkripsiyonu, birleştirme ve işleme işlemine katılır; bu işlevleri değiştiren gen dizisi varyantları nörodejenerasyona katkıda bulunabilir ancak FUS ile ilişkili nörodejenerasyonun moleküler patogenezi tam olarak tanımlanmamıştır. FUS normalde nükleer bir protein iken mutasyon sonucu sitoplazmada bulunmaya başlar ve nörodejenerasyona yol açar. Proteinin yanlış yerleşimi ile hastalık başlangıç yaşı arasında korelasyon vardır. Gen mutasyonuna bağlı olarak motor korteks, omurilik önboynuz nöronlarının sitoplazmasında bazofilik inklüzyonlar ortaya çıkarak nöronal dejenerasyona neden olur.



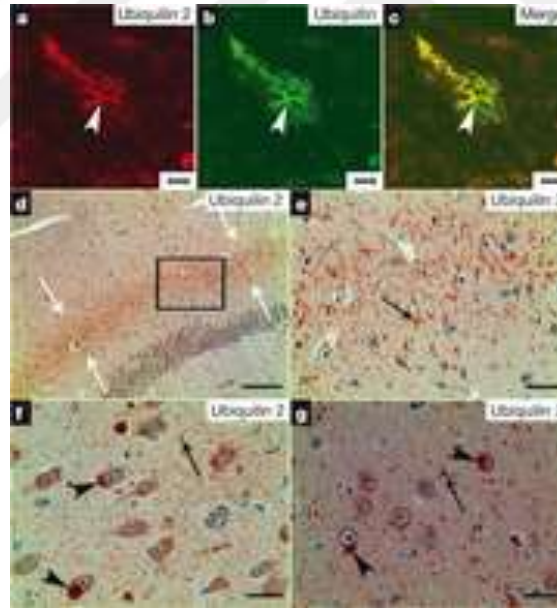
Şekil 9. Ön boynuz hücrelerinde angule nöronlar, bazofilik inklüzyonlar ⁴⁷

Avrupa ve Amerika’da bu gen mutasyonuna sahip çok sayıda aile bildirilmiştir. fALS’de % 4-5, Asyalı fALS olgularında ise % 10-13 oranında görülür. Erken başlangıçlı fALS olgularında siktir. Beyaz ırkta % 1-8, sALS’de % 0.5-0.7 oranındadır. Genellikle OD kalıtılmakla birlikte OR ve de novo (sporadik) da görülebilir. Klinik bulgular SOD1 mutasyonuna sahip olan hastalara göre daha küçük yaşta başlar ve yaşam süresi daha kısadır. Genellikle alt motor nöron tutulumu mevcuttur. Semptomlar üst ekstremiteden başlama eğilimi gösterir. Nadiren FTD yapabilir. ALS fenotipleri arasından yetişkin başlangıçlı ALS, ALS/FTD ve juvenil ALS’yi ve nadiren saf FTD’a neden olur. Oküler, otonomik ve serebellar özelliklere sahip bir "ALS-plus" sendromlu

tek bir ailede de bu mutasyon bildirilmiştir. Juvenil ALS'de FUS mutasyonu varsa hastalık ilerlemesi FTD gelişimi olmadan hızlı ilerleme eğilimindedir.⁴⁶

2.4.8.4. UBQLN2: Ubiquilin 2

Ubiquilin-2 geni ubiquitinlenmiş proteinlerin degradasyon için proteozoma ulaştırılmasında görev alır. Erkeklerde X'e bağlı dominant geçişten dolayı kadınlara oranla daha sık görülmekle birlikte ALS ve ALS-FTD'nin nadir görülen bir nedenidir. fALS ve sALS hastalarının çoğunda etkilenen beyin bölgelerindeki anormal protein agregatları, ubiquilin-2 için immün reaktiftir ve fonksiyonel analiz, otofajik protein yıkımının bozulması nedeniyle ALS ve ALS-FTD hastalarında gösterilmekle birlikte fALS'de % 2, sALS'de % 1 oranında görülür. ALS, ALS-FTD, juvenil başlangıçlı ALS olmak üzere 3 fenotipi vardır. Başlangıç yaşı erkeklerde daha erken 34-47 yaştır. Klinik progresyon klasik hastalık sürecine benzer.



Şekil 10. Ubiquilin 2 gen mutasyonuna bağlı bazofilik inklüzyonlar

ALS ve diğer MNH'lerinde tanımlanmış olan genetik geçiş formları Tablo 7'de görülmektedir.

ALS, FTD veya her ikisi ile birinci veya ikinci dereceden bir akrabası olan ALS hastalarına genetik test önerilmelidir. Halihazırda, asemptomatik risk altındaki kişilere genetik test önerilmemelidir. ALS'de genetik danışmanlık, bazı genetik mutasyonların

patojenite ve penetrasyonu ile ilgili belirsizlikler hesaba katılmalıdır; aynı bireyde farklı genlerin mutasyonlarının varlığı; çoğu ALS geninde zayıf genotipik/fenotipik korelasyon; bazı genlerin fenotipik pleiotropisi, genetik testin psikolojik, sosyal ve ahlaki sonuçları, test sonuçlarının aile bireylerine açıklanması ve genetik ayrımcılık yapma riski de dahil olmak üzere tüm ilgili konuları ele alan çok disiplinli danışmanlık önerilmektedir.⁴⁸

2.4.9 Çevresel faktörler

ALS tanılı hastalarının yaklaşık % 5-23'ü ailevidir, yani genetik bir bileşeni vardır; geriye kalan yaklaşık % 80-90'lık etiyolojinin bilinmediği kısmın ise bazılarında ağır metaller, toksik ilaçlar gibi kimyasallara, tarımsal ve endüstriyel kimyasallara maruz kalma, riskli bazı mesleklere mensup olma, tütün kullanımı, askerlik ve kafa travmaları gibi çevresel faktörlere bağlı olarak ALS gelişebilir. Etiyolojide çevresel bir risk faktörü bulunabilenler ise ALS hastalarının ancak % 3'lük bölümünü oluşturur. ALS en sık 60-69 yaşlarındaki beyazları ve erkekleri etkilemektedir; Beyazlar ve erkekler arasındaki insidansın artmasının nedeni bilinmemektedir. Erkek gaziler, ALS gelişmesinde toplumdan daha fazla risk taşımaktadır. Birinci Körfez Savaşı sırasında görev yapan gaziler, aynı dönemde hizmet veren ancak Körfez'e konuşlandırılmayan gazilere oranla ALS gelişme ihtimali iki kat daha yüksek bulunmuştur. Gaziler arasında fark olması diğer çevresel etkenlerin de etkili olduğunu göstermiştir.

Sporcuların belirli spor dallarına, özellikle Amerikan futboluna katılmaları, muhtemelen artmış ALS riski ile ilişkilendirilmiş profesyonel futbol oyuncularları arasında çok sayıda ALS tanısı alan kişinin olması dikkatleri çekmiştir. Bunun tekrarlanan beyin sarsıntıları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.⁴⁹

Guam'daki Chamorros yerlileri ve Rota, Japonya, Kii Yarımadası, Honshu ve Endonezya, Batı Papua'da Yeni Gine adasında bulunan Auyu ve Jaqai dil gruplarını konuşan kabilelerde hastalığın diğer toplumlara göre daha sık görülmesi genetik yatkınlık yanında çevresel faktörlerin de hastalık gelişiminde etkili olduğu düşündürmüştür.⁵⁰ Bu durum Chomorro yerlilerinin nörotoksik bir madde olan betametilaminoalanin (BMAA) içeren sago palmyesinin (cycad circinalis) tanelerinden elde ettikleri un ile ekmek yapmaları ile ilişkilendirilmiştir. Bu maddenin maymunlara oral verilmesi akabinde alt ve üst motor nöron bulgularının ortaya çıktığı görülmüştür.

Ayrıca olgularda parkinsonyan bulgular ve davranış bozuklukları da dikkati çekmiştir. Gözlemler BMAA'in hastalığın nedeni olabileceğini düşündürmüştür.⁵¹

Japonya'da Kii yarım adasında toprak ve su analizlerinde alüminyum ve manganez değerlerinin yüksek, magnezyum ve kalsiyum değerlerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Guam'da da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu bölgede yaşayan insanların omurilik radyogramlarında mikro analizler ile kalsiyum, alüminyum ve manganez miktarlarının fazla olduğu görülmüştür. Bu depolanmalarda kalsiyum hidroksi apatit bulunmuştur. Alüminyum, silisyum, fosfor, kalsiyum, titan, vanadium, manganez ve demir içeriklerinin ALS'li olgularda normal kontrollere göre yüksek miktarda olduğu gösterilmiştir. Hidroksi apatit'in, kalsiyum ve diğer ağır metallerin santral sinir sisteminde (SSS) depolanmasını indüklediği ileri sürülmüştür. Öte yandan ALS olgularında paratiroid metabolizması bozukluklarının yüksek oranda görülmesi bu metabolik gidişte bir anormallik olduğunu düşündürmektedir. Kurşun ve civa entoksikasyonu ile ilgili çalışmalar bu ağır metallerin ALS benzeri klinik tabloya neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca ALS tarım ilaçları, gübre, herbisit, insektisit ve formaldehit gibi maruz kalma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.⁵²

2.4.10. Radyasyon ve elektromanyetik alan

Radyasyon terapisi, bir yıl sonra başlayan amiyotrofi sendromuna neden olabilir, bir veya iki yıl progresyon gösterir ve sonra sabit kalır. Medullablastom, testis kanseri, feokromasitoma tanısı alarak radyoterapi görmüş hastalarda gelişen amiyotrofi sendromları bildirilmiştir. Doğal olarak, bu sendromu paraneoplastik motor nöron bozukluklarından ya da sıradan bir MNH'den ayırt etmek zor olabilir. Ama prognozunun ALS'den çok daha iyi olması, radyasyon alma öyküsü, radyasyon dermatiti bulguları, radyasyon aldığı bölgenin daha üzerinde nörolojik bulguların olmayışı ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Herhangi bir spesifik tedavi önerilmemiştir. Lenfomalı hastalarda ise MNH'nin paraneoplastik ya da radyasyon nedenli olduğunu ayırmak zordur.

Laboratuar çalışmaları, in vitro aşırı düşük frekanslı elektromanyetik dalgalara maruz kalmanın normalden daha çok hücrel reaktif oksijen ürettiğini göstermiştir. In vivo, maruziyet oksidatif stres üretir ve hücrenin sahip olduğu antioksidan özelliklerini etkisiz hale getirir. Oksidatif hasar, ALS patogenezinde oksidatif stresin rolü olduğu

için ALS'ye neden olabilir. Aslında, çalışmalar, elektromanyetik alanların beyin hücrelerinde DNA iplikçikleri kırmasına neden olduğunu, apoptoz ve nekroza yol açtığını göstermiştir. Böyle bir reaksiyon, elektromanyetik alanlar ile ALS riski arasındaki ilişkinin nedeni olabilir. Bununla birlikte, mevcut araştırmalardan hiçbiri, nöronlarda elektromanyetik alan maruziyeti, oksidatif stres ve/veya ALS gelişimi arasında kesin bir bağlantı bulamamıştır.⁵²

2.4.11. Sigara

Sigara içiminin, ağır metaller tarafından inflamasyon, oksidatif stres ve nörotoksisite yoluyla ALS gelişme olasılığını artırdığı bulunmuştur. Aktif olarak sigara içenler arasında ALS riski, özellikle genç yaşta sigara içmeye başlananlarda daha yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, sigara alışkanlıklarının süresi veya yoğunluğu ile ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca, eksprese edilen sigara dumanı, ALS hastalarında daha yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir.

ALS hastasında sigarayı bırakmanın faydalı bir etkisi olup olmadığına dair bir çalışma henüz yoktur.⁵²

2.4.12. Diyet ve Metabolizma

Önceki çalışmalarda yüksek miktarda glutamat ve yağ tüketimi, ALS hastaları üzerinde olumsuz etkilere neden olurken Omega 3 yağ asitleri ve E vitamini koruyucu etki gösterebilir. Daha önceki çalışmalara göre, glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasına benzer mekanizma ile yüksek intraselüler kalsiyum seviyeleri duyarlı nöronlarda ölümü başlatabilir. Glutamat açısından zengin besinler, domates, mantar, süt ve peynirdir. Normalde glutamat kan-beyin bariyerini geçmez, bu nedenle diyetin glutamatın nörotransmisyonunu etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Omega 3'ün, anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu bilinmekte olup, bu da teorik olarak nöron ölümünün neden olduğu inflamasyonu azaltacaktır. Vitamin E ile birlikte Omega 3'ün ALS riskini % 60'a kadar azalttığı bildirilmiştir.⁵²

ALS, RNA işleme ve hücre enerjisindeki disregülasyon gibi çeşitli hücresel süreçlerde anormalliklerin eşlik ettiği çok faktörlü bir hastalıktır. ALS hastalarının dramatik kilo kaybına eşlik eden hipermetabolizma belirtileri olduğunu gösteren çalışmalar, hücresel ve/veya sistemik metabolik defektlerin hastalığın başlangıcında ve

ilerlemesinde rol aldığını göstermektedir. Bu nedenle, metabolik disregulasyon potansiyel olarak önemli bir terapötik hedef oluşturmaktadır.

Artan bazal metabolik hız ve enerji harcamaları olarak tanımlanan hipermetabolizma, ALS'nin erken dönemlerinde saptanabilir ve hastalık ilerledikçe devam eder. ALS hastalarından alınan plazma kullanılarak yapılan metabolik profillemelerde, aminoasit biyosentez yollarında, glikoz metabolizması, trikarboksilik asit (TCA) siklusu ve karaciğer metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle metabolitlerin belirgin şekilde değiştiği saptanmıştır. ALS hastalarının BOS analizlerinde, insülin direncinin erken biyolojik belirteçlerinden biri olan yüksek düzeyde glikoz ve alfa-hidroksibutirat bulunmuştur. Hastalarda olduğu gibi ALS için en yaygın kullanılan hayvan modeli olan SOD1 mutant fare, metabolik anormallikler sadece motor nöronlarda değildir, astrositler ve oligodendrositlerde de vardır. ALS'deki sistemik metabolik değişikliklerin karakterize edilmesi, risk faktörlerini tanımlama ve hastalara diyetlerini değiştirme fırsatları sunar. Örneğin, Japonya'da yapılan bir vaka kontrol çalışması, karbonhidratların ve düşük yağ alımının, ALS gelişme riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Yüksek yağlı bir diyetin koruyucu olabileceği fikri ortaya konmuştur. Nitekim, yakın tarihli bir çalışmada Europaen Platform for Investing in Children, Avrupa Yenidoğan ve Beslenme Araştırma Platformu, (EPIC) tanı öcesi vücut yağında artışın ALS'den ölüm riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak, yüksek trigliserit seviyeleri ve artmış LDL/ yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol oranı hastalarda sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalar yüksek karbonhidrat alımının koruyucu olduğunu savunsa da aksini iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır. Klinik verilerdeki bu tutarsızlıkları açığa kavuşturmak için daha fazla ve daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulsa da, yüksek kalorili diyetlerin iyi tolere edildiği ve tedaviye katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Mutant SOD1 farelerinde yüksek kalorili bir diyet hayatta kalma oranını %20 arttırırken kalori kısıtlanmasının hastalığın başlangıcını hızlandırdığı gösterilmiştir. Drosophila'nın ALS modellerinde şimdiye kadar hiçbir diyet müdahalesi bildirilmemesine karşın, motor nöronlarda TDP-43 aşırı ekspresyonu saptananlarda hipermetabolizma gözlemlenmiştir ve bu da glikoz metabolizmasını TCA'ya bağlayan temel metabolit olan pirüvatta belirgin bir artışa neden olmuştur. Gelecekte, spesifik besin formülasyonlarının, hastalığın altında yatan nedenine ve bireysel metabolizmaya bağlı olarak spesifik hasta popülasyonlarına yararlı olup olmadığı aydınlanacaktır.⁵³

2.4.13. Virüsler ve ALS

Birçok virüs ve bakteriyel etkenin ALS gelişiminde etkili olduğu yıllardır tartışılmaktadır. Enteroviral nükleik asitler sALS olgularının spinal kordlarında kontrollerden daha sık tespit edilmiştir.⁵³ Poliovirüs enterovirus ailesindendir ve motor nöronları özellikle etkiler. Çocukluk çağında poliomyelit geçiren kişiler ilerleyen yıllarda postpolio sendromu adı verilen ilerleyici bir MNH'a yakalanabilirler. In vitro çalışmalar insan motor nöronlarında enterovirüslerin kalıcı olabileceğini göstermiştir.⁵⁴ Bu, motor nöron üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir ve değişmiş astrositik glutamat taşınımı, mitokondriyal aktivitenin azalması ve oksidatif strese direnci bozarak MNH'nın gelişimine neden olabilmektedir. Ancak çoğu olguda sinir dokusunun patolojik incelemesi sonrasında inflamasyon görülmemiş olması viral etkiden uzaklaştırmaktadır.⁵⁵ Poliovirüs reseptörü, embriyonik gelişim sırasında motor nöronların farklılaşmasına katılabilir. İnsan poliovirus reseptör varyantları, poliovirüs enfeksiyonunun sonucunu etkileyebilir ve muhtemelen daha sonra ALS'ye yol açan kalıcı bir enfeksiyon ile sonuçlanabilir.⁵⁵

Etyolojide flaviviruslerde rol oynamaktadır. Bu viruslar küçük RNA virüsü olup togavirüs ailesindendir. Sivrisinek ve kenelerle taşınır. Bu nedenle belirli coğrafik bölgelerde görülür. İlk kez Sibirya'da Rusya ilkbahar ensefaliti esnasında izole edilmiştir. Bu olgularda servikal miyelopati, atrofi, fasikülasyon, omuz kuşağını tutan alt motor nöron belirtileri ve epilepsia partialis continua görülmüş olup, epileptik odakta virus izole edilmiştir.

Retrovirusler, RNA'ya bağlı DNA polimeraz taşırlar. Güvercin kafesinde mahsur kalan farelerin arka bacaklarında paralizi görülmesi nedeniyle ALS ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür. Bu farelerin önboynuz hücrelerinde inflamatuvar olmayan dejenerasyonlar gözlenmiştir. Retroviruslerin sadece ALS'de değil diğer dejeneratif hastalıklarda da rol oynadığı düşünülmüş fakat retrovirus izolasyonu insanda olanaklı olmadığı için kesin kanıya varılamamıştır. Son zamanlarda, latent insan endojen retrovirüs K grubu (HERV-K) sporadik ALS'li hastaların otopsisinde beyin dokusunda saptanmıştır. HERV-K genomunun veya env geninin insan nöronlarına in vitro enjeksiyonu, nöronal ölümü tetikleyebilir.⁵⁵

Yapılan bir çalışmada adenovirus 11 ALS'li hastadan 2'sinde izole edilmiştir.

Bin yedi yüz hastada yapılan bir çalışmada human immunodeficiency virüs (HIV) ile ilişkili ALS prevalansı 3,5/1,000 hasta olarak tahmin edilmiştir. Buna karşılık, genel popülasyonda ALS insidansı, 1-2/100.000, prevalans 4-6/100.000'dir. Yirmi dört HIV ile ilişkili MNH klinik prezentasyonu olan hastada yapılan değerlendirmede, sALS'den ayırt edilemez iken, HIV hastalarının tipik olarak daha genç oldukları, neredeyse tüm vakaların nörolojik semptomların başlangıcında 40 yaşın altında oldukları ve çoğunun erkek olduğu saptanmıştır.⁵³ sALS'de ise erkek kadın farkı bu kadar belirgin değildir. Bunun nedeni ise HIV pozitif olguların daha çok erkek olmalarıdır. Ancak bu hastaların büyük çoğunluğu antiretroviral (ARV) tedaviye yanıt verir. Mevcut vaka serilerinde, 3 hasta ARV tedavinin başlatılması veya uyumunun artması sonrasında semptomlarda düzelme göstermiştir. Semptomlar ilerlemeye devam etmesine rağmen sağkalım da uzamıştır. HIV, infiltrasyon makrofajları, mikrogliya ve astrositleri infekte eder, ancak nöronları enfekte etmez, dolayısıyla hastalık dolaylı olarak ortaya çıkmaktadır.⁵⁶

HIV enfeksiyonu genellikle demans, menenjit, vakuolar myelopati ve distal duyuşal polinöropati ile ilişkilidir. AIDS'li hastalarda motor nöron tutulumu ile birlikte kortikospinal traktın tutulumu da görülmüştür (Horoupian et al 1984) ve duyuşal disfonksiyon olmaksızın motor nöropati, görülmüştür.⁵⁷

Görüldüğü gibi, progresif ve geç motor nöron yıkımına yol açan postpolio kaslar atrofi dışında, günümüzde viruslar ile ALS arasında doğrudan bir ilişki olduğunu söyleyebilen bir ortak kanıt oluşmamıştır.

2.4.14. Paraneoplastik Sendromlar

İlk kez Norris ve Engel (1965), belirli nedene bağlı semptomatik MNH olan vakalar bildirmiştir. MNH vakaların %10'unda sistemik kanser olduğu ve bu kanserli hastaların da %1.6'sında MNH bulunduğunu tespit etmişlerdir. Brain ve ark. (1965) 11 olguda paraneoplastik MNH tanımlamışlardır. Bu hastalarda hastalık sürecinin uzun olduğu önboynuz tutuluşuna ek olarak arka kök ganglionları ve köklerde histopatolojik değişiklikler olduğunu göstermişlerdir. Bu olgularda etyolojiyi açıklayacak başka neden tespit edememişlerdir.

Evans ve ark.(1990) renal hücreli karsinomu olan ve nefrektomi sonrası klinik tabloda düzelme görülen bir semptomatik ALS olgusu bildirmiştir. Buchanan ve Malamud (1973) da benzer olgular bildirmişlerdir. Bu olgularda akciğer kanseri,

timoma, lenfoma, Waldenström makroglobulinemisi gibi etyolojik nedenler tespit edilmiştir.

Epidemiyolojik ve vaka-kontrol çalışmalarında, MNH olanlarda malignensi için artmış risk yoktur. Tümör tedavi edildiğinde nörolojik bozukluk parsiyel ya da tam olarak düzelmiştir.

Artan kanıtlar ALS'in kanserle ters ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Kanser tanısından sonra birinci yılda artmış ALS riski gözlenirken, aksine ALS hastalarında tanıdan sonra ALS tanısı olmayan kişilerle karşılaştırıldığında daha düşük bir kanser riski gözlenmiştir. ALS'nin kanserle birlikteliği konusundaki tartışmaların çoğu, kohort çalışmaları, bireysel gözlemlerin vaka raporları veya dizi mutasyonu analizi üzerine kurulmuştur. ALS ile kanser arasındaki ilişkiye ilişkin mikro dizin verileri yoluyla yapılan genetik spekülasyonlar literatürde fazla araştırılmamıştır. Taguchi ve arkadaşları, karaciğer ve pankreasın primer tümörleri olan, özellikle hepatoselüler karsinom (HCC) ve pankreas adenokarsinoması (PAAD) ile ALS genetik yatkınlığı açısından araştırma yapmıştır. Bir ALS ilacı olan riluzolün HCC üzerine iki farklı anti-kanser etkisini indüklediği gösterilmiştir. Manganez süperoksit dismutaz (MnSOD), bazı tümörler ve ALS'den kaynaklanan pro-oksidan hasarlara karşı koruma sağlamak üzere indüklenebilir. Raporlar, ALS hasta örneklerinde artmış MnSOD proteinini veya aktivitesini göstermiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda tümör hücrelerinin/dokularının MnSOD aktivitesinde azalma olduğunu ve bazılarında tümör hücrelerinde/dokularda MnSOD proteininde bir artış olduğunu bildirdiği için, MnSOD'un kanserdeki rolü tartışmalıdır.⁵⁸

İsviçre'de yapılan çalışmaya göre ALS hastalarının tanıdan bir yıl önce melanom, beyin tümörü ve prostat kanseri riski kontrol grubundan daha yüksekti. Toplam 15 olguda eş zamanlı beyin tümörü olmasına rağmen, üç olguda meningiom ve bir olguda gliom olmak üzere ALS tanısı konulmadan bir yıl önce beyin tümörü tanısı konuldu. ALS çalışmasının bir parçası olarak bir tesadüfi beyin tümörünün (örneğin benign meningiom) saptanması, en makul açıklama olarak görünmektedir. Prostat kanseri ve ALS arasındaki pozitif ilişki daha önce bildirilmemiştir. ALS tanısı konduktan sonra ilk iki yıl ise kanser sıklığı azaldığı bildirilmiştir.⁵⁹

2.4.15. Androjen reseptör

Deneyisel kanıtlar ALS patogeneğinde androjenlerin rol aldığını gösteriyor, ancak henüz androjenlerin ALS fenotipini değiştirme mekanizması bilinmiyor. Burada, cerrahi kastrasyon yoluyla androjen ablasyonunun, mutant insan SOD1 (hSOD1-G93A) eksprese eden ALS transgenik bir fare modelinin sağkalımı ve hastalık süresini uzattığını göstermektedir. Ayrıca, anabolik androjenik steroid olan nandrolone decanoate (ND) ile kimyasal orşiektomi yapılmış SOD1-G93A farelerinin uzun süreli tedavisi, hastalık belirtilerini kötüleştirmiştir. ND tedavisi kas lifi hipertrofisini tetiklemesine rağmen motor nöron ölümüne neden olmuştur. Orşiektomi omurilikte ve kasta androjen reseptör düzeylerini düşürürken, ND tedavisinin tersi bir etki yapmıştır.

60

Bilindiği gibi ALS’de dış göz kasları ve sakral omurilikteki Onuf çekirdeği ile innerve olan sfinkterlerle ilgili çizgili kaslar tutulmamaktadır. Sfinkterlerle ilgili motor nöronlar lumbal motor nöron havuzundaki diğer nöronlardan çok daha fazla oranda androjen reseptörlere sahip olduğu bilinmektedir. Spinal atrofinin resesif formunda testiküler atrofi ve jinekomasti yanında testesteron düzeyinin düşük olduğu, androjen düzeyinin yüksek bulunduğu gözlemlenmiştir. Böylece androjen gen mutasyonu ile MNH arasındaki ilişki incelenmiştir. Onuf çekirdeğinin ALS’de korunmasının nedeni dolaşımdaki testesteronun bu hücredeki trofik faktör sentezini sürekli uyarmasıdır. Bu stimulus androjene duyarlı olmayan iskelet kaslarında etkisizdir. Bu nedenle iskelet kaslarını innerve eden motor nöronların feedback alması olanaksızdır ve dejenerasyonun nedeni budur. ALS’nin erken menapoza giren kadınlarda daha sık ortaya çıkması da bu görüşü destekleyen diğer bir kanıttır.⁶⁰

2.4.16. Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörlerin (NTF), hem sinir sistemi gelişiminde hem de onarımında önemli olduğu bilinmektedir ve ALS’de NTF bozukluğu 1990’lardan beri dikkati çekmiştir. Daha önceki bir çalışmada, mRNA seviyesinde dört farklı NTF incelenmiş: farklı aşamalarda SOD1G93A transgenik farelerden gelen ekstraoküler kaslardaki ve ekstremitelerde kaslarındaki nörotrofik faktör (BDNF), nörotropin-3 (NT-3), nörotrofin-4/5 (NT-4) ve glial hücre hattından türetilen nörotrofik faktör (GDNF) karşılaştırılmış. NTF’lerden NT-3 ve GDNF, erken evre SOD1G93A transjenik farelerin ekstremitelerde kaslarında değil, ekstraoküler kaslarında belirgin şekilde upregüledir. İki NTF’nin

ekstraoküler kaslardaki erken upregülasyonunun, SOD1G93A transjenik farelerin geç evresinde bile ekstra oküler kasların korunması ile ilişkili olduğu düşüncesini desteklemiştir.⁶¹

2.5. ALS’de histopatolojik bulgular

Bertand ve Van Bogaert (1925) tarafından yapılmış olan klasik histopatolojik çalışmalar daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır.

Temel histopatolojik bulgular omuriliktedir. Makroskopik olarak arka kordon oldukça normal görünmekle birlikte anterolateral kordon sklerotik ve büzüşmüş haldedir. Servikal genişlemede çok daha belirgin olmak üzere ön boynuz hücrelerinde ağır ve progresif dejenerasyon önemli bir bulgudur. Bu histolojik dağılım kan damarlarının dağılımı ile ilişki göstermemektedir. Skleroz piramidal traktusları da içine almaktadır. Komşu spinoserebellar traktuslarda skleroz dikkati çekmektedir. Spinoserebellar yollardaki tutuluş hiçbir zaman piramidal yollardaki kadar ağır değildir ve bazı hallerde segmental olarak bu yolların tutulduğu gözlenmektedir. Rubrospinal, tektospinal, vestibulospinal ve propriospinal yollarda da daha az şiddette tutuluş olduğu gösterilmiştir. Myelomalasi görülebilir.

Özellikle servikal genişlemede daha belirgin olmak üzere lumbosakral genişlemede de gözlenen ön boynuz hücrelerinde ölüm ön plandaki histolojik bulgudur. Kromotoliz ve hücrelerdeki büzüşme yanında lipofuksin depolaması, nöronofaji, gliozis ve astrosit sayı ve boyutunda artma gözlenen bulgulardır. Nükleus parçalanmıştır ve hücre çeperine yaklaşmıştır. Beyin sapında da benzer histolojik değişiklikler görülmektedir. Hipoglossal sinir çekirdeğinde sık olarak tutuluş saptanmaktadır. Vagusun dorsomedial çekirdeği, nükleus ambiguus ve trigeminal sinir çekirdeğinden daha sık olarak tutulmaktadır. Motor sinir çekirdekleri yanında duysal çekirdeklerde de kromatolizis görülmüştür. Ancak genellikle okülomotor çekirdekler tutuluşa katılmamaktadır. Tüm beyinsapı içinde piramidal traktusun sklerotik olduğu görülür. Fakat segmental tutulum ile sadece bulber düzeyde piramidal yol lezyonu gözlemlenebilmektedir.

Subkortikal düzeyde özellikle internal kapsülün arka bacağında piramidal dejenerasyon görülmektedir. Ancak subtalamik gri cevher yapılarında dağınık olarak hücresel kayıp ve hücrelerdeki melanin içeriğinde azalma dikkati çekmiştir. Bu

hastalığın ilk tanındığı günden bu yana özellikle frontal korteks düzeyinde histolojik değişiklikler olduğu bilinmektedir. Atrofi bazen makroskopik olarak da görülür ve asendan retrograd dejenerasyon bu atrofiden ve hücre kaybından sorumlu tutulmuştur. Glial proliferasyon hücre kaybını kompanse etmektedir. Ancak internal kapsülün daha proksimalindeki hücresel yıkım Charcot hastalığı için karakteristik değildir şeklindeki eski bilgi halen geçerliliğini korumaktadır.

Periferik sinirlerde atrofik tipte değişiklikler görülmekte olup bu histolojik bulgu periferik nöropatide görülen bulgulardan tamamen farklıdır. Distal kaslarda da nörojenik grup atrofisi görülmektedir. Komşu kas lifleri ise normal görünmektedir. Ancak bunlarda target lifleri görünmektedir ki bu denervasyonun işaretidir. Özetle denervasyon ve kolleteral reinnervasyon kas biyopsisi çalışmalarındaki tipik bulgulardır. Motor sinir sonlanmalarındaki rejenerasyon fasikülasyonlara ve geniş ve yüksek amplitüdlü motor ünit boşalımlarının görülmesine neden olmaktadır. Nörojenik kas atrofilerinde gözlenen histolojik bulgular genel bir karakteristik taşır ve hastalık tiplerine özgü histolojik görünüm elde edilemez.

ALS'de, omuriliğin önboynuz hücrelerinde çeşitli intrasitoplazmik inklüzyonlar bulunur. Bu inklüzyon cisimcikleri, Bunina cisimleri, skein benzeri inklüzyonlar, Lewy cisim benzeri hiyalin inklüzyonlar (LBHI), yuvarlak inklüzyonlar ve basofilik inklüzyonlardır. Bunina cisimleri küçük eozinofilik, intrasitoplazmik cisimciklerdir. Fosforile TDP-43'e (p-TDP-43) karşı immunoreaktiftir.⁶² Betz'in dev nöronlarında ve subtalamik nükleusta bulunur. ALS hastalarının yarısından daha fazlasında gösterilmiştir.

Ito ve arkadaşlarının yaptığı vaka sunumunda diyafragma pili takılmış ALS hastası otopsisinde baziller arterde aterosklerotik değişiklikler dışında makroskopik olarak belirgin patoloji görülmediği, mikroskopik incelemede, ön boynuzda, özellikle üst servikal kordda, motor nöronlarda belirgin kayıp olduğu ve glial proliferasyona uğramış primer motor korteks olduğu, lomber kordda bunina cisimleri gözlemlendiği yayınlanmıştır. Primer motor korteks, medulla oblongata, servikal kord ve lomber kordda TDP-43'ün sitoplazmik inklüzyonları gözlemlendiği belirtilmiştir.⁶³

2.6. Klinik Bulgular

2.6.1. ALS’de Kardinal Semptomlar

ALS’de klinik spinal veya bulber bulgular ile başlar. İlk semptom genellikle duyu kaybının eşlik etmediği distal eĝemen asimetric güçsüzlüktür. Erken yorulma güçsüzlük yanında ince beceri gerektiren işlerde beceriksizlik ilk dikkati çeken belirtilerdir. Bulber başlangıç hastaların % 20-30’unda görülür. Hastaların küçük bir kısmı ise solunum sıkıntısı ve frontotemporal demansa bağlı şikayetlerle başvurur.⁶⁴ Hastalığın ilk belirtileri kramplar, fasikülasyon ve kaslarda katılık hissi olabilir. Ender olarak piramidal belirtiler ilk dikkat çeken bulgular olabilir. Hastalık başlangıç yaşı, yaşam süresi, başlangıç şekli, klinik özellikler açısından heterojenite gösterir. Bazen hastaların tanı alması kliniğın oturması yavaş olabileceğinden 1 yılı bulabilir.

Güçsüzlük atrofi ile daima paralel gider. Güçsüzlük görülen yerlerde, atrofi de yerleşir ve özellikle fleksorlar ekstensörlerden daha önce atrofiye gider. Öte yandan dil kaslarında da atrofi kaçınılmazdır. Genelde bacak ve ayak kaslarında atrofi ve kuvvetsizlik üst ekstremiteler ve bulber kas tutulumlarından sonra ortaya çıkar.

Fasikülasyon erken belirtilerden biri olup kol kaslarından başlar. Asimetrik, asenkron ve aritmiktir. Soğuk uygulamak, egzersiz ve kasa perküsyon yapmakla fasikülasyonlar tetiklenebilir. Dilde fasikülasyon erken dönemde görülebilir.⁽⁶⁵⁾

Spastisite, patolojik refleklar ve klonus bu hastalığın diğerk önemli belirtilerini oluşturur. Piramidal sendrom ALS’ nin MNH içinde özgün klinik bir yer kazanmasına neden olmaktadır. Ancak çok ağır ikinci motor nöron bulguları nedeniyle birinci motor nöron bulguları olan spastisite ve patolojik refleklar gözden kaçabilir. Abdominal deri refleksi çoklukla korunur. Duyu bozukluğu görülmez. Üriner ve anal sfinkterler hemen daima korunmuştur.

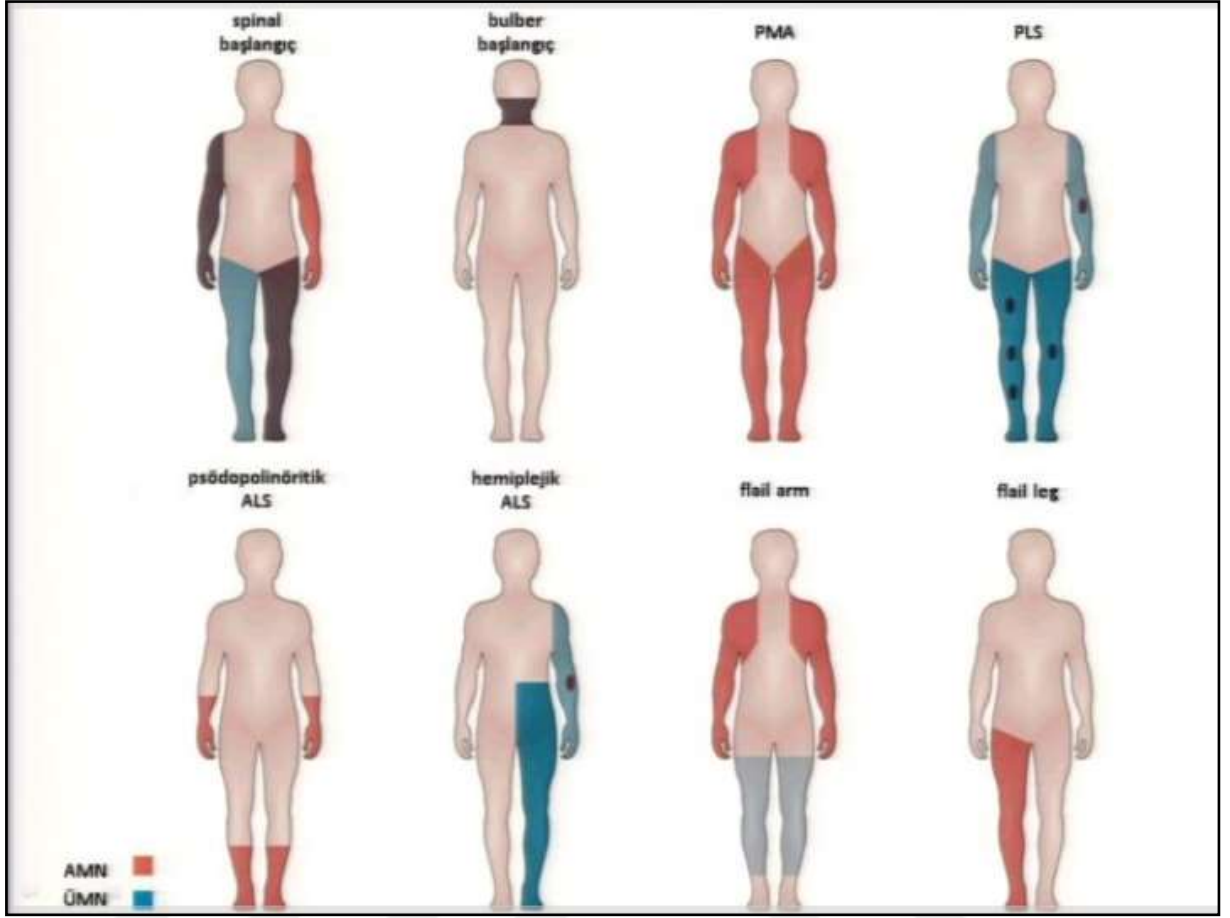
Bulber tutuluş, olguların hemen tamamında görülür ve ölüm bu alandaki tutuluşun şiddet ve hızı ile paralellik gösterir. İlk semptom genellikle ses kısıklığı ve yutma bozukluğu şeklinde ortaya çıkar. Solunum zorluğu başlangıçta ya yoktur ya da gözden kaçabilecek derecededir. Tablo ağırlaştıkça çiğneme ve dil hareketleri zorlaşır, artikülasyon güçleşir, konuşma nazone hale gelir ve nihayet anlaşılmaz olur. Dil de progresif atrofi izlenir. ALS’ nin dejeneratif bir hastalık olduğunu destekleyen önemli bir bulgu da kortikobulber tutuluşun işareti olan patolojik gülme ve ağlamaların

varlığıdır. Gubbay ve ark. (1986) 318 ALS hastasının oluşturduğu serilerinde en sık görülen semptomun güçsüzlük olduğunu bildirmişlerdir. (Tablo 7) ⁽⁶⁶⁾

Tablo 7. Amyotrofik Lateral Sklerozlu Hastalarda Başlangıç Semptom ve Bulguları
(Gubbay ve ark. 86) ⁶⁶

Semptom/Bulgu	%
Güçsüzlük	63.2
Tek elde	10.7
Tek ayakta	11.9
Her iki kolda	8.5
Paraparazi	19.8
Hemiparezi	3.8
Kombine	8.5
Atrofi	9.7
Fasikülasyon	3.5
Spastisite	1.5
Bulber sendromlar	22.0
Ağrı ve kramplar	8.8
Parastezi	3.5
Kilo kaybı	2.2

Spinal ve bulber bulgular dışında (Şekil 11) belirtildiği gibi farklı klinik bulgular ile de prezente olabilir ve farklı tanı alabilirler.



Şekil 11. ALS'de klinik spektrum AMN: Alt motor nöron ÜMN: Üst motor nöron

Ender görülen klinik bulgular ise duyu bozuklukları okülomotor felçler, myastenik sendrom bulguları, deri değişiklikleri, solunum ve gastrointestinal sistem tutuluş bulguları ve psikiyatrik bulgulardır.

2.6.2.ALS'de nonmotor semptomlar

ALS; diğer nörodejeneratif hastalıklar gibi multisistemik bir hastalıktır. Motor sistemin komşuluğunda bulunan sistemlerin de etkilenmesi ile nonmotor semptomlar ortaya çıkar. Non-motor semptomlar arasında en geniş yeri kaplayan nöropsikiyatrik yakınmalardır.

Yapılan çalışmalarda major depresyon sıklığının % 10 olduğu gösterilmiş olup hastalığın süresinden ziyade semptomların şiddeti ile orantılı olduğu bulunmuştur. Yorgunluk, uykululuk hali ve anksiyete sık görülen diğer şikayetlerdir.

ALS'li hastaların yaklaşık % 50'sinde duygularını kontrol edememe, yersiz gülme ve ağlama şeklinde psödobulber bulgular görülür. Hastaların yaklaşık % 50-60'ında kognitif bozukluk saptanır. En hassas yöntem sözel akıcılık testidir. Kognitif

değerlendirmenin konuya hakim tecrübeli bir hekim tarafından Edinburg Bilişsel Değerlendirme Ekranı ile yapılması önerilmektedir.

Uyku-uyanıklık döngüsünde bozulma olabilir. Solunum kaslarının etkilenmesi, yatakta hareketin sağlanamaması, uyku apnesi gibi nedenlerle kaliteli uyku uyunamayıp, gündüz de uykululuk görülebilir. Solunum yetmezliği geliştiğinde non-invaziv mekanik ventilatörlerin oksijenasyonu arttırdığı ve uyku kalitesini yükselttiği gösterilmiştir.

Güçsüzlüğe bağlı hastaların % 20-80'inde boyun ve omuzda hakim kas ağrıları görülür.

İdrar inkontinansı spastisite nedeniyle verilen kas gevşeticilerin oluşturduğu yan etki sonucu ya da motor zaaf nedeniyle tualete yetişememeden kaynaklanıyor olabilir. Yapılan çalışmalarda hastaların % 46'sında da konstipasyon görüldüğü bildirilmiştir. ⁽⁶⁷⁾

Siyalore hastaların yaklaşık yarısında görülür. Antikolinerjikler, botulinum toksin B ya da tükürük bezlerine radyoterapi yöntemleri ile tedavi sağlanabilir. ALS hastalarında disfaji kilo kaybına neden olur. Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ile beslenme sağlanabilir.

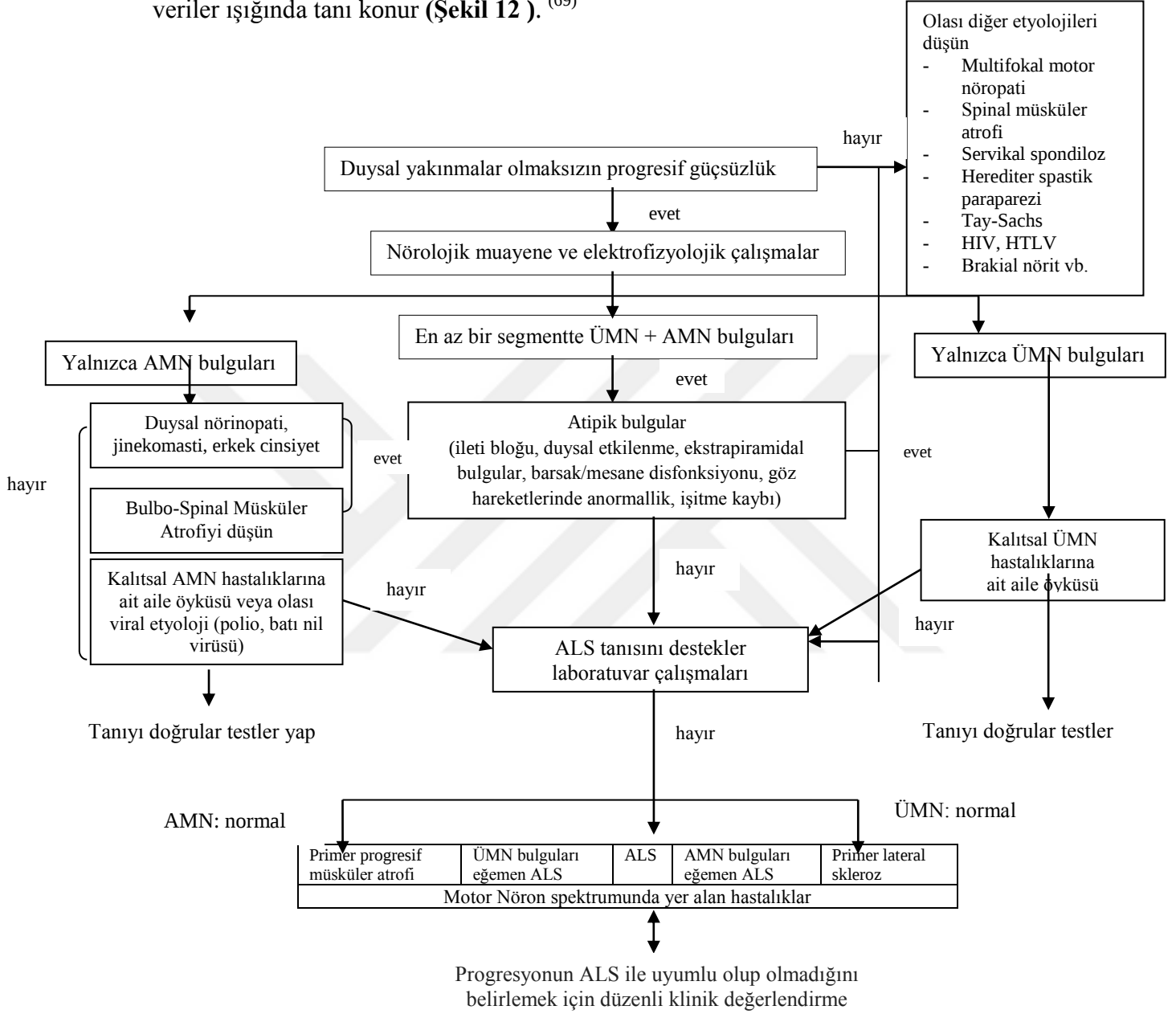
Dupuis ve arkadaşlarının 2008 yayınladıkları çalışmaya göre ALS hastalarının yüksek kalorili beslenmeye yönlendirildiğinden LDL:HDL oranı ve hepatosteatoz oranı kontrol grubuna göre artmış olup LDL:HDL oranı yüksek olan ALS hastalarının 12 ay daha uzun yaşadıkları gösterilmiştir. Otonomik, vasküler, gastrointestinal sistem yakınmaları da görülebilir. ⁽⁶⁸⁾

Moreau ve ark. (2012) bu hastalarda hipertansiyon kontrol grubuna göre daha sık görülmüş ve hipertansiyonun nöronal kanlanmayı azaltmasıyla semptomları ağırlaştırdığı ve hipertansiyonu olan ALS hastalarının olmayanlara göre yaşam süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir.

ALS hastalarında mobilizasyon azaldıkça artan kaşıntı ve bası yaraları da nonmotor semptomlar olarak bildirilmiştir. ⁽⁶⁷⁾

2.7. Tanı

Anamnez, nörolojik muayene, elektrofizyolojik çalışmalar sonucu elde edilen veriler ışığında tanı konur (Şekil 12).⁽⁶⁹⁾



Şekil 12. ALS'de tanı algoritması

Nörogörüntüleme ayırıcı tanıda düşünülen olası diğer nedenlerin dışlanmasına yardımcı olup, vakaların yaklaşık % 30-40'ında piramidal traktusun geçiş noktalarında etkilenmeyi göstermesi açısından yol gösterici olabilir. ALS'nin klinik, biyolojik, genetik, radyolojik ve nörofizyolojik belirteçlerinin keşfi, bilim çevresinin en büyük

zorluklarından biridir. Şu an, kullanılan klinik ve elektrodyagnostik testler, Airle House ve Awaji-Shima kriterleri ve art arda güncellenen El Escorial tanı kriterlerine dayanarak ALS tanısı konmaya devam edilmektedir. ALS'nin tanısı, hasta ve onu ilan edecek klinisyen için kötü bir an olup, tanıdan mümkün olduğunca emin olunması gerekir.

Klinik olarak ALS/MNH düşünülen hastalarda istenecek rutin **laboratuvar** tetkikleri aşağıda özetlenmiştir.

1. Tam kan sayımı,
2. Eritrosit sedimentasyon hızı,
3. Kanda şeker, üre, kreatinin, elektrolitler, fosfat gibi biyokimya incelemeleri,
4. Kas enzimleri,
5. Serum protein elektroforezi,
6. BOS analizi
7. Kriyoglobulinler,
8. Tam idrar tetkiki,
9. Elektrokardiyogram,
10. Ekokardiyografi,
11. Akciğer filmi,
12. Solunum fonksiyon testleri,
13. Batın- pelvik ultrasonoğrafi,
14. Tiroid fonksiyon testleri,
15. Kan ağır metal analizleri (Kurşun vb.),
16. İdrarda ağır metal analizi,
17. Kranial ve servikal magnetik rezonans (MR) incelemesi,
18. Elektromiyografi (EMG)
19. Uyarılmış potansiyel
20. Gangliozid paneli

Kesin tanı testi olmadığından, ALS tanısı nörolojik muayene yöntemlerine dayanır ve elektrofizyolojik çalışmalar ile desteklenir. Elektrofizyoloji, ALS tanısında tanısal değerlendirmenin can alıcı bölümüdür.⁷⁰ Elektrofizyolojik değerlendirme; klinik olarak etkilenmiş bölgelerdeki alt motor nöron (AMN) bulgularını doğrulamak, klinik

olarak etkilenmemiş bölgelerdeki AMN bulgularını tespit etmek, diğer patofizyolojik süreçleri dışlamak amacıyla yapılır.

ALS tanısında, ilk kez 1990 yılında El Escorial (EEC) tanı kriterleri oluşturulmuş⁷¹ ve 2000 yılında Brooks ve arkadaşları tarafından gözden geçirilmiştir. Gözden geçirilmiş EEC (R-EEC) kriterlerine göre; ALS tanısı, beyin sapı, servikal, torakal ve lumbosakral spinal bölge olmak üzere, santral sinir sisteminin dört anatomik bölgesindeki AMN ve ÜMN bulgusu yayılımına göre, tanısal olasılık kategorilerine ayrılmıştır.⁷² Tablo 8’de R-EEC kriterleri gösterilmiştir.⁷³

Tablo 8. Gözden geçirilmiş El Escorial(R-EEC) tanı kriterleri (Brooks,2000)

Klinik kesin ALS

- Üç bölgede üst ve alt motor nöron bulguları

Klinik Olası ALS

- İki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularıyla birlikte en azından bazı üst motor nöron tutulumu bulgularının alt motor nöron tutulumu bulgularının daha üstünde yer alması

Klinik Olası ALS-Laboratuvar destekli

- Bir ya da birden çok bölgede üst motor nöron tutulumu bulgusu olması ve EMG’de en az iki bölgede alt motor nöron bulgusuna rastlanması ve nörogörüntüleme yöntemleri ile diğer tanıların dışlanması

Klinik Mümkün ALS

- Bir bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının birlikte olması,
- İki ya da daha çok bölgede üst motor nöron bulgularının olması
- Alt motor nöron bulgularının üst motor nöron bulgularının üstünde yer almaksızın, iki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının olması ve nörogörüntüleme yöntemleri ile diğer tanıların dışlanması

R-EEC klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Traynor ve ark. (2000) 388 ALS hastasında yaptıkları çalışmada başlangıçta hastaların sadece % 56’sı kesin ve olası ALS grubuna girebilmişken, hastaların % 10’unun kesin ve olası ALS tanısı alamadan öldükleri bildirilmiştir.⁷⁴ Bu çalışmada da görüldüğü gibi R-EEC kriterlerinin erken dönem ALS tanısında, özgüllüğü yüksek ancak duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle

ALS’de erken tanıyı kolaylaştırmak amacıyla Japonya’nın Awaji adasında gerçekleştirilen toplantıda (2006) R-EEC kriterlerini düzenlemek amacıyla yeni bir konsensus oluşturulmuştur. Fasikülasyon potansiyellerinin akut denervasyon bulgusu olarak kabul edilmesi ve elektrofizyolojik AMN bulgularının klinik muayene bulguları ile eşit kabul edilmesi sağlanmıştır. Tablo 9’da Awaji-Shima tanı kriterleri gösterilmiştir.⁽⁷⁵⁾ Awaji- Shima tanı kriterlerinde klinik laboratuvar destekli olası ALS kriteri, bütün aşamalarda elektrofizyolojik yöntemler kullanılması nedeniyle değerlendirme dışı bırakılmıştır. Douglas ve ark. (2010) Awaji-Shima ve R-EEC kriterlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında R-EEC’nin % 28, Awaji-Shima kriterlerinin % 60,7 duyarlılık yanı sıra her iki kriterin % 95,6 özgüllüğe sahip olduklarını bildirmişlerdir.⁷⁶ Noto ve ark. Awaji-Shima tanı kriterlerinin özellikle bulber ALS’de daha duyarlı olduğunu rapor etmişlerdir.⁷⁷

Tablo 9. Awaji- Shima tanı kriterleri⁷⁵

Klinik kesin ALS

- Üç bölgede klinik ve elektrofizyolojik üst ve alt motor nöron bulguları

Klinik olası ALS

- İki bölgede klinik ve elektrofizyolojik üst ve alt motor nöron bulgularıyla birlikte en azından bazı üst motor nöron tutulumu bulgularının alt motor nöron tutulumu bulgularının daha üstünde yer alması

Klinik mümkün ALS

- Bir bölgede klinik veya elektrofizyolojik üst ve alt motor nöron bulgularının birlikte olması,
- İki ya da daha çok bölgede üst motor nöron bulgularının olması
- Alt motor nöron bulgularının üst motor nöron bulgularının üstünde yer alması ve nörogörüntüleme yöntemleri ile diğer tanıların dışlanması

ALS şüphesi olan bir hastada, elektrofizyolojik değerlendirme konvansiyonel ve kantitatif EMG olmak üzere iki başlık altında toplanabilir. Konvansiyonel EMG çalışmaları; sinir iletim, iğne elektronöromiyografi (ENMG) ve F- yanıtından oluşur. Kantitatif EMG çalışmaları ise, tek lif EMG, makro EMG, dönüş/genlik analizi, kantitatif motor ünite potansiyeli analizi, motor ünite sayısı tahmini olarak sıralanabilir.⁽⁷⁵⁾

2.8. SİNİR İLETİM ÇALIŞMALARI

ALS tanısında sinir iletim çalışmaları ALS'yi taklit eden ve ALS ile karışan diğer periferik sinir, kas-sinir kavşağı ve kas hastalıklarının ayırıcı tanısında gerekli elektrofizyolojik bir çalışmadır. Sinir iletim çalışmaları ALS'de genellikle normal ya da normale yakındır.⁷⁵ ALS'nin saf motor bir bozukluk olduğu dikkate alındığında duysal sinir iletim çalışmalarının normal olması beklenir. Ciddi kas atrofisine rağmen duysal sinir aksiyon potansiyeli (DAP) normal ise bu tablo motor nöropati/nöronopatileri (ön boynuz tutuluğu) düşündürmelidir. Ancak ALS'li olgularda yaşla birlikte DAP'ın kaybolabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. ALS ile tuzak nöropatilerin genellikle bir arada bulunabileceği ve etkilenen sinirlerde birden fazla parametrenin bozulacağı dikkate alınmalıdır. ALS'de duysal sinir iletim hızları normal olmakla birlikte Pugdahl ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların yaklaşık % 17'sinde hafif duyu sinir disfonksiyonu olabileceğini göstermişlerdir.⁷⁸ Erken dönem ALS ön tanısı ile elektrofizyolojik çalışma yapılan bir hastada yaşlanma ve tuzak nöropatiler dışlandıktan sonra DAP'ı düşük ya da alınamıyorsa diğer tanılar düşünülmelidir.⁷⁹

ALS'de motor iletim hızları normal olmakla birlikte bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitütünde düşüş gözlenir. Ancak terminal dönemde, hızlı ileten aksonlara sahip daha büyük çaplı ön boynuz hücrelerin kaybına bağlı olarak, distal latans üst sınırın %30' undan fazla olmamak üzere uzayabilir, motor iletim hızları ise normalin % 70'inden daha fazla olmamak üzere yavaşlayabilir.⁷⁹

Motor sinir iletim çalışmaları, ALS ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken iletim blokları ile seyreden MMN'nin ayırıcı tanısında önem arz eder.⁸⁰ Bir sinirin proksimal uyarımı ile elde edilen BKAP amplitüdünün, distal uyarımı ile elde edilen BKAP amplitüdünün % 50'sinden daha düşük olması iletim bloğunu gösterir.⁸¹ İletim bloğunun varlığı otoimmün kökenli motor nöropatilerin karakteristik özelliklerinden biridir.⁸¹

F dalgası, uyarı verilen noktadan motor nörona ve tekrar kayıt elektroduna kadar olan iletimi gösterir.⁸² Alt motor nöron tutulumu ön planda olduğu zaman F dalgalarından bilgi sağlamak güç olabilir. Terminal dönem ALS'de daha distal sinir segmentlerinde oluşan F-dalgaları latansının orta derecede uzaması motor iletim yavaşlaması ile paraleldir. F dalgaları latansının belirgin olarak uzaması ALS için atipiktir ve motor nöronopati şüphesini artırmaktadır. Amplitüdde artış görülebilir. Tek

bir F dalgası normalde çok az motor nöron aktivitesini yansıtır. F dalgaları amplitüdünün M dalgaları amplitüdüne oranı genellikle % 5'ten azdır. Önboynuz hücrelerinin kaybı önemli derecede olduğu zaman ALS'de ortaya çıkar, tek bir F dalgasının amplitüdü M dalgasının amplitüdüne yaklaştırmaya başlar. M dalgasının F dalgasına oranı bir kasta motor birim sayısı hakkında kaba bir fikir edinmek için kullanılabilir. Spastisiteyle birlikte görülen spinal disinhibisyon da artmış amplitüdü F dalgasına yol açacaktır, ve normal bir BKAP karşısında üst MNH delili olabilir.

2.8.1. İğne Elektromyografi Çalışmaları

İğne EMG henüz klinik olarak fark edilmeyen ALS'nin tanısında önemli bir elektrofizyolojik çalışmadır. R-EEC'ye göre ALS tanısında, beyin sapı, servikal, torasik ve lumbosakral bölgelerden en az ikisinde, aktif devam eden denervasyon bulgularının yanında, kronik denervasyon bulgularının da kastan kasa değişen ağırlıkta gösterilmesi gerekmektedir. EMG normalse ALS tanı olasılığı yoktur. Buna rağmen hastaların yaklaşık %10'u "pür" üst motor nöron özellikleri (primer lateral skleroz) ile gelir ve bu hastalarda aylarca iğne EMG alt motor nöron tutulum bulguları göstermez.

Awaji-Shima kriterlerinde, nörojenik bulgular gösteren kasta anormal kompleks fasikülasyon potansiyelleri de, fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar gibi aktif, devam eden denervasyon bulgusu olarak kabul edilmektedir.⁷⁵

2.8.2. Fibrilasyon Potansiyelleri ve Pozitif Keskin Dalgalar

Fibrilasyonlar, EMG'de sivri pozitif dalga şeklinde, tek bir kas lifinin aksiyon potansiyelidir ve aktif denervasyon gösterir. Bu potansiyeller yapısal veya fonksiyonel olarak motor son plaktan ayrılmış tek bir kas lifinin spontan deşarjını yansıtır, bu da kas lifinin denerve olduğunu gösterir. Paraspinal kaslarda olduğu kadar kollar ve bacakların da birkaç myotomunda aranmalıdır. Bulber özellikler baskın olduğu ekstermite ve aksiyal kaslarda fibrilasyon seyrek olduğu zaman dil, masseter veya yüz kaslarının muayenesi önem kazanır. Fibrilasyon yokluğu ALS tanısını ekarte ettirmez. Bu, hastalığın kollateral filizlenme ve reinnervasyonun kas denervasyonuna ayak uydurduğu evrede olduğunu gösterebilir. Buna rağmen, üst ve alt motor nöron bulgularının birlikte varlığı ve duyusal bulguların yokluğunda diffüz fibrilasyon ALS için inandırıcı ve destekleyici kanıttır. Klinik olarak normal bir kastan fibrilasyon kaydedildiği zaman hastalığın daha hızlı bir faza geçtiğini işaret eder ve prognoz genellikle daha kötüdür.

Paraspinal kaslarda kaydedilen fibrilasyon potansiyelleri lokalizasyon için kritiktir, hastalık sürecinin en az ventral kök kadar proksimalde olduğunu gösterir. Dejeneratif disk hastalığı servikal ve lomber spinal segmentlerde ALS nin pik insidansı ile aynı yaş grubunda fibrilasyon potansiyellerine neden olabilir. Torakal paraspinal kaslar, interkostal kaslar ve karın duvarı kaslarının (rektus abdominis) incelenmesi bu yönden çok faydalıdır, çünkü torakal disk dejenerasyonu oldukça seyrek. Torakal paraspinal denervasyona neden olabilecek diğer hastalıklar (örneğin, diabet, neoplastik kök invazyonu, araknoidit, polimiyozit, veya spinal arteriovenöz malformasyon) genellikle klinik olarak kolayca ayırt edilebilir. Bolca torakal paraspinal fibrilasyon kötü prognoz işaretidir, solunum yetmezliğinin başlangıç habercisidir ve göğüs duvarı kaslarının paralizi sonucunda yetmezlik gelişir.

2.8.3. Fasikülasyonlar

ALS nin erken bulgusu olabilmesi nedeniyle “benign” fasikülasyonlardan ayrımı önemlidir. Kesin bir ayrım yoktur; buna rağmen, 3,5/sn’den fazla bir akım boşalma frekansı, hastanın farkına varmasına neden olan hızlı bir sekansta kasın aynı parçasının tutulumu ve komşu deriye masaj yaparak bunu baskılayabilmesi fasikülasyonların ALS ile ilişkili olmadığını gösteren özelliklerdir. Aynı zamanda, ALS ile ilişkili fasikülasyonlar sıklıkla diffüz olarak kaydedilir ve çoğunlukla büyük amplitüdlü, multifazik ve artmış lif yoğunlukludur. Bunların morfolojisi büyümüş, reinerve motor birimi yansıtır. Tek bir fiber-elektrot kompleksi ile çalışıldığı zaman, fasikülasyonlar sıklıkla bazı komponentlerinin aralıklı bloke olduğu anormal jitter gösterir.

Fasikülasyonlar genellikle tek bir motor üniten kısmi veya tamamen spontan akım boşalması olarak kabul edilir. Oluşum yeri kesin tayin edilemez. Soma veya akson seviyesinden doğabilir, fakat sıklıkla distalden , muhtemelen irritabl kollateral filizden doğar. ALS’ de bazı fasikülasyonların motor korteks kadar rostralden kortikomotor nöron deşarjından doğabileceğini ve fazla eksitotoksik (muhtemelen glutamat) kortikomotor nöronal zorlanmadan doğabileceğini öne sürülmüştür.

Fasikülasyonlar çoğunlukla aynı iğne yerinden kaydedilen kompleks volonter uyarılmış motor unittekinden daha fazla fiber dansitesi gösterir. Bu nedenle yüksek bir fiber dansitesine sahip olan fasikülasyonların kompleksliğinin basit olarak birçok filizlenmesi olan bir motor birimin yansıması olması ihtimal dışıdır. Bunun iki veya daha çok ön boynuz hücrelerinin senkron ateşlenmesi yüzünden oluşması daha

muhtemeldir. Eş zamanlılık spinal kordda oluşabilir ya da iki veya daha fazla ön boynuz hücresiyle sinaps yapan bir kortikomotor nöronun spontan deşarjı sonucu olabilir. ALS’de tipik olarak korunan göz kasları direk kortikomotor nöronal bağlantıya sahip değildir ve fasikülasyon göstermez.

2.8.4. Rekrütman paterni

Rekrütman, bir kasın kasılma gücünü arttırdıkça motor ünitelerin sırayla katılması anlamına gelir.⁸³ Kasılma sırasında kas gücü iki yolla artırılabilir: zaten ateşlenmekte olan motor üniteler ateşleme frekansını artırabilir veya yeni motor üniteler ateşlemeye başlayabilir.⁸⁴ ALS’de gözlenen temel EMG bulgularından birisi, önboynuz motor nöron kaybından kaynaklanan rekrütman paterninde azalma/seyrelemedir. Motor ünite aksiyon potansiyel (MÜAP)’lerin sırayla katılım düzeni korunmuştur ancak artan kuvvetle katılan MÜAP sayısı azalmıştır. MÜAP’lerin ateşleme frekansı, mevcut az sayıdaki önboynuz motor nöron nedeniyle artmıştır. Hastalık ilerledikçe önboynuz motor nöron hücreleri kaybolur. Bir kası inerve eden bütün motor nöron hücreleri haraplanırsa istemli kası çabası sırasında hiç MÜAP görülmez. Bu aşamadan hemen önce 50 Hz frekansında ateşleyen tek bir MÜAP bulunabilir.

2.9. Ayırıcı Tanı

ALS tanısı klinikle konur ancak klinik tam oturmamış hastalarda ayırıcı tanıda yer alması gereken ve bazısının tedavisi olduğu için özellikle ekarte edilmesi gereken tanımlar yer alır (Tablo 10).

Tablo 10. ALS ayırıcı tanısı

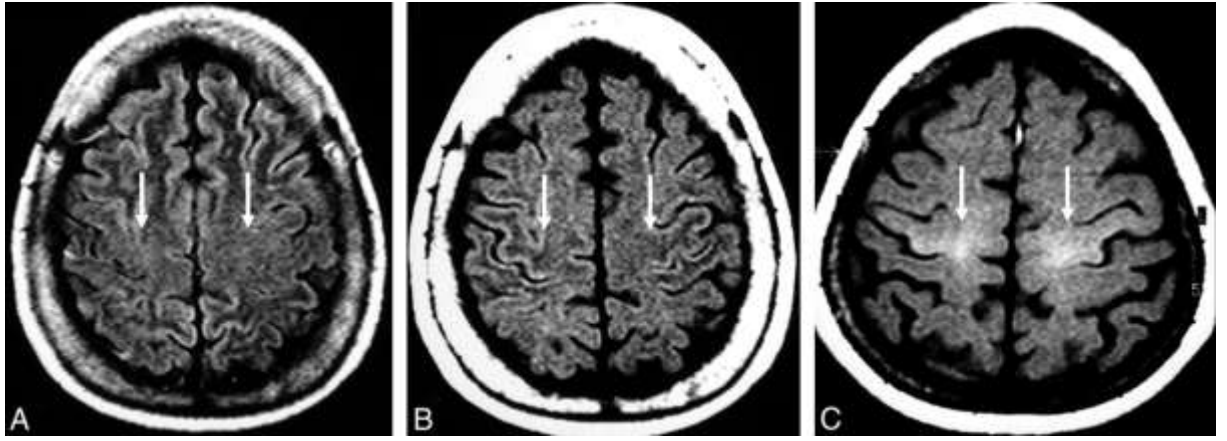
Hastalık	Ayırıcı tanı
Serebral Lezyonlar	Fokal serebral lezyon nedeniyle kontralateral hemiparezi gelişir. Tek lezyon varlığında klinik nadiren ALS ile karışır ama serebral lezyonun yanı sıra spinal lezyon varlığı kafa karıştırıcı olabilir. Serebral MR’da lezyonun görülmesi ve EMG’de ALS’ye ait değişiklikliklerin bulunmaması ile ayırt edilebilir.
Kraniyoservikal Lezyonlar	Bulber semptomlarla kliniğe gelir. Serebral MR ile tanı konur.
Foramen Magnum lezyonları, tümörler	Üst servikal kök lezyonları, ilerleyen güçsüzlük görülür. Serebral ve servikal MR ile tanı konur.
Siringomiyeli	Üst ve alt motor nöron bulguları vardır, spinal MR ile ALS’den ayırt edilir.
Servikal Miyelopati	Tutulan kökte ağrı ve progresif kas güçsüzlüğü olur. Üst ve alt motor nöron tutulumu olması ve progresif gidiş nedeniyle ALS ile karışır, bulber tutulum gözlenmez. Servikal MR ve EMG’de denervasyon yokluğu ile tanı konur.
Lumbosakral radikülopati, konus lezyonu	Progresif üst ve alt motor nöron birlikteliği ile birlikte mesane disfonksiyonunun olması ayırıcı tanıda önemlidir. Lumbosakral MR ve EMG ile tanı konur.
Multifokal Motor Nöropati	Genellikle üst ekstremitelerde asimetrik alt motor nöron tutulumu ile prezente olur. EMG’de iletim bloğu görülür. İntravenöz immunglobulinden fayda görür.
Kennedy Sendromu	X’e bağlı geçiş gösterir, Androjen reseptör geninde CAG tekrarında artma olur. Erkeklerde semptomatiktir. Yavaş progresif bulber ve spinal kaslarda tutulum olur. Jinekomasti görülür. Genetik inceleme ile tanı konabilir.
Kramp-fasikülasyon-miyokimi sendromu	Kramp, fasikülasyon, kas ağrısı ve otonom belirtiler, ekstremitelerde uyuşma ve yanma hissi mevcuttur. EMG’de miyokimik boşalımalar görülür. Timoma ve Akciğer kanseri birlikteliği sıktır. Bazı vakalarda voltaj bağımlı K kanal antikorları görülür.
İnklüzyon miyozit	Özellikle ön kol ve kuadriseps femoris kaslarında atrofi, bulber belirtiler, solunum yetmezliği ile prezente olur. EMG’de miyopati, kas biyopsisinde vakuoller saptanması ile ayrılır.

2.10. Nörogörüntüleme

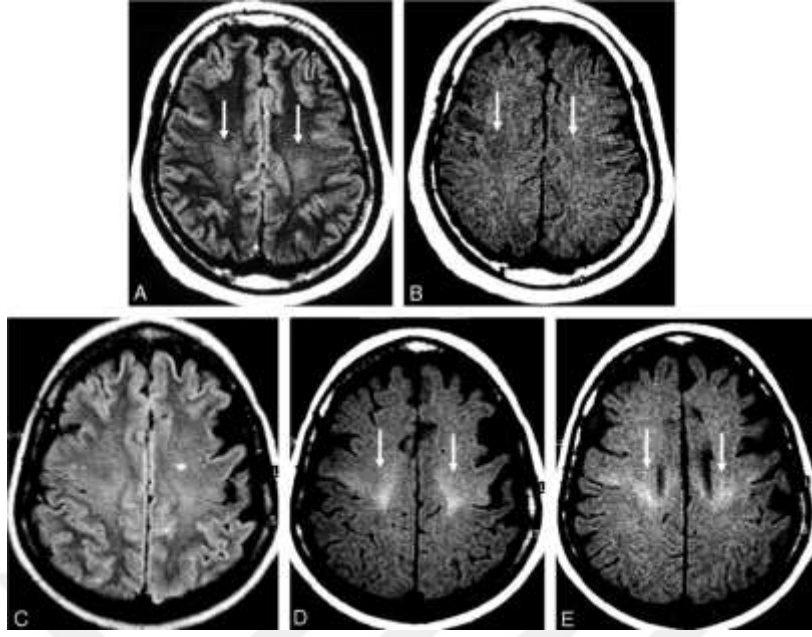
ALS tanısı koyduran herhangi bir nörogörüntüleme kriteri olmamakla birlikte ayırıcı tanıda yer alan anatomik bozukluklarla giden kafa tabanı lezyonları, servikal

miyelopatiler, konus lezyonları ve torakolomber sakral radikülopatiyi ekarte etmekte kullanılır.

ALS'de beyin ve beyin sapı düzeyinde kortikospinal traktusta T2 ve Flair sekanslarında hiperintens lezyonlar görülebilir. Santral sulkusta genişleme dikkati çeker. Sonuç olarak presantral atrofi ortaya çıkar. Bunun yanında presantral girusta hipointensite görülebilir. Bunun üst motor nöron hasarını gösterdiği düşünülür. Ancak ALS'ye spesifik değildir, demir birikimlerinde, makrofaj infiltrasyonunda ve diğer nörodejeneratif hastalıklarda da görülebilir.⁸⁵



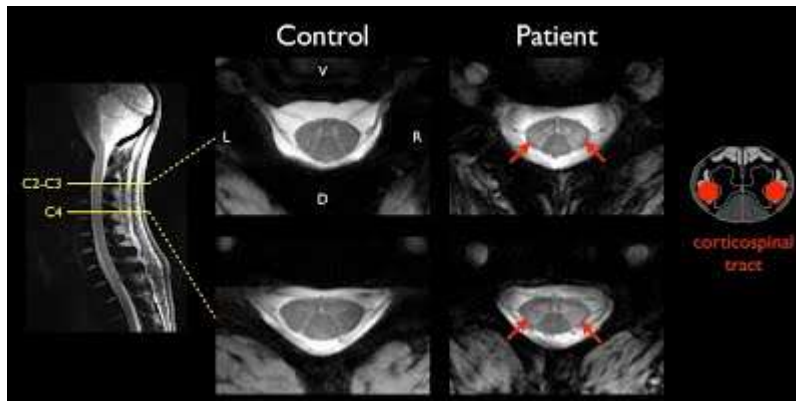
Şekil 13. ALS MR görüntüleri 1: A FLAIR MR görüntülemeye normal presantral girus, B T1 sekansında normal presantral girus, C T1 sekansında kesin ALS tanılı kişinin presantral girusu⁸⁶



Şekil 14. ALS MR görüntüleri 2: Sentrum semiovale; A FLAIR MR ve B T1 sekansında normal sentrum semiovale; C, D, E kesin ALS tanılı hasta; C sentrum semiovale belirsiz, D sentrum semiovalede patolojik hiperintensite, E periventriküler hiperintensite ⁸⁶



Şekil 15. ALS MR görüntüleri 3: T2 sekansında kortikospinal yolda “şarap bardağı” görünümü ⁸⁷

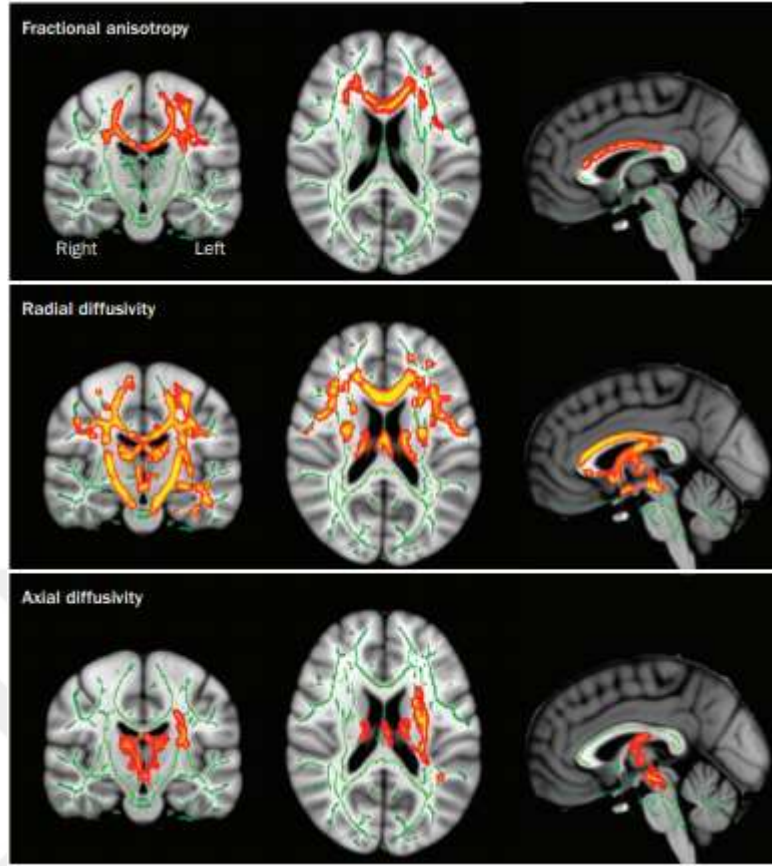


Şekil 16. ALS MR görüntüleri 4: T2 sekansında spinalde kortikospinal trakt ⁸⁸

ALS'de ilk yapılan görüntülemeler daha çok üst motor nöron patolojilerini göstermek için yapılmıştır. Spinal MR görüntülemesi yapmak ise hem üst hem de alt motor nöronu gösterebilmesi açısından avantajlıdır. Ancak spinal görüntüleme hareket, solunum gibi artefaktlardan daha çok etkilenir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTI) ve manyetizasyon transfer görüntüleme (TMI) gibi yeni nörogörüntüleme yöntemleri servikal patolojileri keşfetmemize yardımcı olmaktadır. Servikal bölgede alt motor nöron bulguları saptanmıştır. Amiyotrofik Lateral Skleroz Fonksiyonel Derecelendirme Skalası (ALSFDS)'yla korelasyon saptanmamış olsa da ALS'de kord atrofi sıkça görülür.⁸⁹

Proton MR spektroskopisi (1H-MRS), in vivo olarak metabolit düzeylerini analiz ederek doku nörodejeneratif değişikliklerini tespit etmek ve ölçmek için bir yöntemdir. Nöronal bütünlük için bir işaret olan N-asetil aspartat (NAA) ve membran devri ve hücre çoğalması ile ilgili kolin (Cho); kreatinin (Cr), doku enerji durumunun bir belirteçidir; ayrıca miyoinositol ise astrositik bir belirteçtir. Proton MR spektroskopisi hem NAA47 konsantrasyonlarını hem de NAA: Cr ve NAA: Cho43 oranlarını azaltarak motor nöronların kaybını veya işlev bozukluğunu gösterebilir. NAA konsantrasyonu ile motor korteksteki oranları ve ALS'nin klinik belirtileri arasında orta düzeyde bir korelasyon gösterilmiştir. Pioro ve ark., MNH olan hastaların primer motor kortekste NAA: Cr oranının kontrollerle karşılaştırıldığında azaldığını göstermiş ve UMN bulgusu olmayan spinal müsküler atrofi olan iki hastanın bu oranlarda herhangi bir azalma göstermediğini belirtmiştir.⁸⁵

ALS'deki daha önceki fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları, serebral perfüzyon veya glikoz metabolizmasında azalma olduğunu bildirmiştir. 18- florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) çalışmaları, ALS'li hastalarda, glukoz tüketiminin serebral metabolik oranının, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, ALS'de bölgesel serebral hiperglukoz metabolizması FDG-PET analizine dayanılarak yakın zamanda bildirilmiştir; Bu bulgu astrositlerin ve mikrogliaların lokal aktivasyonuna bağlı olabileceği yönünde yorumlanmıştır. Bu nedenle, ALS hastalarında FDG-PET analizinin sonuçları hala tartışmalıdır. Endo ve ark., yaptığı çalışmaya göre FDG-PET'in üst motor nöron hasarını kliniğe göre daha iyi gösterdiğini düşünüyor, çünkü alt motor nöron hasarıyla ortaya çıkan atrofi sonucunda DTR artışını klinik olarak gözleyemeyebileceğimizi söylüyor.⁹⁰



Şekil 17.ALS’de MR görüntüleri 5: ALS’de diffüzyon tensor görüntüleme

2.11. ALS’de BOS Analizi ve Pleositoz

Norris ve ark (1993) yaptıkları çalışmada 385 sALS, 34 fALS olmak üzere toplam 419 ALS hastasının BOS’unu analiz etmişlerdir. sALS olgularının % 33’ünde BOS protein düzeyini 0.45 g/l, % 5’inde ve fALS olgularının hepsinde > 0.75 g/l bulmuşlardır. Bu çalışmada hastalık süresi ile BOS protein yüksekliği arasında bir korelasyon dikkati çekerken, ALS tipi ile protein düzeyi arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiş, BOS proteinin prognoz göstergesi olamayacağı rapor edilmiştir.⁹²

Djordjevic ve ark., 24 ALS (13 spinal, 11 bulber başlangıçlı) hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşan serilerinde BOS’ta İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (AOPP) değerlendirildi. AOPP düzeyleri ALS hastalarında kontrol grubundan daha yüksek ($p < 0.001$) bulunmuştur. Bulber tutulumu olan hastalarda AOPP değerleri, spinal bulguları olanlardan daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Test edilen

parametreler ile fonksiyonel değerlendirme ölçeği ve hastalık progresyon indeksi arasındaki anlamlı hafif korelasyonlar gözlenmiştir. ($p < 0.01$)⁹³

TNF α , nöromusküler ve bağışıklık sistemi gibi merkezi sinir sistemi ve periferik bölgelerdeki iltihaplanmayı düzenleyen en önemli sitokinlerden biridir. TNF α düzeylerindeki değişiklikler, ALS hastalarının kan, BOS ve sinir dokuları ile hayvan modellerinde bildirilmiştir. Bununla birlikte, hastalık ilerlemesinde zararlı veya koruyucu bir rol oynayıp oynamadığı hala net değildir. Son zamanlarda motor nöron ölümünde TNF α reseptör (TNFR)1 ve TNFR2'nin zıt tutulumlarını bildirdiler. TNFR2, muhtemelen MAP kinazı ile ilgili yolların aktivasyonu yoluyla bu nöronlar üzerindeki TNF α toksik etkilerine aracılık eder. Öte yandan TNFR2, ifadesi ALS hastalarında hastalık ilerleme hızıyla ters orantılı olan düzenleyici T düzenleyici hücrelerinin (Treg) işlevini ve çoğalmasını düzenler. Buna ek olarak, TNF α , iskelet kası üzerinde doğrudan katabolik etki gösteren ve prosesi söndüren bir prokapsel faktör olarak düşünülmektedir.⁹⁴

2.12.ALS'de umut vadeden biyomarkerlar

ALS'de biyomarkerlar hızlı tanı koyma, sınıflama, progresyonu gösterme ve yeni tedavi seçenekleri sunmak için önemlidir. SOD1G93A mutant farelerde T-hücreleri üzerinde eksprese edilen ve bir bağışıklık cevabının uyarılması için gerekli olan CD-40L'yi hedef alan bir monoklonal antikoru, hayvan modelinde ALS ilerlemesini yavaşlatabileceğini göstermiştir. Benzer şekilde, hastalık başlangıcından önce SOD1G93A farelerinin dalağından gelen monositlerde proinflamatuvar genlerin ve mikroRNA'ların ekspresyonundaki bir artış görülmüş ve bu Ly6Chi + monositleri, SOD1G93A farelerin omuriliğini hastalığın son aşamasına kadar giderek daha fazla infiltre etmiştir.⁹⁵

BOS ve serum interferon (IFN) - γ seviyeleri ile hastalık progresyonu arasında pozitif korelasyon olduğu ancak ALSFRS-R skorlarıyla ilişkili olmadığı gösterilmiştir. İnterlökin (IL) -6 düzeyleri de hipoksi şiddeti ile ilişkilidir. BOS ve kanda IL-6 ve IL-8 düzeylerindeki artışlar ALS hastalarında gözlenmiştir. Bununla birlikte, BOS'taki seviyelerin aksine, kanda IL-2 ve IL-5'te azalmalar ve artmış oksidatif stres ile azalan bağışıklık yanıtını gösteren glutatyon seviyeleri de gösterilmiştir. İnflamatuvar faktörlere ek olarak, antiinflamatuvar faktör dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) - β 1 düzeylerinin, ALS'li hastalardan kontrollerle karşılaştırıldığında plazmada ve serumda arttığı ve

hastalık süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir. Plazmada kreatin kinaz, ferritin, TNF-a, IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13'te artışlar ve IFN- γ 'de azalmalar gözlenmiştir.⁹⁶

ALS için sitokinler ve kemokinlere ek olarak, aktif inflamatuvar hücre tiplerinin varlığı da potansiyel biyolojik belirteç olarak kullanılabilir. Periferik monositler ve Treg hücreleri, santral sinir sistemine kan beyin bariyeri ya da koroid pleksuslardan girer ve ALS sırasında inflamasyonu da modüle edebilir ve hastalık progresyonunu düzenlerken kilit rol oynayabilir.

C9orf72 % 100 penetrasyona sahip değildir ve bu nedenle mutasyona sahip bazı bireylerde hiçbir zaman ALS gelişmez. C9orf72 tekrar genişlemesi, fALS ve frontotemporal lobar dejenerasyonun (FTLD) en yaygın genetik sebebidir. C9orf72 tekrar genişlemesi dipeptid tekrar proteinini oluşturur. Tedaviye cevap bu dipeptid tekrar proteininin BOS ve kanda ölçümü ile takip edilebilir.

ALS patofizyolojisinde yer alan ekzotoksisite glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasının bir sonucudur, artan glutamat hücre ölümüne yol açan hücre içi kalsiyum düzeyini artırır. Bu nedenle, artmış hücre dışı glutamat seviyelerinin ALS'nin ilerlemesine katkıda bulunabileceği hipotezi makul olacaktır. Geçmişte ALS hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında artmış glutamat düzeyleri gösterilmiştir. Bu çalışmaların aksine ALS'li hastalarda ve kontrol grubunda benzer glutamat düzeyi gösteren çalışmalar da olmuştur.

SOD1 mutasyonu olan ALS hastalarında BOS'ta ana farklılaşan metabolitler arginin, lisin, ornitin, serin, treonin ve piroglutamik asittir. Wuolikainen ve ark., yaptığı çalışmada BOS'ta artmış kreatin ve azalmış kreatinin seviyeleri bulunmuştur.

Otopsi çalışmalarında, ALS'li hastaların yaklaşık % 97'sinde TDP-43 inklüzyonları tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada hastalık başlangıcından sonraki 10 ay içinde incelenen hastalarda BOS'ta TDP-43 düzeylerinde artış gözlenmiş ve bu da TDP-43'ün ALS'nin erken evrelerinde prognostik bir belirteç olarak faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Kontrol gruplarına göre plazmada da TDP-43 yüksek bulunmuştur.⁹⁶

Sistatin C, ekstrasellüler matriks regülasyonunun yanı sıra çeşitli SSS hastalıklarında rol oynayan bir sistein proteaz inhibitörüdür. ALS bağlamında, sistatin C, AMN'de küçük eozinofilik inklüzyonlar olan bunina cisimciklerinin bir bileşeni olarak tanımlanmıştır. Ek olarak, spinal motor nöronlarda ve astrositlerde sistatin C

düzeylerindeki azalma da TDP-43 inklüzyonlarının oluşumu ile ilişkili bulunmuştur. Xiao ve ark. yaptığı çalışmada, sistatin C düzeyleri, ekstremitte başlangıçlı hastalar için sağkalım süresi ile pozitif olarak korele idi, ancak hastalık süresi ile korelasyon bulmamışlardı.

MikroRNA'lar (MiRNA'lar), mRNA bölünmesi veya mRNA'nın translasyonel baskısı yoluyla biyolojik işlemleri düzenleyen 20 ila 25 nükleotit uzunluğunda kodlanmamış transkriptlerdir. MiRNA biyogenezindeki kusurlar, örneğin azalmış motor aktivite ve sağkalım, kas atrofisi, denervasyon, omurilik sklerozu ve farelerde aksonopati ile ilişkili bulunmuştur. Birçok MiRNA BOS ve kanda ALS'li hastalarda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Hücre sağkalımı ve ölüm düzenleyicisi olarak bilinen p75 Nörotropin reseptör (p75NTR)'ün ALS'li hastaların idrarında arttığı gösterilmiştir. Oksidatif strese bağlı bir DNA hasarı göstergesi olan 8-hidroksil-2'-deoksiguanosin (8OH2-dG) idrar düzeyleri, sağlıklı ve hastalıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ALS'li hastalarda yükselmiştir. 8OH2-dG'nin idrar seviyelerindeki değişim, ALSFRS-R skorlarının değişim oranı ile negatif korelasyon göstermiş, bu da 8OH2dG'nin potansiyel bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüş ve aynı zamanda oksidatif stresin ALS patolojisine katkıda bulunduğunu doğrulamıştır.⁹⁷

2.13. TEDAVİ

2.13.1. MEDİKAL TEDAVİ

2.13.1.1 Riluzol

ALS'nin patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber, santral sinir sisteminde primer eksitator nörotransmitter glutamatın bu hastalıktaki hücre ölümünde rol oynadığı gerçeğinden hareketle 1995 yılında Cal Ripken, ilk kez ALS tedavisinde “riluzol”ü keşfetmiş, Food and Drug Administration (FDA) onayı akabinde 1996 yılı ALS'nin ilk tedavisinin yayınlandığı yıl olmuştur.

Riluzol (2-amino-6-trifluoromethoxy benzothiazole)'ün etkisini glutamat reseptörlerini inhibe etmek suretiyle oluşturduğu düşünülmektedir. Voltaj-bağımlı sodyum kanalları üzerinden glutamik asidin salınımını presinaptik olarak inhibe eder. İlaç hastalığın tedavisinde yeteri kadar etkin olmasa da hastalığın tedavisiyle ilgili nihilizmin azaltılmasında etkili olmuştur.

2.13.1.2. Edaravon

Edaravon (3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-bir), 15 Mayıs 2017’de ALS tedavisi için FDA onayı almıştır. Serbest radikal süpürücü, akut serebral infarktli Japon hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu antioksidan, diğer nörolojik hastalıklar için terapötik potansiyellere sahip olabilir. Edaravonun antioksidan mekanizması, prostasiklin üretimini arttırdığı gibi, hidroksil radikallerini yakalayarak araşidonik asitin lipoksigenaz metabolizmasını azaltmakta ve alloksana bağlı lipid peroksidasyonunu inhibe etmekte ve aktif oksijeni uzaklaştırmaktadır. Dahası, bu koruyucu etkiler, nöronlar, endotel hücreleri ve miyokard hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücreler üzerinde, reaktif oksijenin zarar vermesini engelleyebilir. ALS hastalarında edaravonun Evre III klinik çalışması, anlamlı bir etki sağlamadığını da ortaya koymuştur.⁹⁸

2.13.1.3. Masitinib

Masitinib mikroglia da koloni stimulating faktörün neden olduğu proliferasyonu engeller. Santral sinir siseminde inflamasyonunu engelleyen selektif tirozin kinaz inhibitörüdür, daha önce çeşitli çalışmalarda ALS’li SOD1G93A mutant fareler de olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalıkta olumlu etkileri saptanmıştır. Masitinib’in ayrıca preklinik ALS modelinde mikrogliozisi, nöroinflamasyonu ve anormal glial hücrelerin ortaya çıkışını/genişlemesini kontrol edebileceği gösterilmiştir.⁹⁹ Özellikle IL1, IL6, iyonize kalsiyum bağımlı adaptor molekül 1(Iba1) ve Cox2 gibi ilgili enflamatuvar transkriptler yaklaşık % 80 oranında azaltılmıştır. Trias ve arkadaşlarının yaptığı alışmada SOD1G93A mutant farelerde masitinib alanlarda omurilik hücrelerinde motor nöron sayısı ve çapı anlamlı olarak büyük bulunmuştur.¹⁰⁰ Bir SOD1G93A kemirgen modelinde, masitinib, ALS’nin preklinik modellerinde daha önce görülmemiş bir etki olan felç başlangıcından sonra verildiğinde sağkalımı önemli ölçüde uzatmıştır.

Masitinib faz 3 çalışmasında riluzole ek olarak 48 hafta verilmiş ve ALSFRS-R skoruyla analiz edilmiş ve faydası istatistiksel olarak anlamlı Kabul edilmiştir. (p < 0,01) Bu çalışmaya hasta dahil ederken force vital kapasitesi (FVC) % 60’ın üzerinde olan ve hastalık başlangıç süresi 3 yılı geçmeyen hastalar seçilmiştir. Çalışmada etkinlik, maliyet ve hasta uyumu açısından edaravone üstün bulunmuş ancak çalışmalar

henüz devam etmektedir. Bu iki ilacın etki mekanizmasının farklı olması sinerjik bir etki ortaya koyabilir.

2.13.1.4.ALS'de gen terapisi

ALS çoğunlukla sporadik olsa da hem %10 fALS vakalarında hem de sALS vakalarında etiyolojide çeşitli genler gösterilmiştir. En sık saptanan gen mutasyonu c9orf72'dir. Bunu SOD1, TDP-43, FUS ve son yıllarda saptanan anjiogenin , optinörin izler. Birçok fALS olgusunun otozomal dominant olması, hastalığa bağlı mutasyonların basit fonksiyon kaybı yerine toksik fonksiyonlarla protein türleri oluşturduğunu düşündürmektedir. Ortaya çıkan bir tablo, fALS ile ilişkili proteinlerin bazılarının sALS vakalarında da yer alabilmesidir. ALS için gen terapisi yaklaşımları, transgenik ALS fare modellerinde insulin büyüme faktörü (IGF)-1 ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve mutant SOD1 allellerinin RNA tabanlı susturulması gibi büyüme faktörlerinin ortaya çıkmasına odaklanmıştır. En yaygın kullanılan ALS fare modeli, 129 günlük ortalama sağkalım ile yüksek seviyelerde eksprese edilen bir insan SOD1G93A transgenini taşır. Bugüne kadar, gen terapisi çalışmalarının çoğu medyan sağkalımda önemli bir artış göstermiştir, ancak sonuçta tedavi edilen tüm fareler hastalık ilerlemesine yenik düşmüştür. Bu müdahalelerin görünürde başarısız olmasının nedenleri çok faktörlü olabilir, fakat dikkat edilmesi gereken ilginç bir nokta, motor nöronlarda mSOD1 ifadesinin susturulmasının, hastalık başlangıcını geciktirdiği, ilerlemeyi geciktirdiği gösterilmiştir. Bu diğer SSS hücre tiplerinin hastalık fenotipine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Diğer ALS genlerinden gelen mutant alelleri kullanarak yeni fare modellerinin geliştirilmesi, yaygın hastalık yolları ve bu hastalık için etkili gen terapilerinin geliştirilmesi konusundaki anlayışımızı geliştirecektir. Yanlış katlanmış SOD1 proteinlerinin (normal veya mutant) toksisitesi ile ilgili yeni bulgular, ya immünizasyonun ya da konformasyona özgü antikorlarla pasif immünizasyonun, ALS için etkili terapiler geliştirmek için geçerli yaklaşımlar olabileceğini göstermektedir.¹⁰¹

2.13.2. SEMPTOMATİK TEDAVİ

Hastalığın doğal seyri sırasında

- Yorgunluk
- Dizartri ve fonasyonun etkilenmesine bağlı iletişim problemleri
- Dispne, ortopne, solunum yetmezliği
- Spastisite
- Güçsüzlük
- Siyalore/koyu mukus
- Psödobulber etkilenme
- Disfaji/beslenme problemleri
- Kramp, fasikülasyon, depresyon, ağrı gibi diğer semptomlar
- Yaşam kalitesinde bozulma ve
- Uyku bozuklukları gibi semptomlar ortaya çıkar.

Tablo 11. ALS’de semptomatik tedaviler

SEMPATOM	TEDAVİ
Siyalore	Antikolinerjikler (amitriptilin, atropinli göz damlaları, glikopirolat, skopolaminli bant); botulinum toksin enjeksiyonu; parotise radyoterapi, aspirasyon
Bronşial sekresyon	Aspirasyon, hidrasyon, guaifenesin, nebulizasyon , beta reseptor antagonistleri
Psödobulbar bulgular	Trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI); dekstrometorfan-kinidin-neudexta
Kramplar	Germe, masaj, hidroterapi, magnezyum, tonik su, meksiletin, levetirasetam
Spastisite	Germe egzersizlerini de içeren fizik tedavi Spastisite tedavisi; baklofen, tizanidin; benzodiazepinler; dantrolen; botulinum toksin enjeksiyonu; intratekal baklofen pompası
Depresyonve anksiyete	Trisiklik antidepresanlar: SSRI; SNRI; psikoterapi
İnsomni	Altta yatan nedeni tedavi et (depresyon, kramplar, ağrı, solunum stresi), trisiklik antidepresanlar veya hipnotikler; uyku hijyeni
Yorgunluk	Altta yatan nedeni tedavi et (depresyon, kramplar, ağrı, solunum stresi), uyarıcılar (modafinil ve metilfenidat)
Dispne	Yatağın başını yükselt; NIMV; palyatif yaklaşım; benzodiazepin, opioid
Ağrı	Fizik tedavi, özellikle eklem kontraktürlerine bağlı limitasyon, eklemlere doğru pozisyon, ekstremitte güçsüzlüğüne mekanik destek için analjezikler (asetaminofen, nonsteroidal anti-inflamatuvarlar, opioidler)
Konuşma bozukluğu	Konuşma paternini değerlendir, iletişim için kağıt kalem (yazma), alfabetik tahta, bilgisayar vb.), ağız bakımı
Konstipasyon	Sıvı ve lifli gıda alımı; osmotik laksatifler; enteral nutrisyon
Disfaji	Konuşma-lisan patolojisini değerlendir; enteral beslenme
Beslenme	Diyetisyen, iştah açıcı, atıştırma kolları, sık aralıklarla beslenme
Güçsüzlük	Fizik tedavi, adaptif ekipmanlar, tripot, yürüteç, tekerlekli sandalye
El ve ayakta ödem	Egzersiz, ekstremitte elevasyonu, elastik çorap veya elastik bandaj, kompresyon çorapları, derin ven trombozu için profilaksi
Kognitif bozukluk	Aile ve bakıcılara eğitim

2.14. Takip

Hastaların düzenli klinik vizitler ile takip edilmeli, motor güç, yutma ve solunum fonksiyonları yanı sıra ağrı, spastisite, anksiyete vb. gibi eşlikçi klinik tablolar değerlendirilmelidir. ALS hastalarının takip ve değerlendirilmesinde hastaların fonksiyonel kötüleşmesi hakkında hekimlere tahmini bilgiler sağlayan Amyotrofik

Lateral Skleroz Fonksiyonel Derecelendirme Skalası (ALSFDS) kullanılır. ALSFDS'nin Türkçe validasyonu yapılmış olup aşağıda yer almaktadır.

Tablo 12. Amiyotrofik Lateral Skleroz Fonksiyonel Derecelendirme Skalası

AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ FONKSİYONEL DERECELENDİRME SKALASI (ALSFDS)	
DEĞERLENDİRİLEN BULGU	PUAN
1- KONUŞMA	
Normal konuşma	4
Saptanabilir konuşma bozukluğu	3
Tekrarlamalarla anlaşılabilen konuşma	2
Sessiz iletişim ile beraber konuşma	1
Anlamli bir konuşma yok	0
2- SALYA	
Normal	4
Az, fakat ağızda belirgin salya artışı; gece salya akması	3
Ağızda orta derecede salya artışı; minimal salya akması	2
Ağızda belirgin salya artışı ile birlikte salya akması	1
Sürekli mendil kullanacak kadar artmış salya akması	0
3- YUTMA	
Normal	4
Erken yutma problemleri, ara sıra tıkanma	3
Alınan gıdaların kıvamında değişiklik	2
Beslenme tüpüne ihtiyaç duyma	1
Ağız yolu ile beslenememe; parenteral veya enteral beslenme	0
4- EL YAZISI	
Normal	4
Yavaş veya baştan savma gibi; bütün kelimeler okunaklı	3
Bazı kelimeler okunamıyor	2
Kalem tutabiliyor, fakat yazamıyor	1
Kalemi kavrayamıyor	0
5A- GASTROTOMİZİS; ÇATAL BİÇAK KULLANMA	
Normal	4
Yavaş ve beceriksiz, fakat yardım gerektirecek düzeyde değil	3
Yavaş ve beceriksiz olsa da çoğu yiyecekleri kesebilir; bazen yardıma ihtiyaç duyabilir	2
Yiyecekler başaksı tarafından kesilmekte fakat halen yavaş da olsa kendisi Yiyebilir	1
Başkası tarafından besleniyor	0
5B- GASTROTOMİLİ; ÇATAL BİÇAK KULLANMA	
Normal	4
Beceriksiz fakat bağımsız olarak bütün işlemleri yapabiliyor	3
Sadece gastrotomiyi açıp kapamak için yardıma ihtiyaç duyuyor	2
Bakıcı desteğine azda olsa gereksinim duyuyor	1
İşlemin her aşamasında bağımlı	0
6- GİYİNME VE KENDİNE BAKIM	
Normal	4
Az yada çok çaba ile bağımsız ve tam kendine bakım	3
Bazen yardıma veya destek yöntemlerine gereksinim duyuyor	2
Kendine bakım için yardımcıya gereksinim duyuyor	1
Tam bağımlı	0
7- YATAKTA DÖNME VE ÖRTÜNME	
Normal	4
Biraz yavaş ve beceriksiz fakat yardım gerekmiyor	3

Güçlüklerde olsa dönebiliyor ve örtünebiliyor	2
Eylemi başlatsa bile yatakta dönemiyor ve örtünemiyor	1
Yapamıyor	0
8- YÜRÜME	
Normal	4
Erken evre ambulasyon güçlükleri var	3
Yardımla yürüyebiliyor	2
Sadece nonambulator fonksiyonel hareket var	1
Amaçlı bacak hareketi yok	0
9- MERDİVEN ÇIKMA	
Normal	4
Yavaş	3
Hafif dengesizlik veya yorgunluk var	2
Yardıma gereksinim duyuyor	1
Çıkamıyor	0
10- DISPNE	
Yok	4
Yürümekle ortaya çıkan dispne	3
Yemek, banyo, giyinme gibi günlük yaşam aktivitelerinin bir veya birkaçında ortaya çıkan dispne	2
Oturur veya yatarken istirahat halinde ortaya çıkan dispne	1
Mekanik solunum desteği gerektiğini düşündüren belirgin solunum güçlüğü var	0
11- ORTOPNE	
Yok	4
Bazen uyku esnasında ortaya çıkan nefes darlığı (yatarken rutin olarak 2'den fazla yastığa gereksinim duymuyor)	3
Uyku sırasında ikiden fazla sayıda yastığa gereksinim var	2
Ancak oturarak uyuyabiliyor.	1
Ortopne nedeniyle uyuyamıyor	0
12- SOLUNUM YETMEZLİĞİ	
Yok	4
Aralıklı BİPAP kullanma gereksinimi var	3
Geceleri sürekli BİPAP uygulaması gereksinimi var	2
Gece ve gündüz sürekli BİPAP uygulaması gereksinimi var	1
Entübasyon veya trakeostomi yoluyla invaziv mekanik ventilatör kullanmaya gereksinimi var	0
TOPLAM PUAN	/48

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan (8 Eylül 2017-68 nolu toplantı/22 sayılı karar) alınan onay sonrasında, araştırma protokolümüze uygun şekilde, Eylül 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve yapılan değerlendirme neticesinde El Escorial tanı kriterlerine göre kesin ALS tanısı alan veya kesin ALS tanısıyla nöromusküler hastalıkları polikliniğinde takip edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DESENİ

Bu çalışmaya, Eylül 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında ALS tanısı alan ve çalışmaya katılmayı onaylayan erişkin gönüllüler dahil edildi. Hasta seçimi sırasında randomizasyonu sağlamak için yaş aralığı belirlenmemiş olup ALS tanılı tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın dışlama kriterleri ALS tanısında şüphe olması, eksik veri ve öykü varlığı, ekokardiyografi, holter elektrokardiyografi (EKG) monitorizasyonun eksik olması olarak belirlendi. Çalışmaya başlamadan önce hastaların kendisinde ve/veya birinci derece yakınından çalışmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş hasta onam formu alınmıştır.

Yeni tanılı tüm hastaların öyküleri yanı sıra eski tanılı hastaların öyküleri yeniden aynı nöroloji hekimi tarafından alınmıştır. Demografik özellikler, hastalık başlangıç yaşı, doğum yeri, aile öyküsü, daha önce maruz kalınan toksik ve kimyasal madde varlığı, ağır iş ve egzersiz öyküsü ayrıntılı olarak sorgulanmıştır.

3.2. KARDİYOLOJİK DEĞERLENDİRME

3.2.1. Ortostatik Hipotansiyon

Polikliniğimizde görev yapan tecrübeli bir hemşire tarafından hasta önce yatar pozisyonda beş dakika bekletildikten sonra tansiyon arteriyel ölçümü yapılmıştır. Akabinde oturu pozisyonda oturamayan hastalar ise yatak başı 60° açı ile kaldırılmış üç dakika sonra tekrar tansiyon arteriyel ölçülmüştür. Ayağa kalkabilen hastalar ayağa kaldırılmış kan basıncı ölçümü 3 dakika sonra yenilenmiştir. Ardışık ölçümler arasında

sistolik kan basıncında 20 mmHg, diyastolik kan basıncında 10 mmHg düşüş anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.2.2 EKOKARDİYOGRAFI

Tüm hastalara General Electric (GE) marka VIVID-S5 model 050684VS5N seri numaralı ekokardiyografi cihazı ile 3 MHz'lik sektör proba transtorasik ekokardiyografi yapıldı. M-mod yöntemi ile aort, sol atriyum, interventriküler septum, sol ventrikül endsistolik ve end diastolik çapları ölçülerek Teicholz yöntemiyle ejeksiyon fraksiyonu (EF) hesaplandı. Pulse wave doppler (PWD) ile apikal 4 boşluk görüntüde mitral kapak üzerinden diastolik E ve A dalgası, E dalgasının deselerasyon zamanı (EDEC) ölçüldü. Doku doppler ve PWD birlikte kullanılarak lateral duvar, septum ve sağ ventrikül serbest duvar üzerinden S, A, E dalgaları, izovolumetrik kontraksiyon zamanı (IVKZ), izovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRZ) ve ejeksiyon zamanı (ET) hesaplandı. Apikal 4 boşluk görüntüde triküspit kapak üzerinden PWD ile E ve A dalga hızları ölçüldü, triküspit lateral annulüsten triküspit annüler plane ekskursiyonu (TAPSE) ölçüldü.

3.2.3 Holter Elektrokardiyografi

Tüm hastalara saat 12⁰⁰'da 12 derivasyonlu DMS9800+12 model Holter Elektrokardiyografi (EKG) cihazı takılıp ertesi gün 12⁰⁰'da çıkarılmıştı. Yirmi dört saatlik kayıtlama sırasında çalışmaya katılan hasta ve sağlıklı kontrol grubuna günlük aktivitelerine devam etmeleri bildirildi. Hasta ve kontrol grubu hastalarını bilmeyen deneyimli bir kardiyolog tarafından kayıtlar incelenip analiz edildi. Verilerin analiz edilmesinde Ambulatory ECG System programı kullanıldı. Holter EKG sonuçlarının değerlendirilmesinde ACC/AHA EKG ve ambulator EKG klinik uyum raporu esas alındı. ¹⁰² Ortalama 24 saatlik kalp hızı, Kalp hızı değişikliği (KHD), aritmiler, iletim bozukluğu verileri kaydedildi. KHD ölçümü Holter EKG ile yapılmış olup otonomik durum

1-Zaman alanı (Time domain)

2-Frekans alanı (Frequency domain) olmak üzere iki şekilde değerlendirilmiştir.

3.2.3.1. Zaman Alanı (Time Domain)

Elektrokardiyografide QRS kompleksinin en yüksek dalgası R'dır. Ardışık R dalgaları arasındaki süreye R-R süresi denir ve kalp hızı değerlendirilirken kullanılır. KHD değerlendirmesinde R dalgalarının sinüs düğümünden çıkmış olması gerekir ve sinüs nodu dışı uyarılar yok sayılır. Sinüs nodu kaynaklı QRS komplekslerinin R dalgaları, R-R mesafesi N-N (normal-normal) olarak belirlenir. Zaman alanı Hesaplamaları, N-N aralıklarındaki değişikliklerin hesaplanmasıyla yapılır.¹⁰³ Hesaplamalar R-R aralığı dizilerini tespit etmekte ve ardından değişkenliği ifade etmek için de istatistiki yöntemler kullanmaktadır. En sık ölçüm yöntemi tüm R-R mesafelerinin veya normalden normale atışların standart sapmasıdır (NNSS); ancak farklı yöntemlerde kullanılmaktadır (Tablo 13).

Tablo 13. Kalp Hızı Değişkenliği Zaman Alanı Değerlendirme Parametreleri

SDNN (msn)	Tüm N-N aralıklarının standart sapması.
SDNN index (msn)	24 saatlik periyot boyunca normal N-N intervallerinin 5 dakikalık segmentler içindeki standart sapması.
SDANN index(msn):	Normal R-R aralıklarının ortalamalarının standart sapması
RMSSD (msn):	Ardışık N-N aralıkları arasındaki farkın karelerinin toplamının ortalamasının karekökü.
pNN50(%):	50 ms'den büyük farklılık gösteren ardışık N-N aralığı çiftlerinin sayısının toplam N-N aralığı sayısına oranıdır.

3.2.3.2. Frekans alanı (Frequency domain) ölçümleri

Frekansın bir işlevi olarak sinyal değişkenliğinin (yani gücün) nasıl dağıldığını tarif eden güçlü spektral yoğunluk geliştirmek üzere R-R aralığı dizisine hızlı Fourier dönüşümü uygulamaktadır. Frekans değerleri bir güç karşılığıdır. ms^2 olarak değerlendirilir.

Üç temel spektral bileşen belirlenmiştir (Tablo 14) ¹⁰⁴.

- 1)Çok düşük frekans (<0,04 Hz)
- 2)Düşük frekans (0,04-0,15 Hz)
- 3)Yüksek frekans (0,15-0,40 Hz)

Tablo 14. Kalp Hızı Değişkenliği Frekans Alanı Analiz Parametreleri

Çok düşük frekans (VLF)	< 0,04 Hz spektrumda yerleşir. RAAS, termoregülasyon ve vazomotor tonüsle ilişkili olduğu düşünülmektedir.
Düşük frekans (LF)	0,04-0,15 Hz spektrumdadır. Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır.
Yüksek frekans (HF)	0,15-0,40 Hz spektrumundadır. Parasempatik aktivasyonu yansıtır.
LF/HF	Sempatik ve parasempatik otonom sistemi arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Artması sempatik aktivite hakimiyetini, azalması ise parasempatik aktivite hakimiyetini düşündürür.

Tablo 13 ve Tablo 14'te yer alan parametreler dikkate alınarak KHD için şu parametreler kullanıldı; Time domain parametreleri olarak; SDNN, SDANN index, SDNN index, RMMSD, pNN50 değerlendirildi. Frequency domain parametreleri olarak; yüksek frekans değerleri (HF power), düşük frekans değerleri (LF power), çok düşük frekans değerleri (VLF power) ve LF/HF bakıldı. KHD zaman ve sıklık alan analizleri belirlenmiş kurallara uygun olarak yapıldı.

3.3. ALSFDS

ALSFDS skoru salya, konuşma, yutma, kollarda ve bacaklarda güçsüzlük ve solunum güçlüğünü sorgulayan 12 parametreden oluşmaktadır. Her bir soruya 0-4 arasında puan verilmektedir. Puan yükseldikçe hastanın durumunun daha iyi puan düştükçe hastanın durumunun kötüleştiğini göstermektedir. ALSFDS skorlaması aynı hekim tarafından hasta değerlendirildikten sonra doldurulduğu için belli bir standardizasyon sağlanmıştır.

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

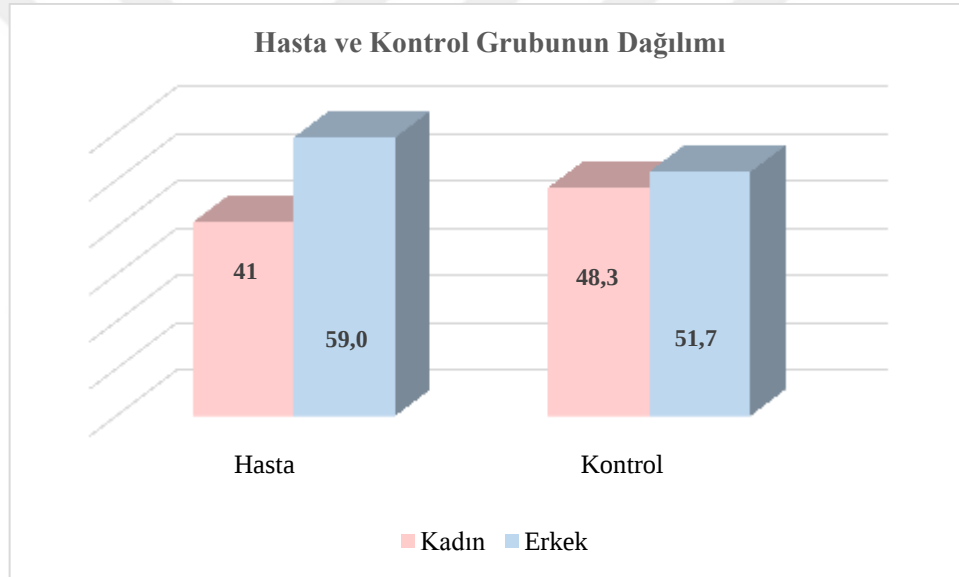
Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare, student t, bağımsız t testleri ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Korelasyonlar ise Pearson Korelasyon katsayısı ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Eylül 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na değişik yakınmalar ile başvuran Nöromusküler Polikliniğinde değerlendirildikten sonra klinik ve/veya elektrofizyolojik veriler ışığında R- EEC'ye göre kesin ALS olarak tanınan 61 hasta ve 29 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmıştır.

Hasta grubunun 25'i (%41) kadın, 36'sı (%59) erkek ($p:0,42$) ; kontrol grubunun 14'ü (% 48,3) kadın, 15'i(% 51,7) erkektir (Şekil 18).



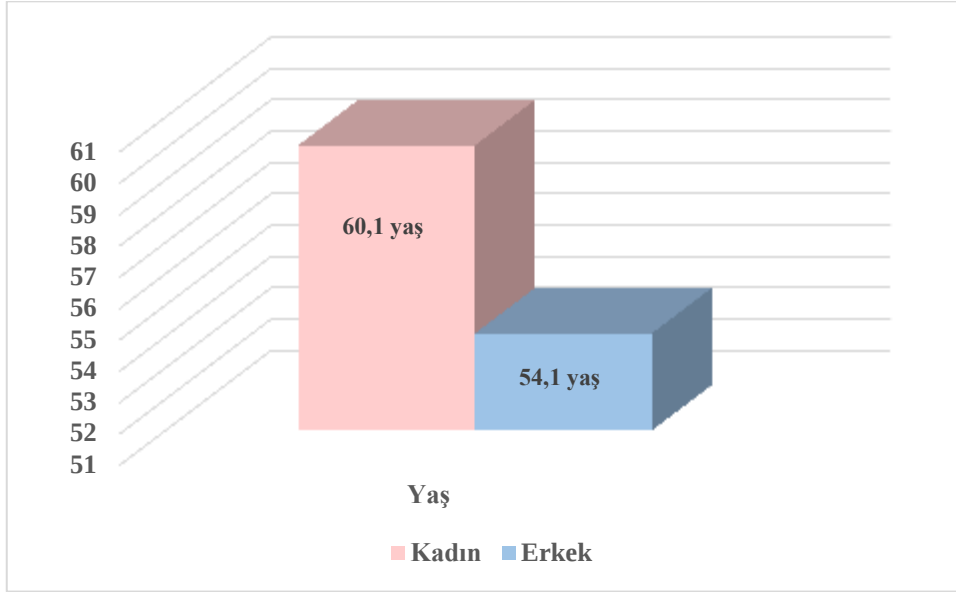
Şekil 18. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

Hasta grubunun yaş ortancası 59,8 (çeyrekler arası aralık (ÇAA) 33-80) ve kontrol grubunun yaş ortancası 54 (ÇAA 26-79)'tür (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların Demografik özellikleri

Demografik özellikler	Hasta	Kontrol	p değeri
Kadın n (%)	25 (41)	14 (48,3)	0.597
Erkek n (%)	36 (59)	15 (51)	0,420
Yaş ortanca	59,8	54	0.38

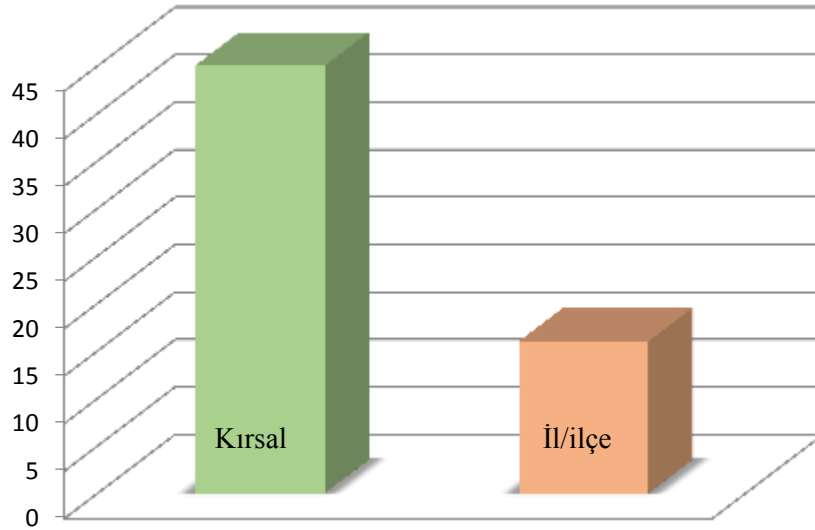
Hastalık başlangıç yaşı 56,6 (ÇAA 31-78)'dir. Bu durum kadınlarda 60,1 (ÇAA 32-78), erkeklerde ise 54,1 (ÇAA 31-78)'dir (Şekil 19).



Şekil 19. Cinsiyete göre hastalık başlangıç yaşı (p= 0,021)

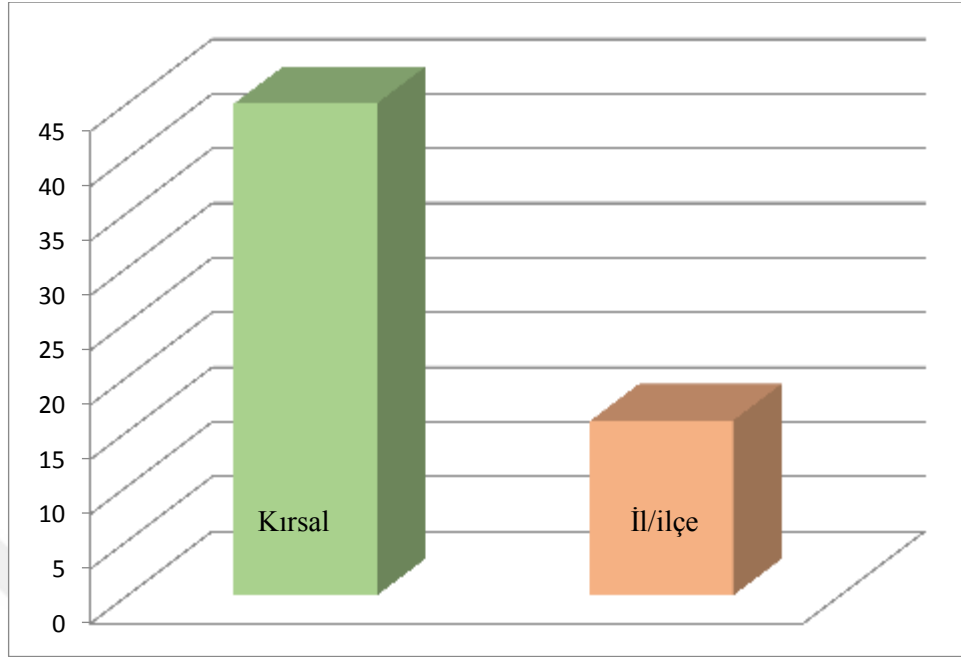
Erkeklerde ALS hastalığının daha erken yaşta başladığı dikkat çekiciydi.

Hastaların 37'si (%60,7) kırsal alan, 24'ü (% 39,3) ise il ya da ilçe merkezinde doğmuştur (Şekil 20).



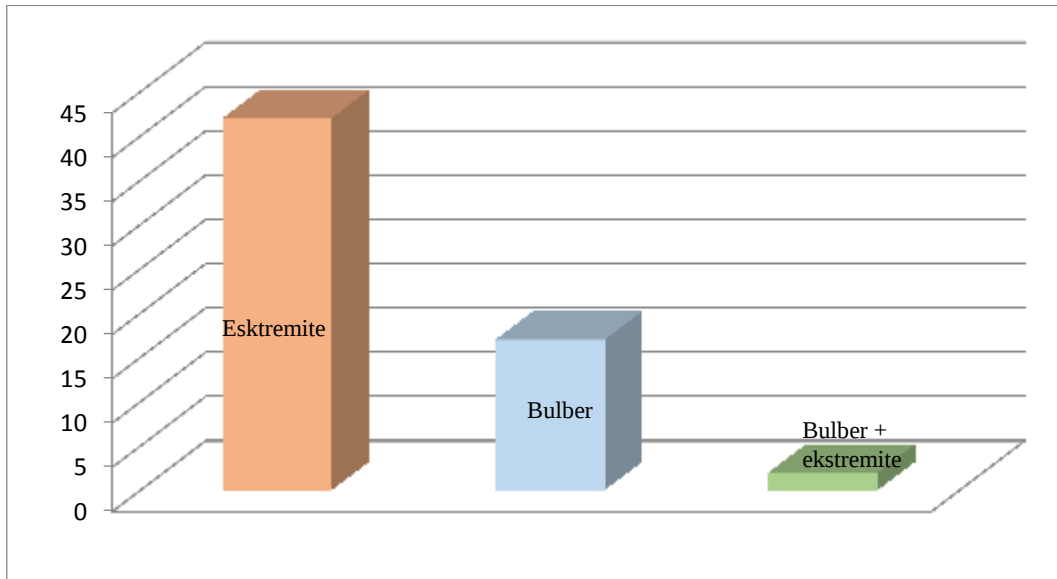
Şekil 20. Hastaların doğum yerine göre dağılımları

Hastaların 15'i (% 24,6) hayatlarının büyük kısmını kırsal alanda, 46'sı (% 75,4) ise il ve ilçe merkezinde geçirmiştir.



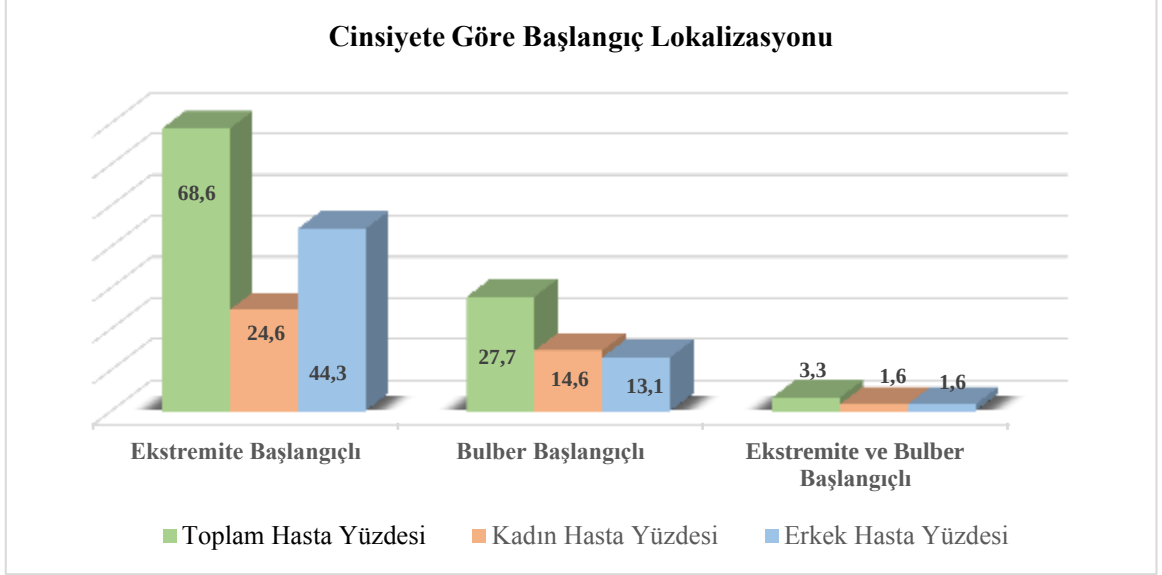
Şekil 21. Hastaların yaşadığı yere göre dağılımları

Hastalarda semptomlar vakaların 42'sinde (%68,9) ekstremitelerde güçsüzlük, 17'sinde (%27,9) bulber bulgular ile başlamış olup, 2 (%3,3) hasta bölge başlangıcını berililememiş her iki bölgeden birden başladığını ifade etmişlerdir (Şekil 22).



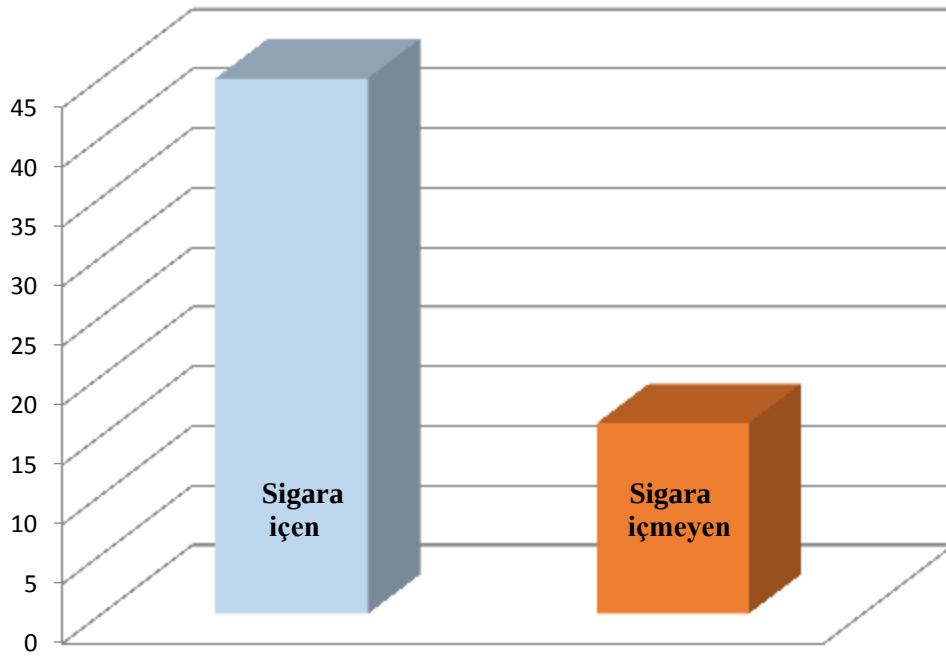
Şekil 22. Semptomların başladığı bölgelere göre dağılımı

Semptomlar dikkate alındığında bulber başlangıçlı olanların 9 (% 52,9)'u kadın, 8(% 47,1)'i erkekti. Ekstremitte başlangıçlı olanların 15'i kadın, 27'si erkekti. Bulber + ekstremitte başlangıçlı olan 2 hastadan biri kadın, diğeri ise erkekti. Serimizde kadınlarda yakınmaların genellikle bulber başlangıçlı olması dikkat çekicidir.

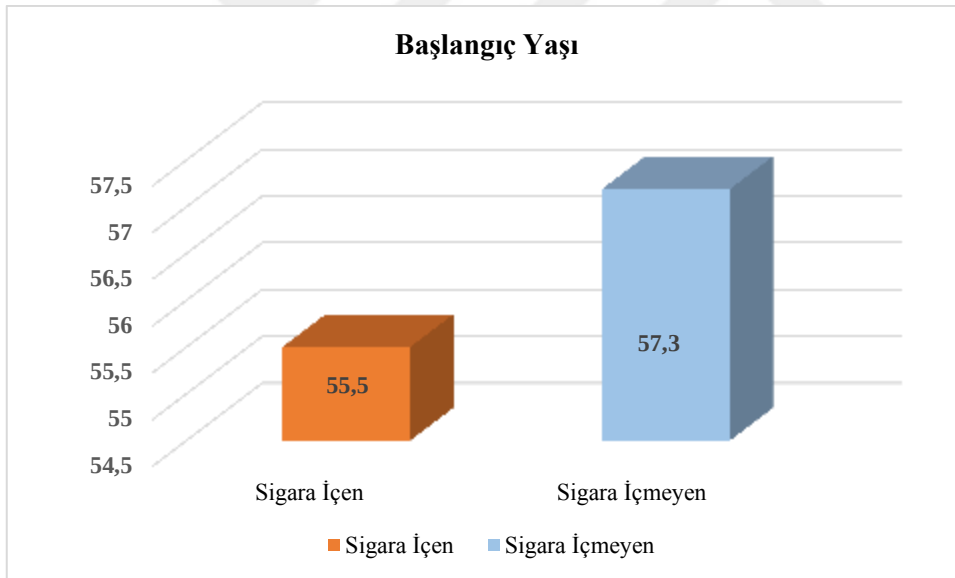


Şekil 23. Cinsiyete göre hastalık başlangıç lokalizasyonu

Hastaların 31 (% 50,8)'ı hayatları boyunca en az 5 yıl düzenli sigara içmiş, 30 (% 49,2)'u hiç sigara içmemiştir (Şekil 24). Sigara içenlerde hastalık ortalama 55,5 yaşında başlamışken, içmeyenlerde 57,19 yaşında başlamış. Bağımsız t testine göre anlamlı fark bulunamamıştır. ($p > 0,05$)

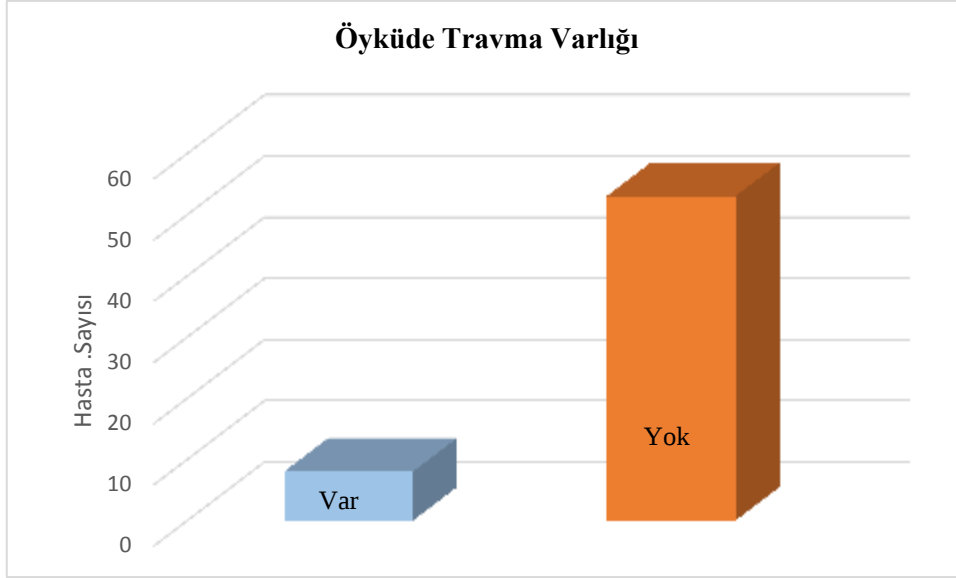


Şekil 24. Sigara içenlerin oranı



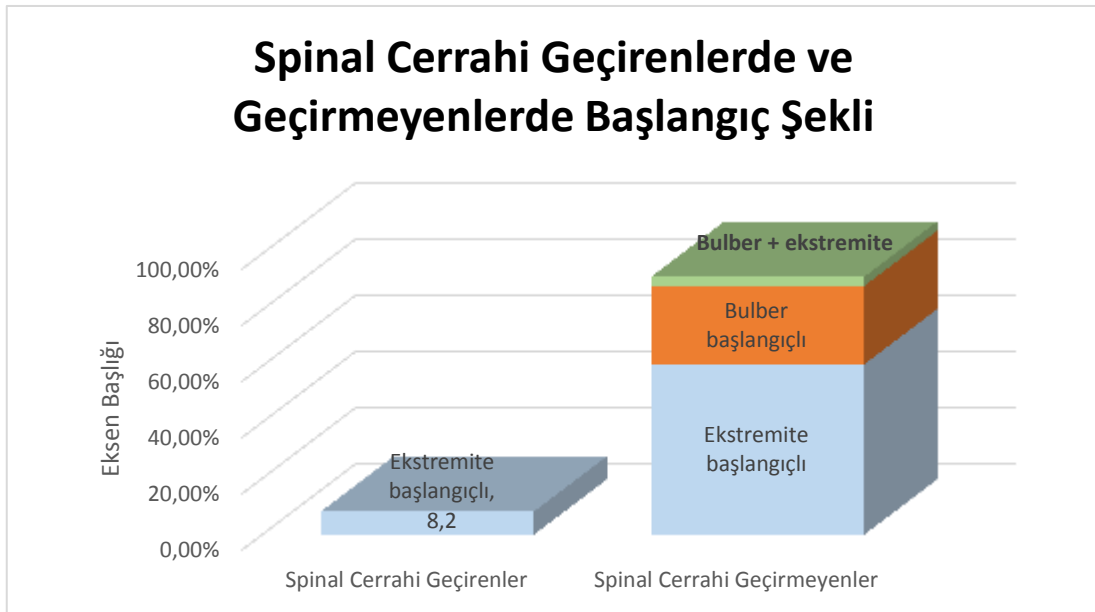
Şekil 25. Sigara içen ve içmeyenlerde başlangıç yaşı

Altmış bir hastanın altısında (%9,8) kafa travması, 6'sında (%9,8) spinal injury öyküsü mevcuttu (Şekil 25). Kafa veya spinal injuri mevcudiyetinin başlangıç yaşını etkilemediği görüldü ($p > 0,05$).



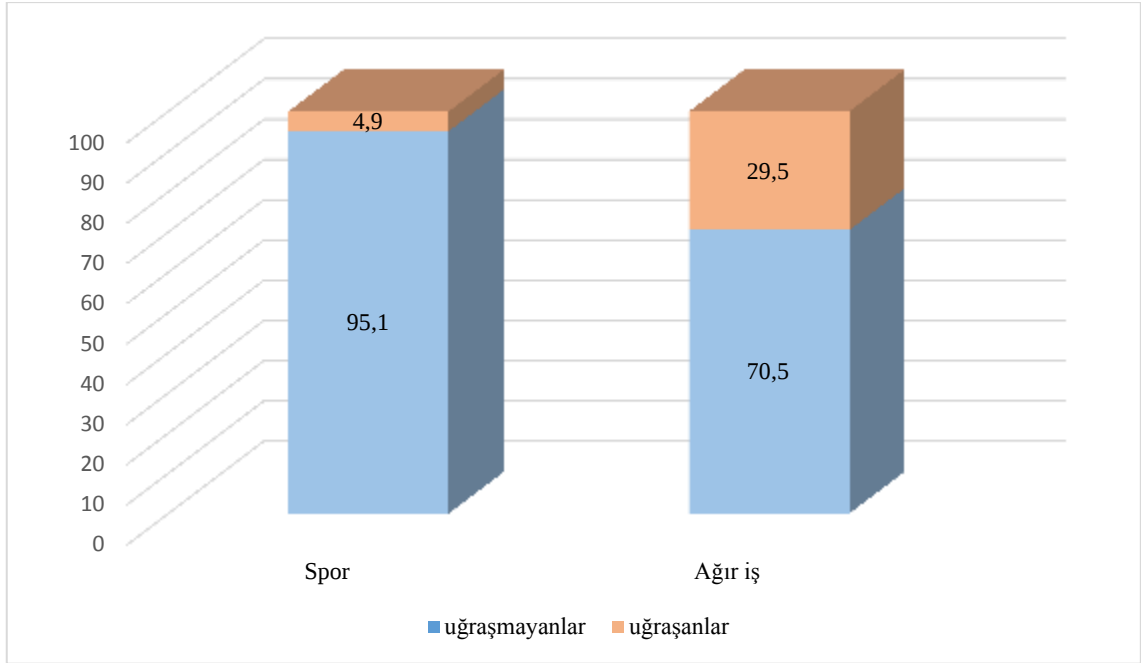
Şekil 26. Öyküde travma varlığı

Özgeçmişinde spinal cerrahi öyküsü olan 5 (%8,2) hastadan dördü servikal veya lomber diskopati, biri omurilikte tümör nedeniyle opere edilmiş ve radyoterapi almıştır. Spinal cerrahi geçiren hastaların tümünde hastalık ekstremiteler başlangıçlı idi (Şekil 27).



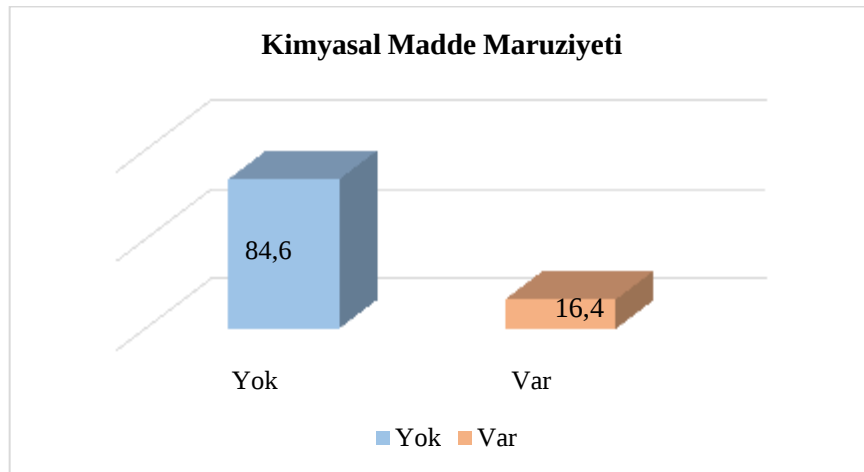
Şekil 27. Spinal cerrahi geçirenler ve geçirmeyenlerde başlangıç şekli

Hastaların yalnızca üçü (% 4,9) yaşam boyu düzenli spor yaparken yalnızca 18 (% 29,5) hasta hayatlarının belli bir döneminde fiziksel olarak ağır işte çalıştıklarını ifade etmişlerdir.



Şekil 28. Spor aktiviteleri ve ağır işle uğraşanların yüzdesi

Hastaların 10'unda (%16,4) kimyasal ve toksik madde maruziyeti saptanmıştır (Şekil 29). Bu maruziyetler insektisit maruziyeti olanlar, fabrikada kimyasal maddelerle çalışanlardır. Ayrıca kimyasal madde üreten fabrikanın yakınında oturanlar, mesleği kimyager olanlar da pozitif öykü olarak değerlendirilmiştir.

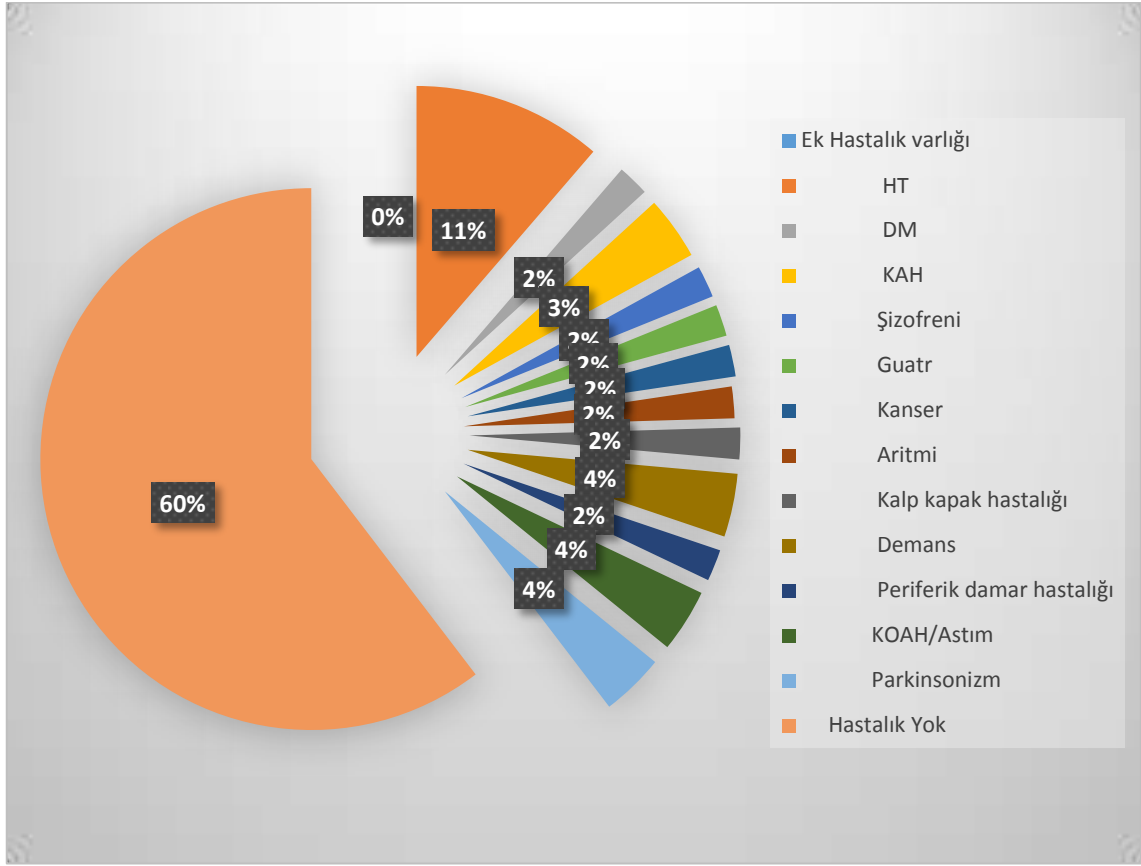


Şekil 29. Kimyasal ve toksik madde maruziyeti olanlar

Hasta grubunun 24'ünde (% 39,3) ek hastalıklar mevcuttu. Hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde bir hastada aritmi

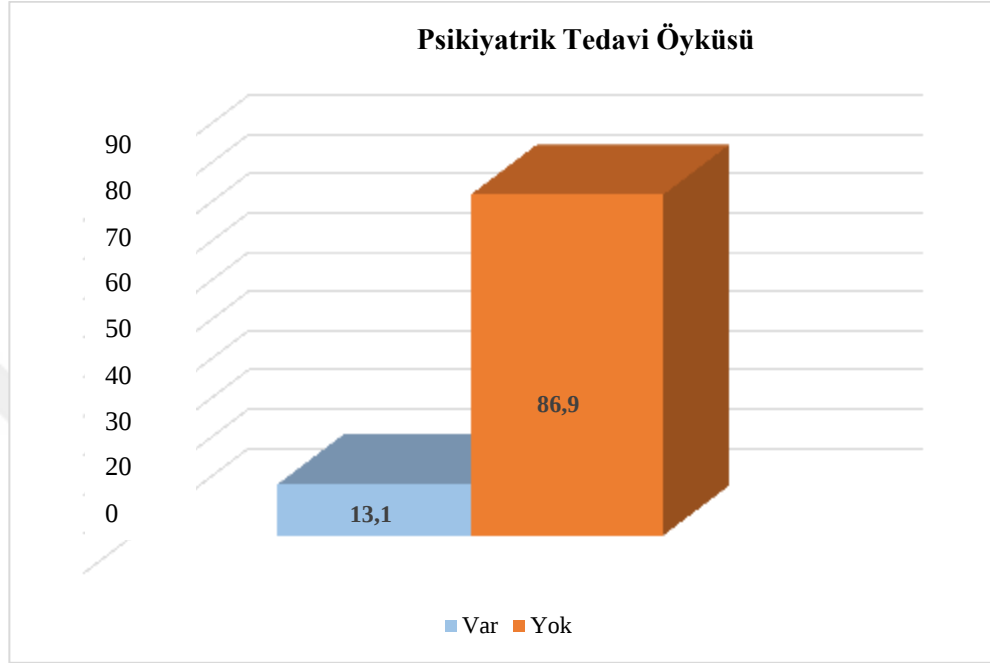
nedeniyle pacemaker takılı idi. Kardiyomiyopati nedeniyle antiaritmik sağaltım alıyordu. Bir hastada kalp kapak replasman öykü vardı ve antikoagölan (varfarin) kullanmakta idi.

Altı hastada hipertansiyon tanısı olup bunlardan biri beyaz önlük hipertansiyonu olarak değeriendirildi. Beş hasta antihipertansif tedavi almakta idi. Ayrıca bir hastada diyabetes mellitus, iki hastada koroner arter hastalığı, bir hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bir hastada astım, bir hastada da periferik damar hastalığı vardı.



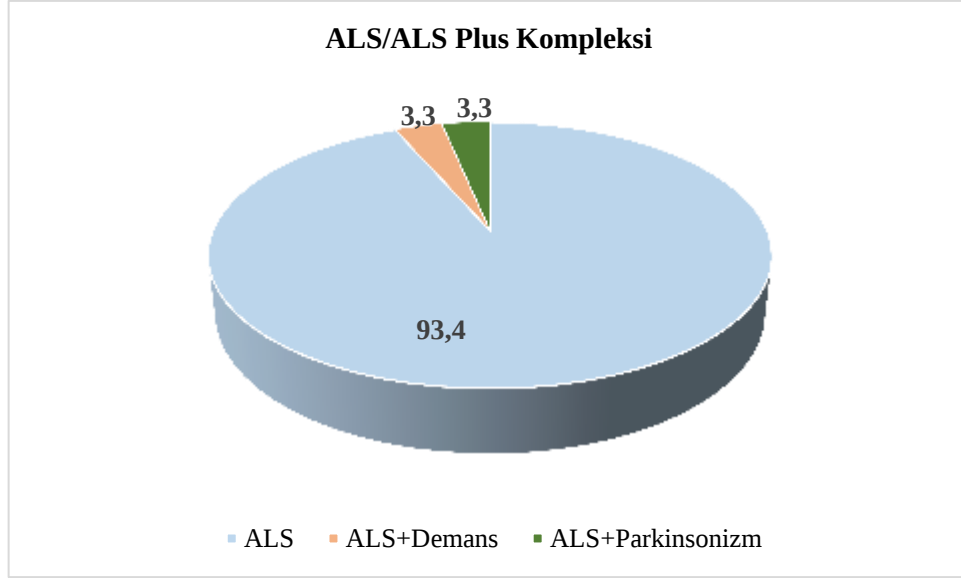
Şekil 30. Ek hastalık varlığı

Hastalar ruhsal durum açısından irdelendiğinde; semptomları başlamadan önce sadece sekiz (% 13,1) hastanın değişik ruhsal şikayetler ile doktora başvurduğu ve antidepresan sağaltım kullandığı belirlendi (Şekil 31).



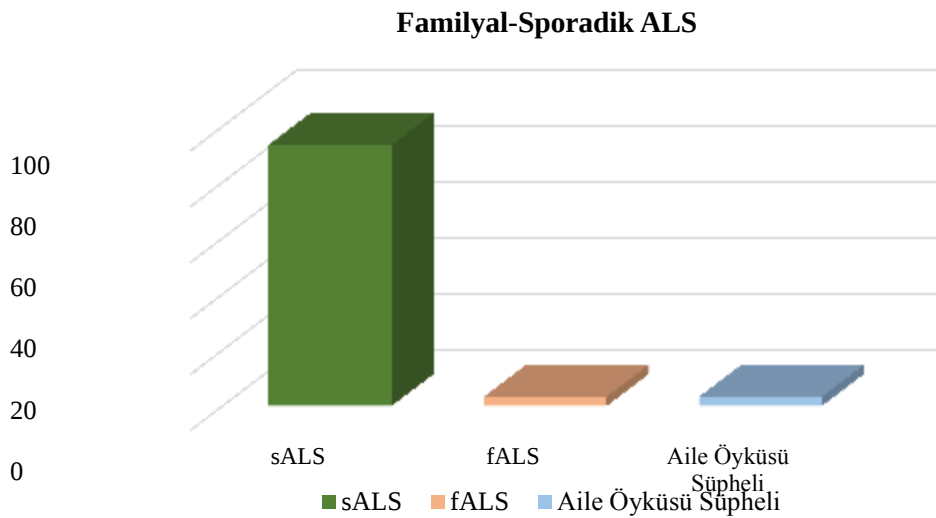
Şekil 31. Hastalık öncesi psikiyatrik tedavi görme yüzdesi

İki hastada kognitif etkilenme mevcut olup ilk hastaya yapılan minimental test 17/30, ikinci hastada 26/30 idi. İkinci hasta uygulanan diğer nöropsikolojik testler akabinde demans olarak tanındı. Bir hasta ise uzun yıllardan bu yana şizofreni tanısı ile takipli idi. Bu hastada yapılan moleküler çalışmada c9orf72 mutasyonu pozitif bulundu. Bu tablo hastadaki olası frontotemporal demansın yeti yıkımı olarak değerlendirildiği ve şizofreni olarak tanındığını düşündürdü. Ancak hastanın kliniğimize başvurusu sırasında anartriye yakın dizartrisi olması ve aile üyelerinden detaylı bilgi alınamaması nedeniyle tablo netleştirilemedi. İki hastada ise parkinsonyan bulgular saptandığı için bu olgular ALS+Parkinsonizm kompleksi olarak tanındı.



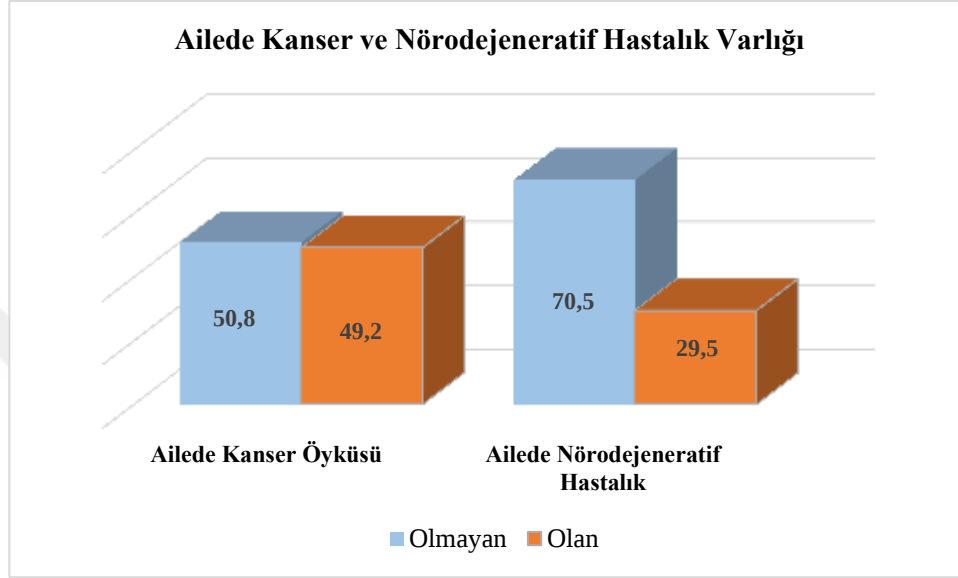
Şekil 32. ALS, ALS/Demans, ALS/Parkinsonizm kompleksi

Hastaların soy geçmişinde benzer hastalık öyküsü sorgulandı ve yalnızca iki index olgunun ailesinde benzer yakınmalara sahip birey(ler) olduğu belirlendi ve bu olgular fALS olarak kabul edildi. Ayrıca 2 index olgu ailede benzer kliniğe sahip bireylerin olduğunu fakat bu hastaların net tanı alamadıklarını ifade etti. Bu vakalar net tanı alamamış olsalar da progresif mortal güçsüzlüğe sahip olmaları nedeniyle nörolojik tablonun olası fALS olabileceğini düşündürdü.



Şekil 33. Familial/Sporadik ALS

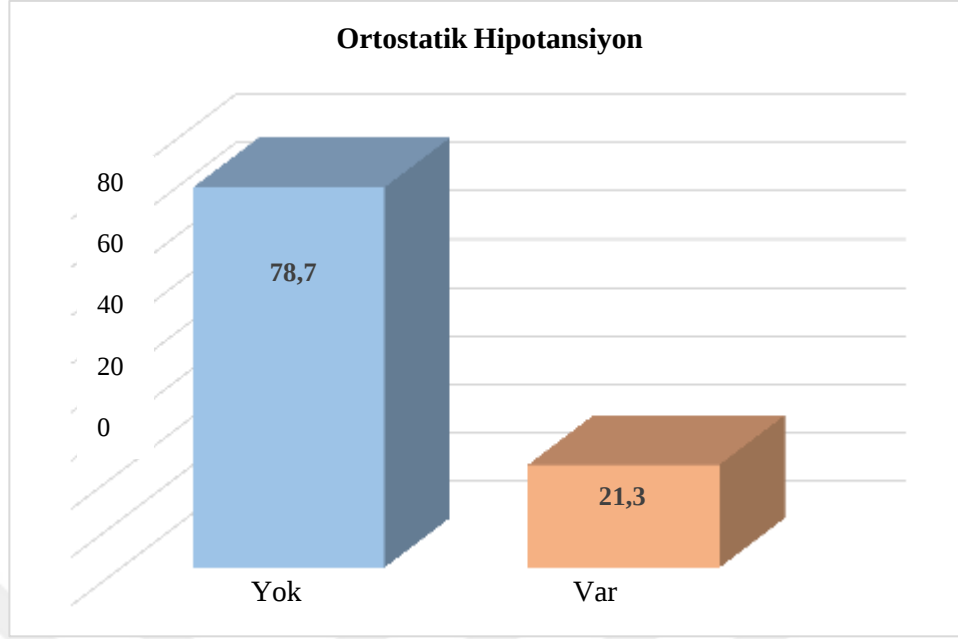
Hastalarının 30'unda (% 49,2) birinci, ikinci ve üçüncü derece akrabalarda malignite yanı sıra 18'inde (% 29,5) Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans, multipl skleroz, Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalık öyküsü vardı.



Şekil 34. Ailede Kanser ve Nörodejeneratif Hastalık Varlığı

Her bir hastaya ayrıntılı fizik muayane akabinde ALSFRS ölçeği uygulandı. Ölçek ortalama puanı 30,9 idi. (CAA 3-46)

Bütün hastalara kardiyak otonomik etkilenmenin varlığı açısından ekokardiyografi yapıldı. 24 saatlik holter monitorizasyonunun yanı sıra ortostatik hipotansiyon varlığı sorgulandı. Kesin ALS tanılı olguların ilk muayene akabinde yatar, oturur ve ayakta pozisyonda üçer dakika aryla kan basıncı ölçümleri yapıldı. Hastaların 13'ünde (%21,3) ortostatik hipotansiyon saptandı.



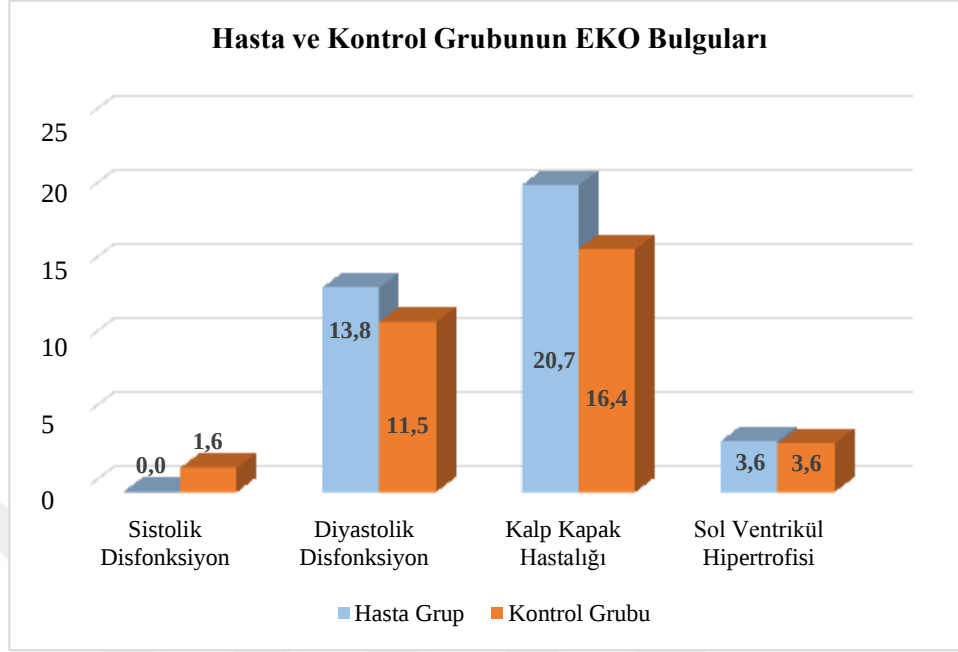
Şekil 35. Ortostatik Hipotansiyon varlığı

Ekokardiyografi; bir (%1,63) hastada sistolik disfonksiyon gözlenirken kontrol grubunda inceleme her bireyde normal olarak değerlendirildi ($p = 0,678$). Sistolik disfonksiyon görülen hastada semptomlar spinal başlangıçlı idi. ($p = 0,686$) Hasta grubunda 7 (% 11,5), sağlıklı kontrol grubunda ise 4 (% 13,8) bireyde diyastolik disfonksiyon saptandı ($p = 0,741$). Yedi hastanın 3'ünde spinal 4'ünde ise bulber başlangıç söz konusu idi ($p = 0,19$).

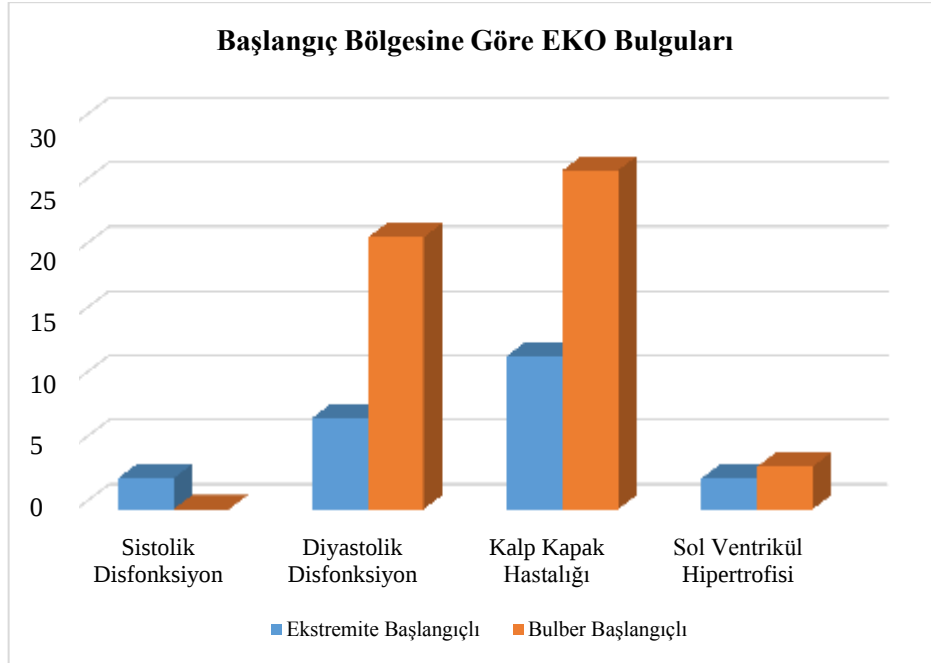
Hastaların 10 (% 16,4)'unda aort, mitral, triküspit kapak yetmezliği hafif ya da orta düzeyde vardı. Sağlıklı kontrol grubunun ise 6 (% 20,7)'sında yine kalp kapak yetmezliği hafif veya orta düzeyde vardı. ($p = 0,618$) Kapak yetmezliği olan hasta grubunda klinik bulgular spinal (% 50) ve bulber (% 50) başlangıçlı idi ($p = 0,26$).

Hastaların 2'si (% 3,3) sağlıklı kontrol grubunda ise bir bireyde (% 3,4)'inde sol ventrikül hipertrofisi saptandı ($p = 1$). Sol ventrikül hipertrofisi olan hasta grubunda başlangıç bölgesi açısından farklılık gözülmedi ($p = 0,34$).

EKO parametreleri bulber ve ekstremiteler tutulumu olanlarda ayrı ayrı ki kare testi ile karşılaştırıldı ancak hiçbirinde anlamlı fark saptanmadı.

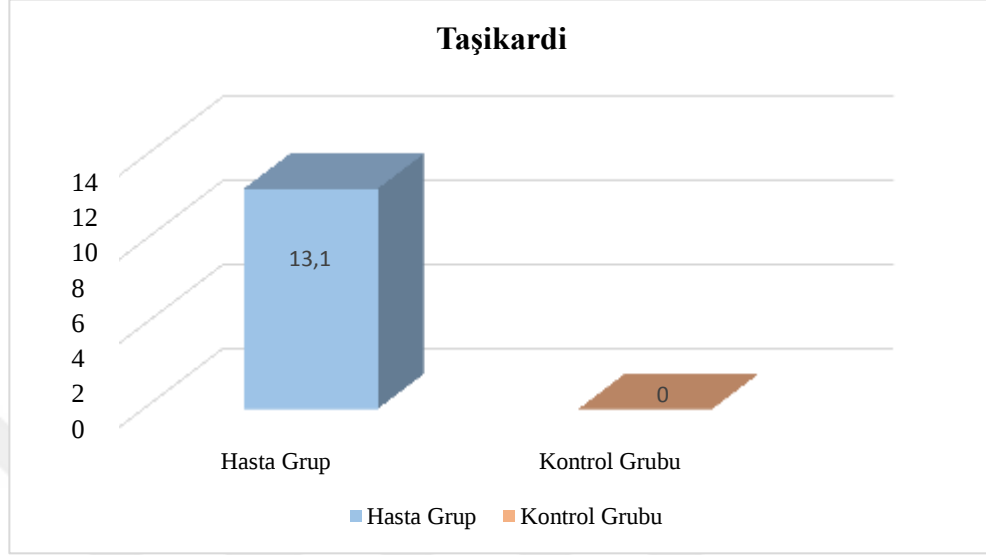


Şekil 36. Hasta ve Kontrol grubu EKO parametreleri



Şekil 37. Hastalarda başlangıç yerine göre EKO parametreleri

Yirmi dört saatlik Holter EKG incelemesinde hastaların 8'inde (%13,1) sinus taşikardisi izlenmiştir, kontrol grubunda ise taşikardi görülmemiştir.



Şekil 38. Hasta ve kontrol grubunda taşikardi

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda zaman alanı parametreleri (SDNN, SDNN indeks, NN50, SDANN, rMSSD) arasında anlamlı fark bulunmadı. Sadece SDNN indeksi açısından iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0,018$)

Tablo 16. Kalp Hızı Değişkenliği Zaman Alanı Değerlendirme Parametrelerinin Hastalar ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

	Yaş	ALSFDS	SDNN_ms ($\pm$ SD)	SDNN İNDEKSİ ($\pm$ SD)	SDANN_ms ($\pm$ SD)	rMSSD_ms ($\pm$ SD)	PNN50-YÜZDE ($\pm$ SD)
Kontrol	54,14	-	131,93 ($\pm$ 28,9)	53,97 ($\pm$ 10,88)	134,24 ($\pm$ 42,84)	26,79 ($\pm$ 7,88)	6,48 ($\pm$ 4,91)
Hasta	59,8	30,93	119,82 ($\pm$ 85,76)	45,3 ($\pm$ 24,02)	113,30 ($\pm$ 69,23)	24,59 ($\pm$ 16,87)	5,92 ($\pm$ 9,91)

SDNN: 24 saat içindeki tüm normal sinüs aralıklarının standart sapması SDANN. 24 saatlik kayıt boyunca her 5 dakikalık segmentlerde normal sinüs R R aralıklarının ortalamasının standart sapması rMSSD: Normal sinüs R R aralıklarında ardışık değişimlerinin ortalama kare kökü PNN50: R R aralıklarının toplam sayısının 50'ye oranı

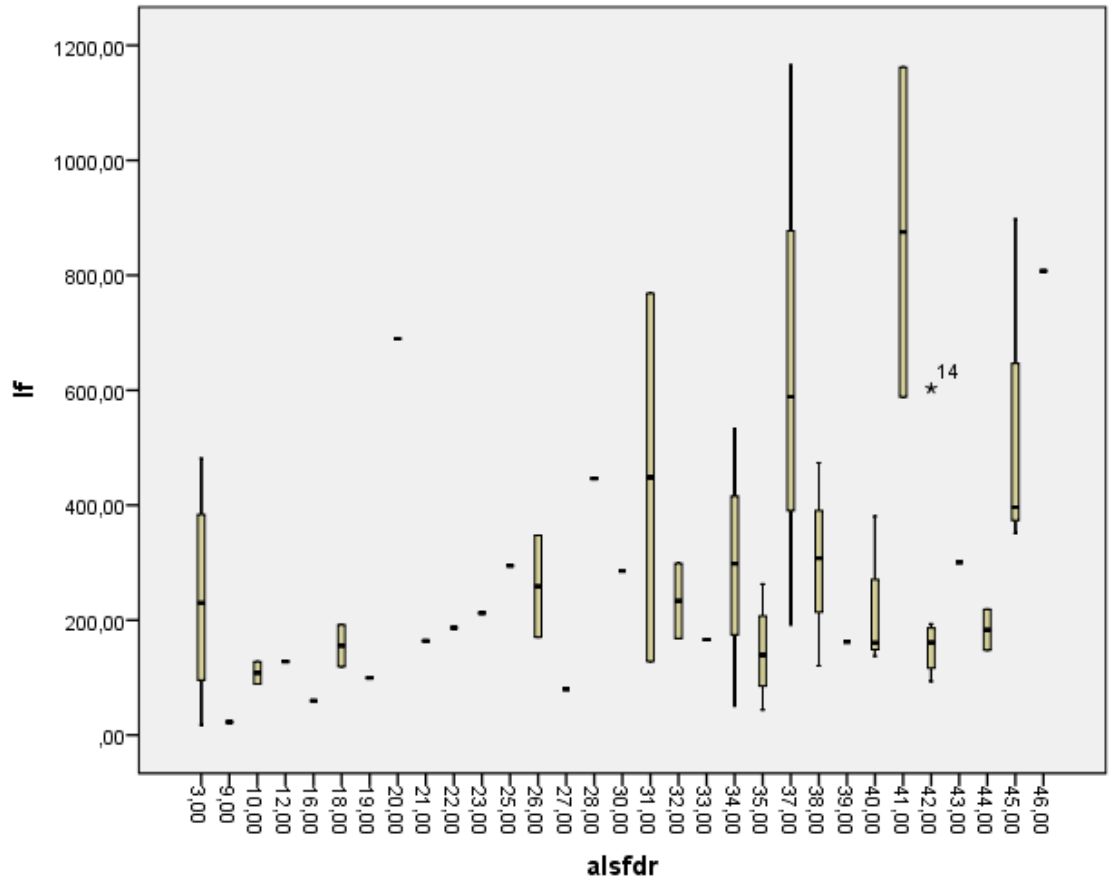
Hasta ve kontrol grubu arasında frekans alanı parametrelerinden HF açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Frekans alan parametrelerinden LF, VLF'de iki grup arasında anlamlı fark mevcuttu. Her iki parametre de hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p < 0,01$).

Tablo 17. Kalp Hızı Değişkenliği Frekans Alanı Analiz Parametreleri Hasta ve Kontrol grubunda Karşılaştırılması

	Yaş	ALSFDS	HF ($\pm$ SD)	LF ($\pm$ SD)	VLF ($\pm$ SD)	LF/HF ($\pm$ SD)
Kontrol	54,14	-	182,72 ($\pm$ 120,12)	527,64 ($\pm$ 231,90)	1044,73 ($\pm$ 391,48)	3,78 ($\pm$ 2,21)
Hasta	59,8	30,93	527,64 ($\pm$ 345,85)	292,67 ($\pm$ 257,39)	693,19 ($\pm$ 411,67)	4,00 ($\pm$ 3,19)

HF: Yüksek Frekans LF: Düşük Frekans VLF: Çok düşük frekans

ALSFDS ile kalp hızı değişkenleri arasında korelasyon varlığı incelendi. Sadece ALSFDS ile LF arasında Pearson korelasyon testine göre pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,272$). Bu ilişkinin de zayıf olduğu sonucuna varıldı.



Şekil 39. LF ve ALSFDS korelasyonu

5. TARTIŞMA

Farklı etnik kökenleri, farklı yaş gruplarını ve her iki cinsiyeti etkileyebilen ve azımsanmayacak sıklıkta görülen, ciddi fonksiyonel özürlülüğe yol açan, hatta mortalitesi oldukça yüksek olan ALS son yıllarda gerek nöromusküler hastalıklarla ilgilenen nörologların, gerek genetikle uğraşan bilim adamlarının, gerekse farmakologların yakından ilgilendiği bir araştırma alanı haline gelmiştir. Genelde orta-ileri yaş hastalığı olarak bilinse de juvenil ALS olguları da bildirilmiştir. Marin ve ark.'nın yaptığı meta analizde 30 yaş altında oldukça nadir görüldüğü, genellikle 50-60 yaş arasında başladığı, 65-75 yaşa kadar sık görüldüğü ancak 75 yaş üstünde oldukça nadir görüldüğünü belirtmişlerdir.¹⁰⁵ Huang ve ark.'nın 6565 hastadan oluşan çalışmalarında hastalık başlangıç yaş ortalaması 56,22, E: K oranını ise 1,58:1 bulunmuştur.¹⁰⁶ Wei ve ark. Çin'de yaptıkları 1131 hastayı dahil ettikleri çalışmada E:K oranı 1,45:1 bulmuş, %20,6'sının ise bulber başlangıçlı olduğunu bildirmiştir.¹⁰⁷ Çalışmamıza katılan hastaların hastalık başlangıç yaş ortalaması 56,6, erkeklerde 54,1, kadınlarda ise 60,1 idi. Sadece 1 vakada hastalık 75 yaş üstünde başlamıştı. E:K oranı ise diğer birçok çalışmaya benzer şekilde 1,4:1 idi.

ALS'nin etiyolojisi net olarak aydınlatılamasa da genetik ve çevresel birçok etkenden kaynaklandığı bilinmektedir. Hastalığın yaklaşık % 10-20'sinin fALS olduğu bildirilmiştir. Çalışma sayısı arttıkça bu sayının giderek yükseldiği görülmüştür. Gordon (2013), ALS olgularının % 5-10'unun fALS olguları olduğunu bildirmiştir.¹⁰⁸ Çalışmamızda ise 2'si şüpheli, 2'si kesin olmak üzere 4 (% 6, 56) fALS olgusu vardı. Bu oran son yıllardaki çalışmalarla kıyaslandığında diğer çalışmalardan düşük bulunmuştur. Akraba evliliğinin sık görüldüğü toplumumuzda bu verinin düşük çıkmasında sosyokültürel seviyenin batı toplumlarına göre düşük olması, hastalığı kabullenmeme, hastalığın varlığını toplumdan saklama gibi nedenler yer alıyor olabilir.

Hastalık toplumun her kesimini etkilemektedir. Çin'de yapılan çalışmada şehir merkezinden uzak yerlerden gelen hastalarda başvuru yaşının şehir merkezinde yaşayanlardan daha ileri olduğu bulunmuştur. Wei ve ark., çalışmasında da kırsaldan gelenler kırsal nüfusa oranlayarak hesaplandığında şehir merkezinde yaşayanlardan daha siktir.¹¹⁷ Çalışmamızda hastaların % 60,7'si kırsal alanda doğmuştu. Biz bu çalışmada toplam kırsal nüfus ve il/ilçe merkezindeki toplam nüfus arasındaki farkı hesaplayamadık. Bu fark ülkenin o dönemde en büyük gelir kaynağının tarım ve

hayvancılık olması nedeniyle sosyoekonomik durumla ilişkili olabilir. Değişen ve gelişen bir toplum olarak son elli yılda sosyoekonomik dengelerin değişmesi nedeniyle ise hastaların % 75,4'ü hayatını il/ilçe merkezinde geçirmiştir. Bir başka nedense ALS semptomları olan ancak kırsal kesimden sağlık merkezine ulaşmanın zor olması nedeniyle tanı alamamış olan bir grup hastanın olma ihtimalinin olmasıdır.

Hastalar sıklıkla ilk şikayet olarak ekstremitelerde güçsüzlüğü, bulber kaslarda tutulum ya da ekstremitelerde ve bulber kasların birlikte tutulumu ile doktora başvurur. Wei ve ark., yaptığı çalışmada bulber başlangıç %20,4 hastada görülmüş ve semptomları 45 yaş sonrası başlayan hastalarda genç başlangıçlılara göre anlamlı olarak daha sık görülmüştür ($p = 0,001$).¹⁰⁷ Spinal başlangıcın, erken yaşta başlayanlarda ve erkek hastalarda daha baskın olduğu gösterilmiştir. Çalışmaya dahil olan hastalarımızın başlangıç semptomları ise % 67,65'inde ekstremitelerde, % 27,86'sında bulber, % 3,27'sinde bulber ve ekstremitelerde tutulumu şeklindeydi. Bulber başlangıçlı 17 hastanın 9 (% 52,9)'u kadındı. Ekstremitelerde başlangıçlılarda ise E:K oranı 1,8:1 idi.

McCluskey ve ark. ALS tanılı 550 hastanın 75 (% 13,6)'inde oküler motilite, serebellar, ekstrapiramidal ve otonom fonksiyon bozukluğu saptamışlar ve ALS-plus sendromu olarak adlandırmışlar. ALS-plus sendromlarının neredeyse yarısının bulber başlangıçlı olduğunu belirtmişler.¹⁰⁹ Oh ve ark. Kore'de yaptığı çalışmada 166 ALS tanılı hastanın % 42,2'sinde kognitif ve davranış değişikliği, % 4,8 hastada FTLD, % 0,6 hastada Alzheimer tipi demans tanısı koymuştur.¹¹⁰ Bizim çalışmamızda ise ALS/Demans kompleksi 2 (% 3,27) hastada görülmüştür. ALS/Parkinsonizm kompleksi de 2 (% 3,27) hastada görülmüştür.

ALS ve diğer nörodejeneratif hastalıklar arasında ortak bir etiyopatogenez olduğu görülmüştür. İsveç'te yapılan çalışmada ALS olmayan bireylerin akrabaları ile karşılaştırıldığında, ALS'li hastaların anne, kardeş ve çocuklarının hem indeks tarihinden önce hem de sonra nörodejeneratif hastalık riski daha yüksek bulunmuş ancak bu ilişki sadece kardeşler için istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir.¹¹¹ Aynı zamanda ALS'li hastaların çocuklarının, indeks tarihinden önce ve sonra, psikiyatrik bozukluk riskinin de kontrol grubundaki çocuklarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹¹¹ Hastaların pedigrileri çizildiğinde aile öyküsünde % 29,5'unda başta demans olmak üzere Parkinson Hastalığı, Multiple skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklar saptandı. Daha fazla dikkatimizi çeken ise hastaların %

49,8'inde aile öyküsünde kanser tanısı olmasıydı. Bu da ortak bir genetik yapıdan kaynaklandığını düşündürmektedir.

Wei ve ark., örneklem grubunu hastalık başlangıç yaşının 45'ten küçük ve büyük olması şeklinde iki gruba ayırmış ve erken başlangıçlılarda sigara içme oranının geç başlangıçlılara göre anlamlı olarak yüksek ya da düşük olmadığını bulmuştur ($p = 0,35$).¹⁰⁷ Birçok hastalıkta araştırıldığı gibi sigara ile ilişkisini incelediğimizde hastalığın başlangıç yaşını anlamlı düzeyde değiştirmedeği çalışmamızda görülmüştür.

ALS risk faktörleri arasında yer alan faktörlerden biri de kafa travmasıdır. Kafa travmalarının kan beyin bariyerini bozduğu, glutamat eksitotoksitesini indüklediği, mitokondriyal disfonksiyon ve nöroinflamasyon ile ilişkili olduğu ve endoplazmik retikulum stresine neden olarak hastalığa yol açtığı düşünülmektedir.¹¹² Hastalarımızın öyküleri göz önüne alındığında 2 hastada kafa travması, 4 hastada hem kafa hem spinal injury yaşamış olup, dördünde multiple travma nedeniyle hem kafa travması hem de spinal injury mevcuttu. Aynı zamanda hastaların dördü spinal herni, biri spinal tümör nedeniyle opere olmuştu. Bu hastalarda yakınmalar spinal semptomlarla başlamıştı. Hastalar tanı almadan önce spinal herni nedeniyle opere olmuşlardı. Hastaların yakınmalarının spinal herniye bağlanıp mı opere edildikleri yoksa geçirdikleri spinal cerrahinin mi ALS'yi tetiklediği ya da co-insidental bir durum mu olduğu açıklanamadı.

Amerikan beyzbol oyuncusu Lou Gehring, Leeds United ve İngiltere Futbol Federasyonu menejerleri Don Revie ve Dieter Dengler ve Fenerbahçeli Sedat Balkanlı gibi birçok sporcunun bu hastalığa yakalanması fiziksel aktivite ile ilişkisi üzerinde durulmasına neden olmuştur. Birçok çalışma futbolun ALS riskini arttırdığını göstermiştir.¹¹³ Hastalarımızın sadece % 4,92'si sporla uğraşmış, % 29,5'u ise hayatının bir döneminde fiziksel olarak ağır işte çalışmıştı. Sporla uğraşanlardan biri profesyonel olarak fitness ile uğraşıyordu.

Literatürde II. dünya savaşında ve Körfez savaşında görevli askerlerde hastalığın daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Hastalarımızdan sadece biri askerdir.

Her ne kadar ALS'in otonom sinir sistemini etkilemediği düşünülse de, kompleks dejeneratif sürecin bir parçası olarak bu hastalıkta da otonomik sinir sisteminin etkilendiğini gösteren kanıtlar artmaktadır. Ezequiel ve ark.'nın yaptığı çalışmada 132 ALS hastasının 38 (% 29)'inde otonomik bulgular tespit edilmiştir. Bu bulgular arasında sıklık sırasına göre idrar yetiştirememe, kabızlık yanı sıra erkek hastaların % 10'unda erektile disfonksiyon, % 7 hastada ise ortostatik hipotansiyon saptanmıştır.

Hastaların %75'inde Composite Autonomic Severity Score (Kompozit Otonom Şiddet Puanı) artmıştır ancak hiçbir hastada şiddetli jeneralize otonom yetmezlik görülmemiştir. Bu çalışmada hastaların % 50 (66/132)'sinde kardiyovagal anormallikler saptanmış olup en sık görülen anormallik %86'lık bir oranla derin nefes almak olmuştur. Hastaların %14((18/132)'ünde adrenerjik vazomotor bozukluk görülmüştür. Bu çalışmada ALS hastalarında otonomik bulguların sık ancak ılımlı olduğu ve üst motor nöron tutulumu ağırlıkta olanlarda otonomik tutulumun daha sık görüldüğü ortaya konmuştur.¹¹⁴

Beslenme alışkanlıklarında değişiklik, ambulasyonda azalma, psikiyatrik bozukluklar semptomları ağırlaştırsa da intermediolateral kolonda ve Onuf nükleusundaki değişikliklerin otonomik bulguları açıkladığı düşünülmektedir. Hareketsizlik, kas atrofisi terlemeyi etkilese de periferik sinir sistemindeki değişiklikler, epidermal sinir liflerinin yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir.¹¹⁴

Ortostatik hipotansiyon, gece kan basıncındaki dalgalanmalar veya düşmeler ve postüral baş dönmesi ALS hastalarında normal popülasyona oranla artmış bulunmuştur.¹¹⁵ ALS hastalığında disotonomi insidansı ile ilgili literatürdeki veriler farklıdır ve sempatik ve parasempatik yolların tutulumuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Azalan kalp atış hızı değişkenliği, gastrointestinal sistemde değişiklikler parasempatik anormallikleri düşündürürken, diğer yazarlar karışık sempatik sinir sistemi aktivasyonu olduğunu düşünmektedir. Parkinson hastalığı da dahil olmak üzere diğer nörodejeneratif hastalıklarda da olduğu gibi, sempatik bozukluklar ALS'nin klinik seyrini etkileyebilir ve kardiyak aritmi riskini artırır ve ani ölüme bile neden olabilir. Bulber tutulumun otonomik sinir sistemini etkileyip etkilemediğini ortaya koymak için Giess ve ark. (2002) yaptıkları bulber tutulumu olan ve olmayan 30 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında tükürük bezi işlevi incelenmiştir. Çalışma sonunda otonomik innervasyonda etkilenme olduğu görülmüştür. ALS hastalarında kalp hızı değişkenliğinin düşük olabileceği bunda kalp hızının mutlak değerlerinin düşük olmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.¹¹⁵

Bir dizi çalışmada ALS'li hastaların sempatik sistem göreceli olarak daha fazla olmak üzere kardiyak parasempatik ve sempatik işlev bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Nispeten küçük hasta örnekleme üzerine yapılan çalışmalar, erken ALS'de subklinik parasempatik fonksiyon bozukluğu olduğunu ve kalp hızı değişkenliğini azalttığını tespit etmiştir. ALS'de otonomik kardiyak bozukluklar hastalarda, hipertansif kriz,

dolaşım bozuklukları ve ani ölümle sonuçlanabildiğinden hayatta kalımı ve yaşam kalitesini belirgin şekilde etkileyebilir. ALS hastalarında otonomik disfonksiyonun daha iyi anlaşılması kardiyovasküler komplikasyonları önleyebilir. Ewing'in kardiyovasküler refleks testleri, parasempatik disfonksiyonun sempatik etkilenmeden daha ön planda olduğunu göstermiştir. Pavlovic ve ark. 24 saatlik holter EKG'de, özellikle de SDNN, rMSSD ve pNN50'yi de içeren tüm zaman alan parametreleri, ALS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşük bulmuşlardır. Hasta grupta daha düşük saptanan rMSSD ve pNN50 değerlerinin de bozulmuş barorefleks fonksiyonunun sonuçları olduğunu belirtmişler. Kalp değişkenliğinin kısa süreli spektral analizi, mutlak değerlerde hem düşük hem de yüksek frekanslı alanların (LF ve HF) azaltılmış spektral gücünü göstermiştir. Bu sonuç, otonom nöronların dejenerasyonu ile açıklanabilir.¹¹⁶

ALS hastalarında gözlenen başka çarpıcı bir bulgu, baroreseptör duyarlılığında belirgin bir azalma olmasıdır. Yeterli barorefleks fonksiyonu, kalp frekansının etkili parasempatik düzenlenmesi için gereklidir. Azalan barorefleks duyarlılığı, azalmış kalp hızı değişkenliğine kesinlikle katkıda bulunmaktadır. Nucleus ambiguus, nucleus dorsalis nucleus vagi ve nucleus tractus solitarius ve nucleus retikülaris gibi parasempatik beyin sapı çekirdeklerinde nöron kaybı kardiyovasküler otonomik kontrolün de bozulmasına neden olur. Deney hayvanlarında bu çekirdeklere zarar verildiğinde baroreseptör duyarlılığı azalmış, vagal sinirin kardiyak etkileri azalmıştır. Bozulmuş kardiyovasküler fonksiyon ve barorefleks duyarlılığı, medulla oblongata'daki lezyonla açıklanmıştır. Miyokard enfarktüsü kalp hızı değişkenliği düşük olan hastalarda kötü sonuçlandığı da bilinmektedir.¹¹⁶

Asai ve ark.'nın takip ettikleri 12 ALS hastasının ikisinde ani kardiyak arrest gelişmiştir. Bu hastalardan birinin patolojik spesmeninde üst torakal kordonun intermediolateral nükleusundaki nöronlarında Nissl cisimciğinin kaybı nedeniyle şiddetli dejenerasyon olduğu görülmüştür. Bu bulgu ALS'li hastalarda ani kardiyak arreste daha fazla dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca tüm hastalarda hastalığın son aşamasında maxQTc aralığı ve QTc dağılımının arttığı bulunmuştur.¹¹⁷

ALS'deki EKG değişiklikleri psödoiskemik, psödo-miyokard enfarktüsü paterni olarak tanımlanmıştır. Kardiyak patoloji saptanmamıştır, ALS hastalarında solunum yetmezliğine sekonder olduğu düşünülen artmış troponin T düzeyi saptanmıştır. ALS'de sempatik nöronların katılımı, üst torasik omuriliğin intermediolateral çekirdeğinde

nöron dejenerasyonu ile noktürnal kan basıncında azalma ve kan basıncı ile kalp hızı arasındaki korelasyon kaybı gösterilmiştir. ALS hastalarında otonomik kardiyak kontroldeki bozukluklar, yaşam beklentisinde azalmaya yol açan, hipertansif krize, ani kardiyak ölüm ve kardiyovasküler kollapşa yatkınlığın yaşam kalitesini ve yaşam kalitesini etkileyebilir. Ek olarak, son çalışmalar, bu hastalarda esas olarak Na^+ ve K^+ kanalları olmak üzere nöronal iyon kanalı disfonksiyonu olduğu göstermiştir. Halen tedavide kullanılan tek ilaç olan riluzol de iyon kanalı üzerinde etki ederek nörokoruyucu etki göstermektedir. ALS hastalarında EKG değişikliklerinin iyon kanalı disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği de iddia edilebilir.¹¹⁸

Çalışmamızda ALS tanılı hastalarda kardiyak otonomik etkilenmenin varlığını göstermek adına EKG, EKO kardiyografi ve 24 saatlik holter monitorizasyon yanı sıra ortostatik hipotansiyon varlığını için kan basınçları ölçülmüştür. Bu incelemelerde hastaların %21,3'ünde ortostatik hipotansiyon saptanmıştır.

EKO kardiyografi; bir (%1,63) hastada sistolik disfonksiyon gözlenirken 7 (%11,5) hastada diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Ayrıca 10 (%16,4) hastada aort, mitral ve triküspit yetmezliği varlığı ortaya konmuştur ki bu durum hastaların ALS tanısı öncesi saptanmış bir durum değildir. Hastaların 2'si (% 3,3) sağlıklı kontrol grubunda ise bir bireyde (% 3,4)'inde sol ventrikül hipertrofisi saptanmıştır. Yirmi dört saatlik Holter EKG incelemesinde hastaların 8'inde (%13,1) sinus taşikardisi izlenirken kontrol grubunda taşikardi görülmemiştir. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda zaman alanı parametreleri SDNN, NN50, SDANN, RMssd; frekans alanı parametreleri ve frekans alanı parametrelerinden HF arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. SDNN indeksinde iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p = 0,018$). Frekans alanı parametrelerinden LF, VLF ise hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. ALS'nin başlangıç yaş ortalaması 56,6, kadın hastalarda 60,1 erkek hastalarda 54,1; E:K oranı ise 1,4:1 bulunmuştur.
2. Ekstremitte başlangıcı bulber başlangıca göre daha sık görülmüştür. Hastaların % 68,9'u ekstremitte tutulumu, % 27,9'u bulber tutulum, % 3,3'ü ise bulber +ekstremitte tutulumuyla başlamıştır.
3. Bulber tutulum kadınlarda (% 52,9) ile erkeklere göre daha sık görülmüştür.
4. Hastaların % 60,7'si kırsalda doğmuşken, % 24,6'sı kırsalda hayatlarını devam ettirmiş, %75,4 ise il/ilçe merkezinde yaşamını sürdürmüştür.
5. Hastaların % 29,5'unun ailesinde nörodejeneratif hastalık, % 49,2'sinin ailesinde malignite öyküsü olduğu tespit edilmiştir.
6. Hasta ve kontrol grubu arasında sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon, kalp kapak yetmezliği ve sol ventrikül hipertrofisi açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
7. Holter EKG'de kalp hızı değişkenliği zaman alanı parametrelerinden SDNN_indeks ve frekans parametrelerinden LF ve VLF arasında anlamlı fark görülmüştür. ALSFDS ve LF arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.
8. Daha önceki yıllarda pür motor sistem etilenmesine bağlı dejeneratif bir hastalık olarak bilinen ALS'de hastaları takip eden hekimler olarak takip sürecinde karşılaştığımız klinik semptomlar, komplikasyonlar eşlikçi hastalıklar bizi saptadığımız tablo ile ilgili araştırma yapmaya yönlendirmiştir. Bu çalışma takip periyodunda bu hastalarda gördüğümüz taşikardi tablosundan hareketle kurgulanmış ve kardiyak otonomik etkilenmenin varlığına yöneltmiştir. Her ne kadar literatürde yukarıda yer alan ALS ile ilgili otonomik etkilenme lehine bilgiler yer alsa da bunların çoğu son yıllarda yapılan bir elin parmaklarını geçmeyecek sayıda çalışmalardır ve bu konuda yapılması gereken daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **Riancho J, Gonzalo I, Ruiz-Soto M, Berciano J.** Why do motor neurons degenerate? Actualisation in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurología* **2017**.
2. **Katz JS, Dimachkie MM, Barohn RJ.** Amyotrophic lateral sclerosis: A historical perspective. *Neurologic clinics* **2015**; 33(4):727-734.
3. **Veltema AN.** The case of the saltimbanque prosper lecomte: A contribution to the study of the history of progressive muscular atrophy (aran-duchenne) and amyotrophic lateral sclerosis (charcot). *Clinical neurology and neurosurgery* **1975**; 78.3:204-209.
4. **Meininger V.** ALS, what new 144 years after Charcot?. *Archives italiennes de biologie* **2011**; 149.1:29-37.
5. **Uluç K, İşak B, Tanrıdağ T, Us Ö.** ALS Patofizyolojisi: Neyi, Ne Kadar Biliyoruz?. *Marmara Medical Journal* **2008**; 21.1: 102-111.
6. **This day in history, Gehring and streaks**
Erişim: (<https://www.history.com/this-day-in-history/gehrig-ends-streak.html>)
Erişim tarihi: 06. 03.2018
7. **Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F.** Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical epidemiology* **2015**; 7: 181.
8. **Joardar A, Manzo E, Zarnescu DC.** Metabolic Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Challenges and Opportunities. *Current genetic medicine reports* **2017**; 5.2: 108-114.
9. **Johnston CA, Stanton BR, Turner MR, Gray R, Blunt AHM, Butt D, Al-Chalabi A.** Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting. *Journal of neurology* **2006**; 253.12: 1642-1643.
10. **Mehta P, Kaye W, Raymond J, Wu R, Larson T, Punjani R, Horton K.** Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis—United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report* **2018**; 67.7:216.
11. **Lillo P, Savage S, Mioshi E, Kiernan MC, Hodges JR.** Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a behavioural and cognitive continuum. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* **2012**; 13.1: 102-109.
12. **Ilieva H, Maragakis NJ.** Motoneuron Disease: Basic Science Adv Neurobiology.
13. **Weisskopf MG, Cudkowicz ME, Johnson N.** Military service and amyotrophic lateral sclerosis in a population-based cohort. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* **2015**; 26.6:31.

14. **Armon C.** Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology* **2009**; 73.20:1693-1698.
15. **Dupuis L, Corcia P, Fergani A, De Aguilar JLG, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R, Meininger V.** Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* **2008**; 70.13:1004-1009.
16. **Sun Y, Lu CJ, Chen RC, Hou WH, Li CY.** Risk of amyotrophic lateral sclerosis in patients with diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Journal of epidemiology* **2015**; 25.6:445-451.
17. **Rooney JP, Visser AE, D'ovidio F, Vermeulen R, Beghi E, Chio A, Hardiman O.** A case-control study of hormonal exposures as etiologic factors for ALS in women Euro-MOTOR. *Neurology* **2017**; 89.12:1283-1290.
18. **Spencer P, Fry RC, Kisby GE.** Unraveling 50-year-old clues linking neurodegeneration and cancer to cycad toxins: are microRNAs common mediators?. *Frontiers in genetics* **2012**, 3:192.
19. **Worms PM.** The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *Journal of the neurological sciences* **2001**; 191.1:3-9.
20. **Harmon J.** Amyotrophic Lateral Sclerosis.
Erişim: <https://www.slideshare.net/Leafanking/als-presentation-46658781.html>
Erişim tarihi: 10.04.2017
21. **Conn PJ, Pin JP.** Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annual review of pharmacology and toxicology* **1997**; 37.1:205-237.
22. **Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW.** The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **1989**; 29.1:365-402.
23. **Tural Ü, Önder E.** Glutamaterjik Sistem, N-Metil-D-Aspartik Asit Reseptörleri ve Depresyon. *Klinik Psikiyatri, Ek* **2002**; 4:30-34.
24. **Shaw P, Williams R** Serum and cerebrospinal fluid biochemical markers of ALS *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders* **2000**; 1:61-67.
25. **Saberi S, Stauffer JE, Schulte DJ, Ravits J.** Neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis and its variants. *Neurologic clinics* **2015**; 33.4:855-876.

- 26. Watanabe S, Hayakawa T, Wakasugi K, Yamanaka K.** Cystatin C protects neuronal cells against mutant copper-zinc superoxide dismutase-mediated toxicity. *Cell death & disease* **2014**; 5.10: e1497.
- 27. Koç F.** Amiyotrofik Lateral Sklerozda Klinik Bulguların Dağılımı, Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana/Türkiye, 1999
- 28. Ikenaka K, Katsuno M, Kawai K, Ishigaki S, Tanaka F, Sobue G** Disruption of axonal transport in motor neuron diseases. *International journal of molecular sciences* **2012** ;13.1:1225-1238.
- 29. Li D, Usuki S, Quarles B, Rivner MH, Ariga T, Yu RK.** Anti-sulfoglucuronosyl paragloboside antibody: a potential serologic marker of amyotrophic lateral sclerosis. *ASN neuro* **2016**; 8.5:1759091416669619.
- 30. Kollwe K, Wurster U, Sinzenich T, Körner S, Dengler R, Mohammadi B, Petri S.** Anti-ganglioside antibodies in amyotrophic lateral sclerosis revisited. *PloS one* **2015**; 10.4:e0125339.
- 31. Koç F, Balal M, Demir T, Alparslan ZN, Sarica Y.** Amiyotrofik Lateral Skleroz Fonksiyonel Derecelendirme Skalası'nın Türkçe'ye Uyarlanması ve Güvenirlilik Çalışması/Adaptation to Turkish and Reliability Study of the Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R). *Nöro-Psikiyatri Arsivi* **2016**; 53.3:229.
- 32. Pocket R.** Genetics and ALS: Cause for Optimism. In: *Cerebrum: the Dana forum on brain science*. Dana Foundation **2017**.
- 33. Joardar A, Manzo E, Zarnescu DC.** Metabolic Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Challenges and Opportunities. *Current genetic medicine reports* **2017**; 5.2:108-114
- 34. Al-Chalabi A, Andersen PM, Chioza B, Shaw C, Sham PC, Robberecht W, Rouleau G.** Recessive amyotrophic lateral sclerosis families with the D90A SOD1 mutation share a common founder: evidence for a linked protective factor. *Human molecular genetics* **1998**; 7.13:2045-2050.
- 35. Alberca R, Castilla JM, Gil-Peralta A.** Hereditary amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the neurological sciences* **1981**; 50.2:201-206.
- 36. Alter M, Schaumann B.** Hereditary amyotrophic lateral sclerosis. *European neurology* **1976**; 14.4:250-265.
- 37. Andersen PM, Nilsson P, Ala-Hurula V, Keränen ML, Tarvainen I, Haltia T, Marklund SL.** Amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for an Asp90Ala mutation in CuZn-superoxide dismutase. *Nature genetics* **1995**; 10.1:61.

38. **Boylan K** . Familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologic clinics* **2015**; 33.4:807-830.
39. **Gomez-Deza J, Lee YB, Troakes C, Nolan M, Al-Sarra S, Gallo JM, Shaw CE.** Dipeptide repeat protein inclusions are rare in the spinal cord and almost absent from motor neurons in C9ORF72 mutant amyotrophic lateral sclerosis and are unlikely to cause their degeneration. *Acta neuropathologica communications* **2015**; 3.1:38.
40. **Vance C, Al-Chalabi A, Ruddy D, Smith BN, Hu X, Sreedharan J, Baas F.** Familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia is linked to a locus on chromosome 9p13. 2–21.3. *Brain* **2006**, 129.4:868-876.
41. **Le Ber I, Camuzat A, Berger E, Hannequin D, Laquerriere A, Golfier V, Heath S.** Chromosome 9p-linked families with frontotemporal dementia associated with motor neuron disease. *Neurology* **2009**, 72.19:1669-1676.
42. **Goldstein O, Gana-Weisz M, Nefussy B, Vainer B, Nayshool O, Bar-Shira A, Orr-Urtreger A.** High frequency of C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis patients from two founder populations sharing the same risk haplotype. *Neurobiology of aging* **2017**.
43. **Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Komure O.** Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* **2010**; 465.7295:223.
44. **Corcia P, Valdmanis P, Millecamps S, Lionnet C, Blasco H, Mouzat K, Danel-Brunaud V.** Phenotype and genotype analysis in amyotrophic lateral sclerosis with TARDBP gene mutations. *Neurology*, **2012**; 78.19:1519-1526
45. **Mackenzie IR, Rademakers R.** The role of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Current opinion in neurology*, **2008**; 21.6:693.
46. **Hübbers A, Just W, Rosenbohm A, Müller K, Marroquin N, Goebel I, Weishaupt JH.** De novo FUS mutations are the most frequent genetic cause in early-onset German ALS patients. *Neurobiology of aging*, **2015**; 36.11:3117. e1-3117. e6
47. **King A, Troakes C, Smith B, Nolan M, Curran O, Vance C, Al-Sarraj S.** ALS-FUS pathology revisited: singleton FUS mutations and an unusual case with both a FUS and TARDBP mutation. *Acta neuropathologica communications* **2015**; 3.1:62.
48. **Chiò A, Battistini S, Calvo A, Caponnetto C, Conforti FL, Corbo M.** ITALSGEN Consortium . Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **2014**; 85.5:478-485.

49. **Mehta P, Horton DK, Kasarskis, E.J.** CDC Grand Rounds: National Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Registry Impact, Challenges, and Future Directions. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* **2017**; 66.50:1379.
50. **Durlach J, Bac P, Durlach V, Durlach A, Bara M, Guiet-Bara A.** Are age-related neurodegenerative diseases linked with various types of magnesium depletion?. *Magnesium research* **1997**; 10.4:339-353.
51. **Michaelson N, Facciponte D, Bradley W, Stommel E.** Cytokine expression levels in ALS: a potential link between inflammation and BMAA-triggered protein misfolding. *Cytokine & growth factor reviews* **2017**; 37:81-88.
52. **Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, Chinae A.** A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surgical neurology international* **2015**, 6.
53. **Joardar A, Manzo E, Zarnescu DC.** Metabolic Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Challenges and Opportunities. *Current genetic medicine reports* **2017**; 5.2:108-114
54. **Giraud P, Beaulieux F, Ono S, Shimizu N, Chazot G, Lina B.** Detection of enteroviral sequences from frozen spinal cord samples of Japanese ALS patients. *Neurology* **2001**; 56.12:1777-1778.
55. **Beaulieux F, Zreik Y, Deleage C, Sauvinet V, Legay V, Giraudon P, Lina B.** Cumulative Mutations in the Genome of Echovirus 6 During Establishment of a Chronic Infection in Precursors of Glial Cells. *Virus Genes* **2005**; 30.1:103-112.
56. **Yu B, Pamphlett R.** Environmental insults: critical triggers for amyotrophic lateral sclerosis. *Translational neurodegeneration* **2017**; 6.1:15.
57. **Bowen LN, Tyagi R, Li W, Alfahad T, Smith B, Wright M, Nath A.** HIV-associated motor neuron disease HERV-K activation and response to antiretroviral therapy. *Neurology* **2016**; 87.17:1756-1762.
58. **Taguchi Y, Wang H.** Genetic Association between Amyotrophic Lateral Sclerosis and Cancer. *Genes* **2017**; 8.10:243
59. **Fang F, Al-Chalabi A, Ronnevi LO, Turner MR, Wirdefeldt K, Kamel F, Ye W.** Amyotrophic lateral sclerosis and cancer: a register-based study in Sweden. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* **2013**; 14.5-6:362-368.

- 60. Aggarwal T, Polanco MJ, Scaramuzzino C, Rocchi A, Milioto C, Emionitte L, Ognio E, Sambataro F, Galbiati M, Poletti A, Pennuto M.** Androgens affect muscle, motor neuron, and survival in a mouse model of SOD1-related amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* **2014**;35(8):1929-38
- 61. Harandi VM, Gaied AR, Brannström T, Pedrosa Domellöf F, Liu JX.** Unchanged Neurotrophic Factors and Their Receptors Correlate With Sparing in Extraocular Muscles in Amyotrophic Lateral Sclerosis *Invest ophthalmology Vis Sci* **2016**;1;57 (15):6831-6842
- 62. Shintaku M; Kaneda D, Oyanagi K.** Novel intracytoplasmic inclusions immunoreactive for phosphorylated-TDP43 and cystatin C in anterior horn cells in a case of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* **2017**;37 (6):526-534
- 63. Ito H, Kamei T, Odake S, Nakano M, Okeda R.** An Autopsy Case of Amyotrophic Lateral Sclerosis with Diaphragm Pacing *Internal Medicine* **2016**;1;55(23):3511-3
- 64. Goutman SA.** Diagnosis and Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders *Countinuum* **2017**;23(5):1332–1359
- 65. Bae JS, Hong Y, Baek W, Sohn EH, Cho J.** Current Satatus of the Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis In Korea: A multi-center Cross-Sectional Study *J Clin Neurol.* **2012**;8(4):293-300
- 66. Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, Cooper G, Pintov S, Leibowitz Y.** Amyotrophic lateral sclerosis. A study of its presentation and prognosis. *J Neurol.* **1985**;232(5):295-300.
- 67. Fang T, Jozsa F, Al-Chalabi A,** Nonmotor Symptoms in Aniyotrophic Lateral Sclerosis: A systematic review *International Review of Neurobiology* **2017**;134:1409-1441
- 68. Schmitt F, Hussain G, Dupuis L, Loeffler J, Henriques A.** A plural role for lipids in motor neuron diseases: energy, signaling and structure *Frontier in Cellular Neuroscience* **2014**;8:25 doi:10.389/fncel.2014.00025
- 69. Simmons Z.** Management Strategies for Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis From Diagnosis Through Death *The Neurologist* **2005**;11: 257–270

- 70. Chad DA.** Electrodiagnostic approach to the patient with suspected motor neuron disease. *Neurologic Clinics* 2002;20(2) :527-55.
- 71. Brooks BR.** El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *Journal of the Neurological Sciences* **1994**;124 Suppl:96-107.
- 72. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL.** El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders: official publication of the World Federation of Neurology, *Research Group on Motor Neuron Diseases* **2000**;1(5) :293-9
- 73. Rocha JA, Reis C, Simoes F, Fonseca J, Mendes Ribeiro J.** Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease. *Journal of Neurology* **2005**;252(12) :1435-47
- 74. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM.** Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and 60 Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Archives of Neurology* **2000**;57(8) :1171-6
- 75. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J.** Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS, *Clinical neurophysiology* 2008;119(3) :497-503.
- 76. Douglass CP, Kandler RH, Shaw PJ, McDermott CJ.** An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* **2010**;81(6) :646-9
- 77. Noto Y, Misawa S, Kanai K, Shibuya K, Iose S, Nasu S, et al.** Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **2012**;123(2) :382-5.

- 78. Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, Johnsen B, de Carvalho M, Fawcett PR, Labarre-Vila A, et al.** A prospective multicentre study on sural nerve action potentials in ALS. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. **2008**;119(5) :1106-10.
- 79. Chad DA.** Electrodiagnostic approach to the patient with suspected motor neuron disease. *Neurologic Clinics*. **2002**;20(2) :527-55, 6
- 80. Eisen A, Swash M.** Clinical neurophysiology of ALS. *Clinical neurophysiology*. **2001**;112(12) :2190-201.
- 81. de Carvalho M, Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A.** Medical technology assessment. Electrodiagnosis in motor neuron diseases and amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. **2001**;31(5) :341-8.
- 82. Koç F, Yerdelen D.** Normal populasyonda F yanıtını etkileyen parametreler *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2012**; 37(3):168-171
- 83. Daube JR.** Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Muscle & Nerve*. **2000**;23(10) :1488-502
- 84. Aminoff MJ.** Clinical Electromyography. In: Pioli S, editor. 5 ed. USA: Elsevier; **2005**. p. 238-40.
- 85. Rocha AJ, Maia Junior AC** Is magnetic resonance imaging a plausible biomarker for upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/primary lateral sclerosis or merely a useful paraclinical tool to exclude mimic syndromes? A critical review of imaging applicability in clinical routine. *Arquivos de neuro-psiquiatria* **2012**;70(7):532-9
- 86. Rocha AJ, Oliveira ASB, Fonseca RB, Maia ACM, Buainain RP, Lederman HM.** Detection of Corticospinal Tract Compromise in Amyotrophic Lateral Sclerosis MR Imaging: Relevance of the T1- Weighted Spin-Echo Magnetization Transfer Contrast Sequence. *American Journal of Neuroradiology* **2004**; 25(9) 1509-1515
- 87. Wayne State University School of Medicine**
- Erişim: <https://neurology.med.wayne.edu/neuro-disorders> Erişim tarihi: 10.04.2018

88. <https://sites.google.com/site/jcohenadad/research?tmpl=%2Fsystem%2Fapp%2Ftemplates%2Fprint%2F&showPrintDialog=1>
89. **El Mendili MM, Cohen-Adad J, Pelegriani-Issac M, Rossignol S, Koutlidis RM, et al.** Multi-parametric Spinal Cord MRI as Potential Progression Marker in Amyotrophic Lateral Sclerosis *PLOS One* **2014**; 9(4):e95516
90. **Endo H, Sekiguchi K, Ueda T, Kava H, Kanda F, Toda T.** Regional glucose hypometabolic spread within the primary motor cortex is associated with amyotrophic lateral sclerosis disease progression: A fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study *Elsevier Neurological* **2017**;6:74-79
91. **Foerster BP, Welsh RC, Feldman EL** 25 years of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis *Nature reviews Neurology* **2013**; 9,513-524
92. **Norris FH, Burns W, U KS, Mukai E, Norris H.** Spinal fluid cells and protein in amyotrophic lateral sclerosis, *Archives of Neurology* **1993**;50 (5):489-91
93. **Djordjevic G, Ljubisavljevic S, Sretenovic S, Kocic G, Stojanovic I, Stajonavic S.** The cerebrospinal fluid values of advanced oxidation protein products and total thiol content in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clinic Neurology Neurosurgery* **2017**;18;163:33-38
94. **Tortarolo M, Coco DL, Veglianese P, Vallarola A, Giordana MT et al.** Amyotrophic Lateral Sclerosis, a Multisystem Pathology: Insights into the Role of TNF α *Mediators Inflammation* **2017**;2985051 doi: 10.1155/2017/298
95. **Butovsky O, Siddiqui S, Gabriely G, Lanser AJ, Dake B et al,** Modulating inflammatory monocytes with a unique micro RNA gene signature ameliorates murine ALS *The Journal of Clinical Investigation* **2012**; 4;122 (9):3063-3087
96. **Tosolin AP, Sleight JN** Motor Neuron Gene Therapy: Lessons from Spinal Muscular Atrophy for Amyotrophic Lateral Sclerosis *Frontiers in Molecular Neuroscience* **2017**;10:405 doi: 10.3389/fnmol.2017.00405
97. **Vu LT, Bowser R.** Fluid-Based Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis *Neurotherapeutics* **2017**;14(1):119-134

- 98. Ikeda K, Iwasaki Y.** Edaravone, a Free Radical Scavenger, Delayed Symptomatic and Pathological Progression of Motor Neuron Disease in the Wobbler Mouse *PLOS One* **2015**;10(10): e0140316
- 99. Petrov D, Mansfield C, Moussy A, Hermine O.** ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure: Are We Any Closer to Registering a New Treatment? *Frontiers in Aging Neuroscience* **2017**;9:68 doi: 10.3389/fnagi.2017.00068
- 100. Trias E, Ibarburu S, Barreto-Nunez R, Babdor J, Maciel TT, Guillo M, Gros L, Dubreuil P, Diaz-Amarilla P, Cassina P, Martinez-Palma L, Moura IC, Beckman JS, Hermine O, Barbeito L.** Post-paralysis tyrosine kinase inhibition with masitinib abrogates neuroinflammation and slows disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis, *Journal of Neuroinflammation* **2016**;13:177 doi: 10.1186/s12974-016-0620-9
- 101. Bowers WJ, Breakefield XO, Sena-Esteves M.** Genetic Therapy for the nervous system, *Human Molecular Genetics* **2011**;15;20:28-41
- 102.** Task force of the European Society of cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* **1996**; 17:354-381.
- 103. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ; Clarke BF.** The value of cardiovascular function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care* **1985**; 8:491-498.
- 104.** Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, Heart rate variability-standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*. **1996**; 93:1043-1065.
- 105. Marin B et al.,** Age-specific ALS incidence: a dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2018 Apr 23. doi: 10.1007/s10654-018-0392-x. Epub ahead of print
- 106. Huang Z, Zhang H, Boss J, Goutman SA, Mukherjee B, Dinov ID, Guan Y.** Complete hazard ranking to analyze right-censored data: An ALS survival study *PLOS Computational Biology* **2017**; 18:13(12):e1005887 doi: 10.1371/journal.pcbi.1005887
- 107. Wei Q, Chen X, Zheng Z, Huang R, Guo X, Cao B, Zhao B, Shang H.** Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in South-west China *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* **2015**;16(7-8):512-9
- 108. Gordon PH.** Amyotrophic Lateral Sclerosis: an update for 4, *Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials . Aging Dis.* **2013** ; 4 : 295 – 310.

109. **McCluskey L, Vandriel S, Elman L, Deerlin VMV, Powers J, Boller A, Wood EM, Woo J, McMillan CT, Rascovsky K, Grossman M.** ALS-Plus Syndrome: Non-Pyramidal Features in a Large ALS Cohort *Journal Neurology* **2014**;15;345(0):118-124
110. **Oh S, Park A, Kim HJ, Oh KW, Choi H, Kwon MJ, Ki CS, Kim HT, Kim SH.** Spectrum of Cognitive Impairment in Korean ALS Patients without Known Genetic Mutations, *PLoS One* **2014**;9(2):e87163 doi: 10.1371/journal.pone.0087163
111. **Longinetti E, Mariosa D, Larsson H, Ye W, Ingre C, Almqvist C, Lichtenstein P, Piehl F, Fang F.** Neurodegenerative and psychiatric diseases among families with amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurology* **2017**;8; 89(6):578-585
112. **Arundine M, Tymianski M.** Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury. *Cell Mol Life Sci.* 2004;616:657–668
113. **Chio A ve ark.,** Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain.* 2005;128(3):472–476.
114. **Ezequiel AP, Sletten DM, Staff NP, Low PA.** Autonomic system and ALS *HHS Public Access* 2015;5 (5):676-679
115. **Merico A, Cavinato M.** Autonomic dysfunction in the early stage of ALS with bulbar involvement *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2011;12(5):363-7
116. **Pavlovic S, Stevic Z, Milovanovic B, Milicic B, Rakocevic-Stojanovic V, Lavrnic D, Apostolsky S.** Impairment of cardiac autonomic control in patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Amyotrophic Lateral Sclerosis* **2010**;11:272-276
117. **Asai H, Hirano M, Udaka F, Shimada K, Oda M, Kubori T, Nishinaka K, Tsujimura T, Izumi Y, Konishi N, Matsumoto S, Kameyama M, Ueno S.** Sympathetic disturbances increase risk of sudden cardiac arrest in sporadic ALS *Journal of the Neurological Sciences* **2007**;254:78-83
118. **Martinez J, Ramon C, Moris C, Pascual J, Moris G.** Abnormal electrocardiogram in a patient with amyotrophic lateral sclerosis mimicking myocardial ischaemia *World Journal of Clinical Cases* 2014;16;2(6):211-214

8. ÖZGEÇMİŞ

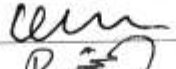
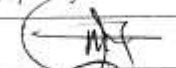
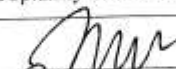
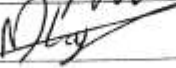
Adı Soyadı : Dilek İşcan
Doğum Tarihi ve Yeri : 23.09.1987- Kadirli
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Belediye evleri mah. Türkmenbaşı Bul. 85/12
Çukurova/Adana
Telefon : 05365622663
E-Posta : dilekiscann@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yerleri : Kadirli Devlet Hastanesi
İstanbul Adli Tıp Kurumu
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji
Anabilim Dalı
Dernek Üyelikleri : Türk Nöroloji Derneği
Çukurova Nörolojik Bilimler Derneği
Yabancı Dil (ler) : İngilizce

EK1

**T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Toplantı Sayısı	Tarih
68	8 Eylül 2017

KARAR NO 22- Kurulumuzun 10 Haziran 2016 tarihli ve 54 sayılı toplantısında alınan 7 numaralı karara konu olan, Nöroloji Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. A. Filiz Koç yönetiminde Araş. Gör. Dr. Dilek Işcan tarafından yürütülen, "Amyotrofik Lateral Skleroz'da Kardiyak Otonomik Bulgular ve Sempatik Deri Yanıtları" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesinde protokol değişikliği yapılarak başlığının "Amyotrofik Lateral Sklerozda Kardiyak Otonomik Bulgular" olarak değiştirilmesi hakkındaki bildirim araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Mehmet Kanadaş Kardiyoloji Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22