

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ TANISI İLE TAKİP
EDİLEN HASTALARIN BESLENME DURUMLARININ
ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER, KAS KİTLESİ, HASTALIĞIN
SEYRİ, MORBİDİTE VE MORTALİTEYE ETKİSİ**

Dr. Gökhan Kerim GÖK

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Bülent SAKA

İSTANBUL, Temmuz 2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana ıfık tutan tüm hocalarıma,

Çalışmamın tüm aşamalarında değerli görüşleriyle beni yönlendiren, bilimsel ve araştırmacı kişiliğini her zaman örnek aldığım tez danışmanım *Sayın Prof. Dr. Bülent SAKA* 'ya

Hayatımın her anını paylaşan ve beni hep yüreklendiren *sevgili eşim Neslişah BOZKAYA GÖK'e ve annesi Selma BOZKAYA* 'ya

Her zaman destekleri ile yanımda olan *annem Yurdanur GÖK'e, babam İhsan GÖK'e* ve tüm aileme sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gökhan Kerim GÖK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİSTESİ	III
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ	3
2.2 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
2.3 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ PATOLOJİSİ.....	4
2.3.1 BUNİNA CİSİMCİĞİ.....	5
2.3.2 UBİQUİLİN CİSİMCİĞİ (UBIs; Ub-IR).....	5
2.3.3 NÖROFİLAMENT İNKLÜZYON CİSİMCİKLERİ (HCIs).....	5
2.4 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ ETYOPATOGENEZİ.....	5
2.4.1 GEN MUTASYONLARI.....	5
2.4.2 ANORMAL RNA METABOLİZMASI.....	6
2.4.3 NÜKLEOSTOPLAZMİK VE ENDOZOMAL TRANSPORT.....	7
2.4.4 ENDOZOM VE VEZİKÜL TRANSPORTU.....	8
2.4.5 AKSONAL İLETİM BOZUKLUĞU.....	8
2.4.6 DNA ONARIMI.....	8
2.4.7 EKSİTOTOKSİSİTE.....	8
2.4.8 OLİGODENTROSİT DEJENERASYONU	8

2.4.9 NÖROİNFLAMASYON.....	8
2.4.10 MİTOKONDRIYAL DİSFONKSİYON.....	9
2.5 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ TANISI VE TAKİBİ.....	9
2.6 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ SEMPTOM VE BULGULAR.....	9
2.7 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	11
2.7.1 HASTALIĞI HAFİFLETİCİ FAKTÖRLER.....	11
2.7.2 SEMPTOMATİK TEDAVİLER.....	11
2.7.2.1 SİPASTİSİSİTE.....	11
2.7.2.2 SİYALORE.....	11
2.7.2.3 AĞRI.....	12
2.7.2.4 KAS KRAMPLARI.....	12
2.7.2.5 DİSFAJİ.....	12
2.7.2.6 DİZARTRİ.....	12
2.7.2.7 DERİN VEN TROMBOZU.....	13
2.7.2.8 PSİKOLOJİ.....	13
2.7.2.9 SOLUNUM SIKINTISI.....	13
2.8 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ'DA GÖRÜLEN MALNÜTRİSYON VE NEDENLERİ.....	13
2.9 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ'DA NUTRİSYONEL DEĞERLENDİRME VE NUTRİSYON DESTEĞİ.....	15
2.9.1 ANAMNEZ.....	15
2.9.2 FİZİK MUAYENE.....	15
2.9.3 ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER.....	15

2.9.3.1 BOY UZUNLUĞU.....	15
2.9.3.2 VÜCUT AĞIRLIĞI ÖLÇÜMÜ.....	16
2.9.3.3 BEDEN KİTLE İNDEKSİ (BKI).....	16
2.9.3.4 ÜST KOL ÇEVRESİ ÖLÇÜMÜ, BALDIR ÇAPI ÖLÇÜMÜ, TRİSEPS DERİ KALINLIĞI.....	17
2.9.3.5 BİYOELEKTRİKSEL EMPEDANS ANALİZİ ve DUAL ENERJİ X ABSORBSİYOMETRESİ.....	17
2.9.4 BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER.....	18
2.9.5 SİSTEMİK TARAMA YÖNTEMLERİ.....	19
2.10 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ'DA ENERJİ VE BESİN ÖĞELERİ GEREKSİNİMLERİ.....	21
2.11 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ'DA BESLENME DESTEĞİ.....	23
2.11.1 ENTERAL BESLENMENİN AVANTAJLARI, KOMPLİKASYONLARI VE KONTRAENDİKASYONLARI.....	24
2.11.1.1 PERKÜTAN ENDOSKOPİK GASTROSTOMİ	26
2.11.2 ENTERAL BESLENME ÜRÜNLERİ.....	27
2.11.2.1 ORAL NUTRİSYON SUPLEMANLAR.....	27
2.11.2.2 TÜPLE BESLENME ÜRÜNLER.....	28
3.MATERYAL VE METOD	
3.1 AMAÇ.....	29
3.2 ÇALIŞMA POPULASYONU.....	29
3.3 NUTRİSYON DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	29
3.4 NUTRİSYONEL VE GENEL DURUM TAKİBİ.....	29
3.5 MONİTARİZASYON.....	29

3.6 KULLANILAN İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ.....	29
4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR.....	31
5.TARTIŞMA.....	57
6.SONUÇ.....	64
7.KAYNAKÇA.....	65
ÖZGEÇMİŞ.....	75
EKLER.....	76

TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1. FALS ve SALS’de gen mutasyonları.....	6
Tablo 2. ALS’de gen fonksiyonları.....	7
Tablo 3. El Escorial kriterleri.....	10
Tablo 4. ALS’de üst motor nöron ve alt motor nöron tutulum bulguları.....	10
Tablo 5. ALS’de malnütrisyon riski ile ilişkili faktörler.....	13
Tablo 6. Beden Kitle İndeksine göre malnütrisyon sınıflandırılması.....	16
Tablo 7. Malnütrisyonunda viseral protein parametreleri.....	19
Tablo 8. NRS 2002.....	20
Tablo 9. ALS’de enerji dengesi.....	21
Tablo 10. Günlük enerji ihtiyacı ve kadın-erkek için Harris Benedict denklemi.....	22
Tablo 11. Enteral nütrisyon yolları.....	23
Tablo 12. Enteral beslenme sırasında sık karşılaşılan komplikasyonlar, nedenleri ve yönetimi.....	25
Tablo 13. Tanımlayıcı özelliklerin cinsiyetlere göre dağılımı.....	31
Tablo 14. Oral gıda alımı dağılımları.....	33
Tablo 15. PEG durumu ve endikasyonlarının dağılımı.....	34
Tablo 16. Beslenmeye ilişkin özelliklerin dağılımı.....	35
Tablo 17. Pnömoni ve hastaneye yatış durumlarının dağılımı.....	36
Tablo 18. Trakeostomi dağılımı.....	36
Tablo 19. Sağkalıma ilişkin dağılımlar.....	37
Tablo 20. Antropometrik ölçümlerin dağılımı.....	38

Tablo 21. Biyokimyasal ölçümlerin takiplere göre değerlendirmeleri.....	40
Tablo 22. Tedavi öncesi ve sonrası NRS 2002 skor dağılımları.....	40
Tablo 23. Mortaliteye göre antropometrik ve laboratuvar ölçümlerinin değerlendirmeleri.....	41
Tablo 24. Düzenli tedavi alma durumuna göre mortalite ve antropometrik ölçümlere ilişkin değerlendirmeler.....	46
Tablo 25. Takip sürecinde ilk ölçülen NRS 2002 skoruna göre gerçekleştirilen değerlendirmeler.....	53
Tablo 26. Takip sürecinde son ölçülen NRS 2002 skoruna göre gerçekleştirilen değerlendirmeler.....	55
Şekil 1. Amyotrofik lateral sklerozda malnütrisyon, inflamasyon ve sarkopeninin kısır döngünün şematik gösterimi.....	14
Şekil 2. Enteral beslenme ve uygulama yerinin seçimi.....	23
Şekil 3. Cinsiyetlere göre yaş dağılımı.....	32
Şekil 4. Cinsiyetlere göre ALS süreleri dağılımı.....	32
Şekil 5. Takipteki oral gıda alımlarının dağılımı.....	34
Şekil 6. Mortaliteye göre dağılım.....	37
Şekil 7. Ağırlık dağılımları	38
Şekil 8. BKI dağılımları	39
Şekil 9. Bia Kas dağılımları.....	39

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ALS: Amyotrofik Lateral Skleroz

ÜMN: Üst Motor Nöron

AMN: Alt Motor Nöron

BKI: Beden Kitle İndeksi

CRP: C-Reaktif Protein

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

DM: Diyabetes Mellitus

SSH: Solunum Sistemi Hastalıkları

DNSH: Diğer Nörolojik Sistem Hastalıkları

NRS 2002: Nütrisyonel Risk Tarama Skoru 2002

MNA 1999: Mini Nütrisyonel Araştırma 1999

SGA 1987: Subjektif Global Araştırma 1987

MUST 2000: Malnütrisyon Minimal Tarama Aracı 2000

NSI: Nütrisyonel Tarama İndeksi

PEG: Perkütan Endoskopik Gastrostomi

PEJ: Perkütan Endoskopik Jejunostomi

PRG: Perkütan Radyolojik Gastrostomi

SOD: Süperoksit Dismutaz

TARDBP: TAR-DNA binding protein

FUS: RNA binding protein FUS

RNA: Ribonükleik Asit

OD: Otozomal Dominant

OR: Otozomal Resesif

UBIs; Ub-IR: Ubiquilin Cisimciği

HCIIs: Nörofilament İnklüzyon Cisimciği

AMPA: α -Amino-3-hidroksil-5-Metil-4-isoksazolePropionik Acid

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü

NK: Natural Killer

ALSFDS-R: ALS Fonksiyonel Derecelendirme Skalası

FDA: Food and Drug Administration

NSAID: Non Steroid Antiinflatuar Drug

MUAC: Üst Orta Kol Çevresi

CC: Baldır Çevresi

TSF: Triceps Deri Kıvrım Kalınlığı

DEXA: Dual enerji x absorbsiyometresi

BIA: Biyoelektrik Empedans Analizi

FFM: Yağsız vücut kitlesi

ZVK: Zorlu Vital Kapasite

NIPPV: Non İnvaziv Pozitif Basıncılı Ventilator

GİS: Gastrointestinal Sistem

TPN: Total Parenteral Beslenme

EN: Enteral Nütrisyon

HMB: Hidroksi Metil Bütirat

TÖ: Tedavi Öncesi

TS: Tedavi Sonrası

CRF: Kronik Böbrek Yetmezliği

CHI: Kreatinin Yükseklik indeksi



ÖZET

Giriş ve Amaç: ALS beyin ve omurilikte üst ve alt motor nöron kaybı ile karakterize, idiyopatik, ilerleyici ve ölümcül seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır. Malnütrisyon, ALS’de prognozu olumsuz etkileyen önemli bir risk faktörüdür ve kötü prognoz kriterlerinden birisidir. Çalışmamız da Ocak 2010-Aralık 2018 tarihlerinde İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Nütrisyon Polikliniğinde görülmüş ve takip edilen ALS hastalarının nütrisyonel durumları ve malnütrisyonu saptanan hastaların nütrisyon tedavilerinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metod: Retrospektif çalışmamızda, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Nütrisyon Polikliniğine Ocak 2010-Aralık 2018 yılları arasında başvuran ve takiplerine en az 1 ay süreyle devam eden 55 ALS hastası değerlendirildi. 18 yaş altı hastalar, inflamatuvar hastalığı olanlar ve kanser hastaları çalışmamıza dahil edilmedi. Hastaların nütrisyonel durum değerlendirmesi ve takibinde Nütrisyon Risk Skoru Tarama 2002 (NRS 2002) testi kullanılmıştır. Antropometrik ölçümler (boy, kilo, beden kitle indeksi, üst orta kol ve baldır çevresi), biyoelektrik impedans analiz cihazı (BIA, Tanita, Japonya) ile kas kitlesi ve vücut yağ yüzdesi, laboratuvar analizleri (serum kreatinin, albümin, C-Reaktif protein, lenfosit sayısı) yardımcı parametreler olarak kullanıldı. Malnütrisyonu olan hastalarda tercih edilen beslenme yolları ve tedavi yöntemleri değerlendirildi. Hastalık komplikasyonları ve şiddetinin değerlendirilmesinde, pnömoni öyküsü, hastaneye yatış öyküsü, trakeostomi varlığı, mekanik ventilatör desteğine ihtiyacı, disfaji ve kilo kaybı varlığı değerlendirildi. Malnütrisyon ile morbidite ve mortalite karşılaştırıldı. Hastaların takipleri arasındaki antropometrik ölçüm, laboratuvar ve mevcut klinik durum değişiklikleri incelendi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 57 ve 37’si (%67,3) 65 yaş altındaydı. ALS süreleri ortalama 37 aydı. Olgular en sık PEG ile beslenmekteydi (%58,2). Hastaların 11’inde (%20) takip sırasında pnömoni gözlemlendi. 22’sinde (%40) takipte hastaneye yatışının olduğu görüldü. Takipte PEG’li 32 hastanın 10’unda (%28) pnömoni gelişti. PEG’li 32 hastanın 22’sinin (%68) ise hastaneye yatışının olduğu görüldü. Takip öncesinde, olguların bir tanesinde (%1,8) trakeostomi varken, 8’inde (%14,5) maske ile NIMV desteği vardı. Hastaların takipleri sırasında ise 8’inin (%14,5) trakeostomisi olduğu, 9’unun (%16,4) maske ile NIMV desteği bulunduğu görüldü. Takip boyunca olguların 30’unun (%54,5) öldüğü anlaşıldı. Vefat eden hastaların yaşam süreleri ortalama 39 aydı.

Çalışmamızdaki hastalar mortalite gözlenen ve gözlenmeyen olgular açısından iki gruba ayrıldı. Antropometrik ve laboratuvar ölçümleri karşılaştırıldı. Mortalite gözlenen grupta ilk ölçülen BKi, serum albümin ve kreatinin değerlerine göre son ölçülen değerlerdeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Ayrıca çalışmamızdaki hastalar düzenli tedavi alma durumlarına göre mortalite, antropometrik ölçümler ve biyokimyasal belirteçler açısından değerlendirildi. Tedaviyi düzenli alanlarda mortalite oranının daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,01$). Düzenli tedavi alan ve düzenli tedavi almayan grupta takiplerinde ilk ölçülen ağırlık ve BKi değerlerine göre son ölçülen ağırlık ve BKi değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Düzenli tedavi alma durumlarına göre hastaların takipleri süresince ilk ve son ölçülen CC ve Bia kas kitlesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$). Biyokimyasal belirteçler incelendiğinde düzenli tedavi alan grupta takipte ilk ölçülen serum albümin değerlerine göre son ölçülen albümin değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0,05$); düzenli tedavi almayan grupta serum albümin değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Hastalar NRS 2002 değerlerine göre (<3 ve ≥ 3) mortalite, başlangıç ve son ölçülen antropometrik ölçümler ve biyokimyasal belirteçler açısından karşılaştırıldı. Mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların ilk ölçülen NRS 2002 değerlerine göre ağırlık ($p<0,01$), BKi ($p<0,01$) ve Bia kas kitlesi ($p<0,05$) değerleri bakımından anlamlı farklılık olduğu saptandı. İlk ölçülen NRS 2002 skoru ≥ 3 olan hastaların ağırlık, BKi ve Bia kas kitlesi değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi. Hastaların ilk ölçülen NRS 2002 değerlerine göre serum albümin değerleri bakımından farklılık olduğu saptandı ($p<0,01$). İlk ölçülen NRS 2002 değeri ≥ 3 olan hastaların serum albümin değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi. Son ölçülen NRS 2002 değerlerine göre tedavi sonrası NRS 2002 skoru ≥ 3 olanların serum albümin değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi.

Sonuç: Çalışmamızda ki hastaların önemli bölümüne disfaji ve oral gıda alımlarında azalma olması sebebi ile PEG takılmıştır. Hastaların mevcut malnütrisyon tedavisine rağmen ortalama ağırlık ve kas kitlesi düzeylerinde azalma olmuştur.

Ölen hastaların çoğu malnütrisyon tedavisi değişik nedenlerle başarısız olanlardır. Ölen hastalarda BKi, serum albümin ve kreatinin değerlerindeki düşüş anlamlıdır. Düzenli

malnütrisyon tedavisi alamayanlarda alanlara göre serum albümin değerlerinde anlamlı düşme olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda ALS hastalığında erken, düzenli ve etkin nütrisyon tedavisinin hastalığın seyri, morbidite ve mortalite üstündeki olumlu etkisi anlaşılmaktadır. Sonuçlar gelecekte yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: ALS, malnütrisyon, malnütrisyonunda antropometrik ölçümler ve laboratuvar belirteçler



ABSTRACT

Objectives: ALS is an idiopathic, progressive and fatal neurodegenerative disease characterized by loss of upper and lower motor neurons in the brain and spinal cord. Malnutrition is an important risk factor that adversely affects prognosis in ALS and is one of the poor prognosis criteria. ALS is an idiopathic, progressive and fatal neurodegenerative disease characterized by loss of upper and lower motor neurons in the brain and spinal cord. Malnutrition is an important risk factor that adversely affects prognosis in ALS and is one of the poor prognosis criteria. The aim of this study was to evaluate the nutritional status of ALS patients and the nutritional treatment of the patients with malnutrition who were seen and followed at the Clinic Nutrition Polyclinic of Istanbul Medical Faculty between January 2010 and December 2018.

Materials and Methods: In our retrospective study, 55 ALS patients who were admitted to the Istanbul Medical Faculty Clinical Nutrition Outpatient Clinic between January 2010 and December 2018 and were followed for at least 1 month were evaluated. Patients under 18 years of age, patients with inflammatory disease and cancer patients were not included in our study. Nutritional Risk Score Screening 2002 (NRS 2002) test was used in the assessment and follow-up of the patients. Anthropometric measurements (height, weight, body mass index, upper middle arm and calf circumference), bioelectrical impedance analyzer (BIA, Tanita, Japan) with muscle mass and body fat percentage, laboratory analysis (serum creatinine, albumin, C-Reactive protein) lymphocyte count) were used as ancillary parameters. The preferred feeding routes and treatment methods were evaluated in patients with malnutrition. The history of pneumonia, hospitalization, tracheostomy, need for mechanical ventilator support, dysphagia and weight loss were evaluated in the evaluation of disease complications and severity. Malnutrition and morbidity-mortality were compared. Anthropometric measurements, laboratory and clinical status changes during the follow-up of the patients were examined.

Results: The median age of the patients was 57 and 37 (67.3%) were younger than 65 years. The median duration of ALS was 37 months. Most of the cases were fed with PEG (58.2%). Pneumonia was observed in 11 patients (20%) during follow-up. 22 patients (40%) had hospitalization during follow-up. Pneumonia developed in 10 (28%) of 32 patients with PEG. Twenty-two (68%) of 32 patients with PEG had hospitalization. One patient (1.8%) had tracheostomy and 8 (14.5%) had NIMV support with a mask before the follow-up. During the

follow-up of the patients, 8 (14.5%) had tracheostomy and 9 (16.4%) had NIMV support with mask. While 21 (38.2%) of the cases were alive, 30 (54.5%) died. The median survival of the deceased patients was 39 months. When the anthropometric and laboratory measurements of the patients were examined during the follow-up, there was a statistically significant difference in weight, BMI, Bia muscle mass, serum CRP and creatinine values ($p < 0.01$). The patients in our study were divided into two groups in terms of cases with and without mortality. Anthropometric and laboratory measurements were compared. The decrease in the last measured values compared to the first BMI, serum albumin and creatinine values in the mortality group was statistically significant ($p < 0.01$). In addition, the patients in our study were evaluated in terms of mortality, anthropometric measurements and biochemical markers according to their regular treatment status. Mortality rate was lower in patients receiving treatment regularly ($p < 0.01$). The decrease in the last measured weight and BKI values compared to the first measured weight and BMI values was found to be statistically significant in the patients who received regular treatment and who did not receive regular treatment ($p < 0.05$). There was a statistically significant difference in the first and last measurements of CC and Bia muscle mass during follow-up according to regular treatment status ($p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively). When the biochemical markers were examined, the change in the last measured albumin values compared to the first measured serum albumin values in the treatment group was not statistically significant ($p > 0.05$); The decrease in serum albumin levels was statistically significant in the group without regular treatment ($p < 0.05$). There was no significant difference in the last measured serum creatinine values ($p > 0.05$); There was a significant difference in the first measured creatinine values ($p < 0.05$). It was observed that creatinine values were higher in patients who received regular treatment before treatment. Comparisons in serum lymphocyte and CRP values were not significant. Patients were compared according to NRS 2002 values (< 3 and ≥ 3) in terms of mortality, anthropometric measurements at baseline and biochemical markers. There was no significant difference in mortality ($p > 0.05$). There was a significant difference in weight ($p < 0.01$), BKI ($p < 0.01$) and Bia muscle mass ($p < 0.05$) values according to the first measured NRS 2002 values. Weight, BMI and Bia muscle mass values were lower in patients with NRS 2002 score ≥ 3 . There was a difference in serum albumin values of the cases according to NRS 2002 values ($p < 0.01$). It was observed that serum albumin values were lower in the first measured NRS 2002 value ≥ 3 . Serum albumin values of patients with NRS 2002 score ≥ 3 were lower than the last measured NRS 2002 values.

Conclusion: PEG was placed in the majority of patients in our study due to dysphagia and decrease in oral food intake. BIA muscle mass and serum albumin levels were found to be lower in patients at risk of malnutrition. Despite the current malnutrition treatment, the patients' mean weight and muscle mass levels decreased. The majority of the patients who died were those who failed to treat malnutrition for various reasons. Decrease in BMI, serum albumin and creatinine levels was significant in patients who died. There was an increase in MUAC values of those who could receive regular malnutrition. CC and BIA muscle mass values were higher in patients who could receive regular treatment both at baseline and at follow-up. There was a significant decrease in serum albumin values in patients who could not receive regular malnutrition treatment. In our study, early, regular and effective nutritional therapy in ALS disease has a positive effect on the course of disease, morbidity and mortality. Despite the limited number of patients in our study, our analysis in some groups gave statistically significant results. On the other hand, no statistical significance was found in our analyzes in some groups. Our results should be supported by future studies.

Key Words: ALS, malnutrition, anthropometric measurements and laboratory markers in malnutrition

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) beyin ve omurilikte üst ve alt motor nöron kaybı ile karakterize, idiyopatik, ilerleyici ve ölümcül seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır (1).

ALS'nin dünyada ki ortalama insidansı 1,89/100 000, prevelansı ise 5,2/100 000'dir (14).

ALS sporadik ve familial olarak görülebilmektedir.ALS'nin sporadik formu yüzde 90-95 arasında görülürken, familial formu yüzde 5-10 arasında görülür (16).Yaşam boyu risk oranı erkekler için 1/350, kadınlar için 1/400'dür (2).ALS'nin ortalama görülme yaşı sporadik olgularda 65,genetik olarak heterojen olgularda yaklaşık 55'dir.Hastalığın görülme sıklığı 50-75 yaşları arasında en üst seviyede olup daha sonra yaşla beraber hızla azalmaktadır (2).

ALS'nin patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat daha çok genetik ve apoptozis gibi nöron dejenerasyonuna yol açan mekanizmalar üstünde durulmaktadır (7).

ALS hastaları çok değişken klinik özellikler göstermektedir (2). Çünkü hastalık motor nöron tutulumuna göre bulbar ve / veya spinal sistemleri etkiler (8). Hastalık ilerledikçe, hem üst motor nöronlar (ÜMN) hem de alt motor nöronlar (AMN) etkilenebilir ve spastisite, artmış çene ve gag refleksi gibi ÜMN hasarı bulguları; iskelet kaslarında zayıflık ve atrofi, dil, damak ve larinks kaslarının fasikülasyonu, azalmış çene ve gag refleksi gibi AMN hasarı bulguları görülebilir (8).

Spinal ALS'nin progresyon hızı tahmin edilemezken, bulbar ALS sıklıkla ilerleyici, tanınabilir bir seyir izler (8).

Malnütrisyon kısaca çeşitli besin maddelerinin çok az, çok fazla ya da dengesiz alınması sonucu vücut kompozisyonu ve vücut fonksiyonlarında ortaya çıkan çeşitli klinik durumlar olarak tanımlanabilir (9).Malnütrisyon riskini saptamak amaçlı anamnez,fizik muayene,vücut ağırlığı kayıp derecesi ölçümü,antropometrik ölçümler,biyokimyasal belirteçler ve sistemik tarama yöntemlerini içeren çeşitli nütrisyonel tarama testleri mevcuttur.ALS hastalarında malnütrisyon oranı %16-55 arasında değişmektedir (5).ALS hastalarında malnütrisyon ve buna bağlı kilo kaybına yol açan temel faktörler arasında disfaji ve yutma fonksiyonlarındaki kayıplar neticesinde kalori ve protein alımındaki azalma;enerji ihtiyacını arttıran enfeksiyonlar,solunum yetmezliği gibi katabolizmayı arttıran durumlar başı çeker (10).

Disfaji, ALS hastalarının en kritik sorunlarından biri olmakla beraber sadece dehidratasyon ve malnütrisyona yol açmamakta, aynı zamanda aspirasyon ve sonrasında ölümlle sonuçlanabilen aspirasyon pnömonisine de neden olmaktadır (8). Tüm bu olumsuz faktörler, hastanın kalori alımını arttırmasına yardımcı olmak için çeşitli beslenme yöntemlerinin kullanılmasını gerektirir (11). Bu yöntemler, yeme alışkanlığını değiştirmek, yemek yeme sırasında çeşitli postüral tavsiyeler, oral beslenme takviyeleri, enteral veya parenteral beslenme yöntemleridir (11). ALS'de erken nütrisyon desteği hastalığın seyrini, hastanın yaşam kalitesini ve sağkalım süresini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (10).

Çalışmamız da Ocak 2010-Aralık 2018 tarihlerinde İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Nütrisyon Polikliniğinde görülmüş ve takip edilen ALS hastalarının nütrisyon durumu ve malnütrisyonu saptanan hastaların nütrisyon tedavilerinin değerlendirildi. Retrospektif çalışmamızda, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Nütrisyon Polikliniğine Ocak 2010-Aralık 2018 yılları arasında başvuran, takiplerine en az 1 ay süreyle devam eden 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların nütrisyonel durum değerlendirmesi ve takibinde Nütrisyon Risk Tarama Skoru 2002 (NRS 2002) testi kullanıldı. Antropometrik ölçümler (boy, kilo, beden kitle indeksi, üst orta kol ve baldır çevresi), biyoelektrik impedans analiz cihazı (BIA, Tanita, Japonya) ile kas kitlesi ve vücut yağ yüzdesi, laboratuvar analizleri (serum kreatinin, albümin, C-Reaktif protein, lenfosit sayısı) yardımcı parametreler olarak kullanıldı. Malnütrisyonu olan hastalarda tercih edilen beslenme yolları ve tedavi yöntemleri değerlendirildi. Hastalık komplikasyonları ve şiddetinin değerlendirilmesinde, pnömoni öyküsü, hastaneye yatış öyküsü, trakeostomi varlığı, mekanik ventilatör desteğine ihtiyacı, disfaji ve kilo kaybı varlığı değerlendirildi. Malnütrisyon ile morbidite ve mortalite karşılaştırıldı. Hastaların takipleri sırasındaki antropometrik ölçüm, laboratuvar ve mevcut klinik durum değişiklikleri incelendi.

1.GENEL BİLGİLER

2.1 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ

ALS ilk olarak 1874 yılında Fransız nörolog Charcot tarafından tanımlanan, beyin ve omurilikte üst motor nöron (korteksten beyin ve omuriliğe giden) ve alt motor nöron (beyin sapı veya omurilikten kaslara giden) kaybı ile karakterize, idiyopatik, heterojen, ilerleyici ve ölümcül seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır (1). Hastalık adını gri cevheri tutmasından (amyotrofi) ve beyaz cevher hasarının (lateral skleroz) birlikte görülmesinden almıştır (1,4).1939'da Lou Gehrig adında ki Amerikalı bir beyzbol oyuncusuna ALS teşhisi konulduktan sonra, Amerika'da da yaygın olarak Lou Gehrig Hastalığı olarak da bilinmektedir (2).

ALS, bazı hastalarda ekstremitte güçsüzlüğü ile karakterize spinal başlangıçlı, bazı hastalarda ise dizatri (konuşma bozukluğu) ve disfaji (yutma zorluğu) ile karakterize bulbar başlangıçlı olarak ortaya çıkmaktadır (13). Spinal ALS'nin progresyon hızı tahmin edilemezken, bulbar ALS sıklıkla ilerleyici, tanınabilir bir seyir izlemektedir (8).

2.2 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ EPİDEMİYOLOJİSİ

ALS'nin dünyada ki ortalama insidansı 1,89/100 000, prevelansı ise 5,2/100 000'dir (14). Hastalık erkeklerde, kadınlara göre 1,3-1,5 kat daha sık görülmektedir (2).Yaşam boyu risk erkekler için 1/350, kadınlar için 1/400'dür (2).ALS'nin ortalama görülme yaşı sporadik olgularda 65 iken, genetik olarak heterojen olgularda yaklaşık 55'dir (2).Hastalığın görülme sıklığı 50-75 yaşları arasında en üst seviyede olup ve daha sonra yaşla beraber hızla azalmaktadır (2).

Sağ kalım oldukça değişken olmakla beraber, hastaların %60'ından fazlası ortalama 3 yıl içinde ölmekte; kalan hastaların %10'u ise 8 yılı aşkın süre hayatta kalmaktadır (3).

Hastalığın prevelansı Batı Pasifik'te bulunan Guam,Mariana takımadaları,Japonya Kii yarımadası ve Batı Yeni Gine'de çok daha fazladır (6).Örneğin beta-N-metilamino-L-alaninden zengin Sikas (Cycas circinalis) isimli bitkinin unu ile yapılan ekmeği tüketen Guam'da ki Chamorro yerlilerinde ve Japonya'nın Kii yarımadasında, hastalık 100 kat daha sık görülmektedir.Bu da hastalığın etyolojisinde bölgesel yaşam koşullarının ve beslenmenin rolü olduğunu doğrular niteliktedir (6).İtalya da yapılan bir çalışmada kafeinsiz kahve,çay,bitkisel

yağ, folik asit ve vitamin E'nin ALS riskini azalttığı; sodyum ve çinko içeren besinlerin, kırmızı et, domuz eti ve işlenmiş etin fazla tüketilmesinin ALS riskini arttırdığı görülmüştür (61).

ALS'nin sporadik formu yüzde 90-95 arasında görülürken, familial formu yüzde 5-10 arasında görülür (16).

ALS'nin olası risk faktörleri arasında genetik, etnisite, coğrafi bölge, kadınlarda ki geç menapoz yaşı, ileri yaş, diyetel faktörler, glutamat toksisitesi, viral enfeksiyonlar, ailede nörodejeneratif hastalık öyküsü, askerlik, ziraat işleri, fabrika işleri, ağır el işçiliği, pestisitlere maruz kalma, kaynak ya da lehime maruz kalma, plastik endüstrisinde çalışma, atletizm ve futbol gibi artmış fiziksel aktivite, travma, kafa travması, elektrik çarpması, sigara, erken başlangıçlı alopesi, azalmış premorbid vücut yağı ve polimiyozit sayılabilir (17-37). Ancak ilginç bir şekilde hastalığın mortalitesinin, sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ve toksinlere maruz kalma ihtimali düşük olan meslek çalışanlarında yüksek olduğu görülmüştür (38).

ALS'nin birçok gen ile ilişkili olduğu görülür. Bunlar familial ALS'de tanımlanan SOD1 (%20), TARDBP (%4-5), C9ORF72 (%30), FUS (%4-5), ANG, OPTN, SETX ve SQSTM1 genleri; sporadik ALS'de tanımlanan SMN1, SMN2, PON 1, PON2, PON3, APEX1, ATXN2, CHMP2B, HFE, NEFH, PRPH, VEGF and PGRN gibi genlerdeki mutasyonlar ve duplikasyonlardır (39).

2.3 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ PATOLOJİSİ

ALS, motor nöron dejenerasyonu ve kaybı, sonrasında kayıp motor nöronların yerini gliozisin aldığı ilerleyici, ölümcül nörodejeneratif bir hastalıktır. Kortikal motor hücrelerinin (Pyramidal ve Betz hücreleri) kaybı kortikospinal traktusta retrograd aksonal kayba ve gliozise yol açmaktadır. Ayrıca omurilikte atrofi ve omurilik ventral köklerinde miyelin kaybı, inen fronto-ponto-cerebellar traktusla bağlantılı aksonlarda da kayıp görülmektedir (1,2,4,14).

ÜMN patolojisinde Betz hücrelerinin motor kortekste ki (Brodmann alanı 4) kaybına bağlı hem gri hem alt kortikal ak maddeyi etkileyen astrositik gliozis ve piramidal motor kortekste akson kaybı; AMN patolojisinde ise omurilik ve beyin sapının ön boynuz hücrelerinin etkilendiği görülmektedir (14).

2.3.1 BUNINA CİSİMCİKLERİ

Bunina cisimcikler sadece sistatin C ve transferrinden oluşmaktadır. İlk olarak 1962 yılında Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği'nde Bunina tarafından 2 familial ALS hastasında tanımlanmıştır (40).

Bu cisimcikler ALS hastalarında %70-100 oranında görülen küçük eozinofilik, hiyalinize intrasitoplazmik inklüzyonlardır (14). Aynı zamanda Betz hücrelerinde ve subtalamik nükleusta da görülebilirler (14).

2.3.2 UBIQUİLİN CİSİMCİĞİ (UBIs; Ub-IR)

Ubiquilin cisimcikleri morfolojilerine göre skein-like inklüzyonlar ve 'Lew-body like' inklüzyonlar olarak bilinen compact spherical cisimcikler olarak ikiye ayrılırlar ve ALS hastaların %95'inde saptanırlar (14).

2.3.3 NÖROFİLAMENT İNKLÜZYON CİSİMCİKLERİ (HCIs)

Nörofilament inklüzyon cisimcikleri daha çok familial, nadiren de sporadik ALS'de saptanmaktadır. Bunlar diğer nörodejeneratif hastalıklarda da görülebilir ve omurilikte ki arjiyofilik, fosforlu ve fosforsuz nörofilamentler olarak tanımlanmıştır (14).

2.4 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ ETYOPATOGENEZİ

ALS'nin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın etyopatogenezinde birçok mekanizma öne sürülmektedir. Gen mutasyonları ve neden oldukları hatalı proteinler, anormal RNA metabolizması, nükleostoplazmik ve endozomal transport, endozom ve vezikül transportu, aksonal iletim bozukluğu, hatalı DNA onarımı, eksitotoksiste, oligodentrosit dejenerasyonu, nöroinflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon öne sürülen belli başlı mekanizmalardır (13,42).

2.4.1 GEN MUTASYONLARI VE NEDEN OLDUKLARI HATALI PROTEİNLER

Familial ve sporadik ALS'ye neden olan 30'dan fazla gen tespit edilmiştir (13) (Tablo 1 ve Tablo 2). Bu genlerden dört tanesi familial ALS olguların %70'ini oluşturmakla beraber bunlar SOD1 (Superoxide dismutase), C9orf72, TARDBP (TAR DNA-binding protein 43, TDP43) ve FUS (RNA binding protein FUS)'tur (13).

2.4.2 ANORMAL RNA METABOLİZMASI

RNA'nın hatalı işlenmesi ve sonrasında anormal protein oluşması ALS patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (44).

TDP-43 ve FUS'un da yer aldığı birkaç gen RNA bağlayıcı proteinleri kodlamakta ve bu genlerde ki mutasyonların ALS ve diğer nörodejeneratif hastalıklara neden olduğu bilinmektedir (44).

Tablo 1. FALS ve SALS'da gen mutasyonları (42)

Hastalık	Genetik	ÜMN	AMN	Lokus	Proteinler	Özellik
Familyal ALS						
ALS	OD	++	+++	21q22.1	SOD	Sadece ALS
ALS+frontotemporal demans	OD	++	+++	9q21-22	Bilinmiyor	ALS; demans
ALS+frontotemporal demans+parkinsonizm	OD	++	+	17q21	Tau	Demans, parkinsonizm; amyotrofi
ALS	X'e bağlı	++	+++	Xp11-Xq12	Bilinmiyor	Sadece ALS
Juvenil tip 1	OR	+	++	15q15-22	Bilinmiyor	Sadece ALS
Juvenil tip 2	OR	+	+	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Sadece ALS
Juvenil tip 3	OR	+++	+	2q33	Bilinmiyor	Sadece ALS
Juvenile	OD	++	++	9q34	Bilinmiyor	Sadece ALS; başlangıç 25 yaş altı
Sporadik ALS	Yok	++	+++	Yok	Bilinmiyor	Sadece ALS

OD: Otozomal dominant; OR: Otozomal resesif; ÜMN: Üst motor nöron; AMN: Alt motor nöron

FALS: Familyal ALS; SALS: Sporadik ALS

2.4.3 NÜKLEOSTOPLAZMİK VE ENDOZOMAL TRANSPORT

ALS'nin önemli bir patolojik özelliği, ALS hastalarının %95'inden fazlasında gözlenen TDP-43'ün nükleusta azalması ve sitoplazmik birikimidir (45).

ALS'de FUS ve hnRNPA1 gibi proteinlerin nükleer lokalizasyon sinyallerinde ki (NLS) mutasyonları da nükleositoplazmik taşıyımındaki kusurlara yol açmaktadır. Ayrıca GGGGCC'nin C9orf72'deki tekrarı, C9orf72 mRNA'nın hücre içi lokalizasyonunu etkilediğine ve dipeptit tekrar proteinlerinin üretimine yol açabileceğine inanılmaktadır (45).

Tablo 2. ALS'de gen fonksiyonları (43)

Gen	Lokus	Fonksiyon
<u>SOD1</u>	<u>21q22</u>	<u>Superoksit metabolizması</u>
<u>TARDBP</u>	<u>1p36</u>	<u>RNA metabolizması</u>
<u>FUS</u>	<u>16p11</u>	<u>RNA metabolizması</u>
<u>OPTN</u>	<u>10p13</u>	<u>Membran ve vezikül fonksiyonu dahil birçok fonksiyon</u>
<u>VCP</u>	<u>9p13</u>	<u>Ubiquilin ve otofagozom maturasyonu</u>
<u>SQSTM1</u>	<u>5q35</u>	<u>Protein denatürasyonu</u>
<u>UBQLN2</u>	<u>Xp11</u>	<u>Protein denatürasyonu</u>
<u>C9ORF72</u>	<u>9p21</u>	<u>Bilinmiyor</u>
<u>PFN1</u>	<u>17p13</u>	<u>Aktin polimerizasyonu</u>
<u>ALSIN</u>	<u>2q33</u>	<u>Vezikül transportu</u>
<u>SETX</u>	<u>9q34</u>	<u>RNA/DNA helikaz</u>
<u>VAPB</u>	<u>20q13</u>	<u>Vezikül transportu</u>
<u>DCTN1</u>	<u>2p13</u>	<u>Aksonal transport</u>
<u>ANG</u>	<u>14q11</u>	<u>Hipoksi duyarlı ribonükleaz</u>
<u>CHMP2B</u>	<u>3p11</u>	<u>Vezikül transportu</u>
<u>FIG4</u>	<u>6q21</u>	<u>Vezikül transportu</u>
<u>DAO</u>	<u>12q24.11</u>	<u>Bilinmiyor</u>
<u>ATXN2</u>	<u>12q24.12</u>	<u>Bilinmiyor</u>
<u>hnRNPA2B1</u>	<u>5p15</u>	<u>RNA metabolizması</u>
<u>hnRNPA2A1</u>	<u>12q13</u>	<u>RNA metabolizması</u>

2.4.4 ENDOZOM VE VEZİKÜL TRANSPORTU

TDP43'ün nöronal hücrelerde endozomal transportta rolü olduğu; TDP43 fonksiyon kaybının dendritik endozomların yapısını bozduğu ve bunun da nöron dejenerasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (13).

2.4.5 AKSONAL İLETİM BOZUKLUĞU

ALS'de DCTN, PFN1 ve TUBA4A'daki mutasyonlar, aksonal transport için gerekli olan proteinlerde anormalliklere yol açmakta bu da ALS patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır (46,48). Ayrıca NEFH ve PRPH gen mutasyonlarının da aksonal transport bozukluğuna nadiren sebep olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır (49,50).

2.4.6 DNA ONARIMI

FUS, nadiren de NEK1 and C2orf2 genlerinde ki mutasyonların ALS'de rolü olduğu bilinmesine rağmen DNA'nın hatalı onarım mekanizmasında ki rolü tam olarak anlaşılamamıştır (51-54).

2.4.7 EKSİTOTOKSİSİTE

Motor nöronlar diğer hücrelere göre daha az kalsiyum depolama ve α -amino-3-hidroksil-5-metil-4-isoksazolepropionik acid (AMPA) reseptörlerine (GLUR2 alt birimini daha az içerdiği için) sahip olduklarından kalsiyuma ve glutamat toksisitesine daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (55).

2.4.8 OLİGODENDROSİT DEJENERASYONU

Oligodendrositler, laktatın monokarboksilat 2 yoluyla taşınmasını sağlayarak aksonlara hayati bir metabolik destek sağlarlar (56,57). SOD1 mutasyonu nedeniyle oligodendrositlerde ki bu kayıp ALS'deki motor nöron aksonopatisine neden olmaktadır (56,57).

2.4.9 NÖROİNFLAMASYON

İnflamatuar yanıtlar, mikroglialar ve astrositlerin aktivasyonunun yanı sıra natural killer (NK) hücrelerinin, periferik T hücrelerinin ve monositlerin merkezi sinir sistemine sızmasını içerir (58). Bu inflamatuvar yanıtlar mikrogliya, nitrik oksit, oksijen radikalleri, sitokinler, glutamat ve motor nöron hücresi ölümüne yol açan bir dizi faktörün yanıtına neden olmaktadır (58).

2.4.10 MİTOKONDRIYAL DİSFONKSİYON

ALS'de bazı hastalarda mitokondriyal fonksiyon bozulmuştur. Bazı fare kaynaklı çalışmalarda da SOD1'de mutasyonun mitokondriyal disfonksiyona doğrudan etkisinin olduğu tespit edilmiştir (59).

2.5 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ TANISI VE TAKİBİ

ALS tanı kriterleri ilk olarak 1990 yılında oluşturulmuş ve 2000 yılında El Escorial kriterleri (Tablo 3) adı altında son halini almıştır. Bu kriterler günlük hayatta nadir olarak kullanılsa da çalışma ve araştırmalar için sıkça kullanılmaktadır (73).

El Escorial kriterleri altın standart olarak kabul edilmekte ve %100 spesifiteye sahiptir. Fakat tanı anında çeşitli nedenlerden dolayı sensitivitesi %62'ye kadar düşmektedir. El Escorial kriterlerinin sensitivitesi düşük olduğundan 2008 yılında Awaji kriterleri geliştirilmiş ve bu kriterler yardımıyla spesifiteyi değişmeden sensitivite %81,1'e kadar yükselmiştir (6).

Çeşitli ülkelerde ALS hastalarının takibinde, genel durumu hakkında tahmini bilgiler sağlayan Revize Edilmiş ALS Fonksiyonel Derecelendirme Skalası (ALSFDS-R) kullanılmaktadır. Revize Edilmiş ALSFDS-R konuşma, salya, yutma, el yazısı, beslenme, giyinme ve kendine bakım, yatakta dönme ve örtünme, yürüme, merdiven çıkma, dispne, ortopne ve solunum yetmezliği şeklinde 12 parametreden oluşan bir ölçek olup toplam 48 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Her bir soru 0 ile 4 puan arasında değerlendirilir ve hastaların genel durumunun kötüleşmesine bağlı olarak puanlar dörtten aşağı doğru azalır (75).

2.6 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ SEMPTOM VE BULGULAR

Hastalığın ilk semptomları genellikle hastaların %30-50'sinin üst ekstremitesinin, %20-40'ının ise alt ekstremitenin bir bölgesinin distalinden başlayan asimetric kuvvet kaybı, atrofi, el ve kol kaslarında başlayan kramplar ve fasikülasyonlardır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde spastisite, patolojik refleksler ve klonus gibi piramidal bulgulara da rastlanılabilir (76) (Tablo 4).

Tablo 3. El Escorial kriterleri (77)

Klinik olarak kesin ALS	3 bölgede ÜMN ve AMN bulguları
Klinik olarak muhtemel ALS	2 bölgede ÜMN ve AMN bulguları, bazı ÜMN bulgularının AMN bulgularından daha rostral olması şartıyla
Laboratuvar destekli, klinik olarak muhtemel ALS	Sadece bir bölgede ÜMN ve AMN bulguları ya da sadece bir bölgede ÜMN bulguları ile birlikte en az 2 ekstremitede elektromiyografik olarak AMN bulguları saptanması
Klinik olarak olası ALS	Sadece bir bölgede ÜMN ve AMN bulguları veya iki bölgede ÜMN bulguları veya AMN bulgularının ÜMN bulgularından daha rostralde olması ve laboratuvar ile destekleyici bulgu olmaması

ÜMN: Üst motor nöron; AMN: Alt motor nöron

Tablo 4. ALS’de üst motor nöron ve alt motor nöron tutulum bulguları (77)

	Alt motor nöron	Üst motor nöron
Servikal	Kollarda atrofi Kol, boyun veya diyaframda fasikülasyonlar	Hoffman bulgusu
Torasik	Abdomen ve sırtta fasikülasyonlar	Karın cildi refleks kaybı
Lomber	Bacaklarda atrofi Bacak ve alt sırtta fasikülasyonlar	Ekstansör taban cildi refleksi Çapraz adduktor refleksi
Beyin sapı	Flask dizartri Dil atrofisi Dilde fasikülasyonlar Normal veya azalmış refleksler	Spastik dizartri Dilde normal görünüm Hiperaktif öğürme refleksi Artmış çene refleksi Laringospazm Pozitif snout refleksi Psödobulbar ağlama-gülme

2.7 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

ALS yönetimi multidisipliner bir yaklaşımla uzman nörologlar, psikologlar, beslenme uzmanları, pulmonologlar, fizyoterapistler, konuşma terapistleri ve uzman hemşirelerden oluşan bakım konusundaki etkin kişilerin iş birliği ile sağlanabilir (60) (Tablo 5).

Riluzol, şu anda, ALS'li hastalarında kullanılan ve sağkalımı arttırdığı gösterilen tek Food and Drug Administration (FDA) onaylı ilaçtır. Riluzol presinaptik inhibisyon ve ardından serebrokortikal sinir terminallerinden glutamat salınmasını tetikleyerek glutamatın nörotoksitesini azaltmaktadır (74).

2.7.1 HASTALIĞI HAFİFLETİCİ FAKTÖRLER

ALS tedavisi için 50'den fazla ilaç piyasaya sürülse de şu anda sadece iki bileşik (riluzol ve edaravone) kullanılmaktadır (13).

Riluzol, ALS için ilk FDA onaylı tedavidir (13,74). Etki mekanizması tam olarak anlaşılmamasına rağmen, voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke ederek glutamaterjik nörotransmitasyonu azalttığı düşünülmektedir (13). Antioksidan bir ajan olan Edaravone kullanımının ise erken başlangıçlı ve hızla ilerleyen ALS hastalarında hastalığın ilerlemesini yavaşlatabildiği görülmüştür (13).

2.7.2 SEMPTOMATİK TEDAVİLER

2.7.2.1 SİPASTİSİTE

Spastisite ALS hastaların birçoğunda görülen ve çok azında tedavi gerektiren bir semptomdur. Çoğunlukla kullanılan ilaçlar baklofen ve tizanidindir (13). Kanabinoidler de bazı ALS hastalarında kullanılmaktadır (62).

2.7.2.2 SİYALORE

Siyalore (hipersalivasyon), ALS hastalarında ağızda tükürüğün birikmesine neden olan en rahatsız edici semptomlardan biridir. Bulbar tutulumlu hastalarda ve hastalığın geç dönemlerinde görülmektedir. Tedavisinde atropin, hiyosin (skopolamin), amitriptilin ve glikopirolat gibi antikolinergik ilaçlar kullanılır (13).

2.7.2.3 AĞRI

ALS hastalarında ağrı %15-85 arasında görülür. Tedavi amaçlı gabapentin, pregabalin, trisiklik antidepressanlar (nöropatik ağrı için), non-steroid antiinflatuarlar (NSAID'ler), opioidler kullanılmaktadır (63).

2.7.2.4 KAS KRAMPLARI

Kas krampları, ALS hastalarının yaklaşık dörtte birinde (özellikle spinal başlangıç hastalığı olan bireylerde) ağrının ana nedenidir ve motor ünitelerin dengesizliğinden kaynaklanmaktadır (64).

2.7.2.5 DİSFAJİ

ALS'de disfaji semptomların progresyon hızı son derece değişkendir. ALS'de bulbar tutulumunun ve disfajinin en sık görülen erken fiziksel bulguları sıklıkla dil kaslarıyla ilişkilidir. Dilde ki kas gücü kaybı hastaların genellikle yutkunmanın oral fazında zorlanmasına (gıdaların ağız içinde döndürülmesine ve çiğnenmesine) neden olmaktadır. Öksürük ve yemek yeme sırasında boğulma hissi hastalarda sıklıkla görülür. Disfaji hastalarda sadece dehidratasyon ve malnütrisyonu açmaz; aynı zamanda aspirasyon ve sonrasında ölümle sonuçlanan aspirasyon pnömonisine de yol açar (8).

Bazı rehabilitasyon teknikleri (pozisyonel yutma tedavisi, ağız-yüz-motor hareketlerini kuvvetlendirme tekniği, duyuşal uyarma tekniği, elektriksel uyarı tekniği) veya videofloroskopi (vf) bulgularına göre gıdaların uygun modifikasyonu bu dönemde uygulanabilmektedir. Beslenme mümkün olduğunca uzun süre ağızdan yapılmalı, bulbar semptomların başlangıcından sonra tercihen 6 ayda bir (4 ay ile 10 arasında) vf yaptırılmalıdır (8).

2.7.2.6 DİZARTRİ

Dizartri, ALS'li hastaların %30'unda ortaya çıkan semptomdur ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde %80'den fazlasında anartria meydana gelmektedir. Konuşma terapisi, dizartrinin ilerlemesinin önlenmesinde ve alternatif iletişim teknikleri arasında uygulanabilir bir yöntemdir (65).

2.7.2.7 DERİN VEN TROMBOZU

ALS'li hastalarda derin ven trombozu insidansı %2,7 ile %11,2 arasında değişmektedir (66,67). Tedavisinde antikoagülanlar ya da antiagreganlar kullanılabilir.

2.7.2.8 PSİKOLOJİ

ALS'li hastaların %50'sine yakının da depresyon bildirilmekle beraber genel olarak, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) veya trisiklik antidepresanlar ile hastalar tedavi edilirler (68,69).

2.7.2.9 SOLUNUM SIKINTISI

ALS 'li hastalar çoğu zaman solunum sıkıntısından ölmektedir. Çalışmalar erken non-invaziv mekanik ventilatör (NIMV) desteği başlanan hastaların mortalitesinin daha geç olduğunu göstermektedir.

2.8 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ'DA GÖRÜLEN MALNÜTRİSYON VE NEDENLERİ

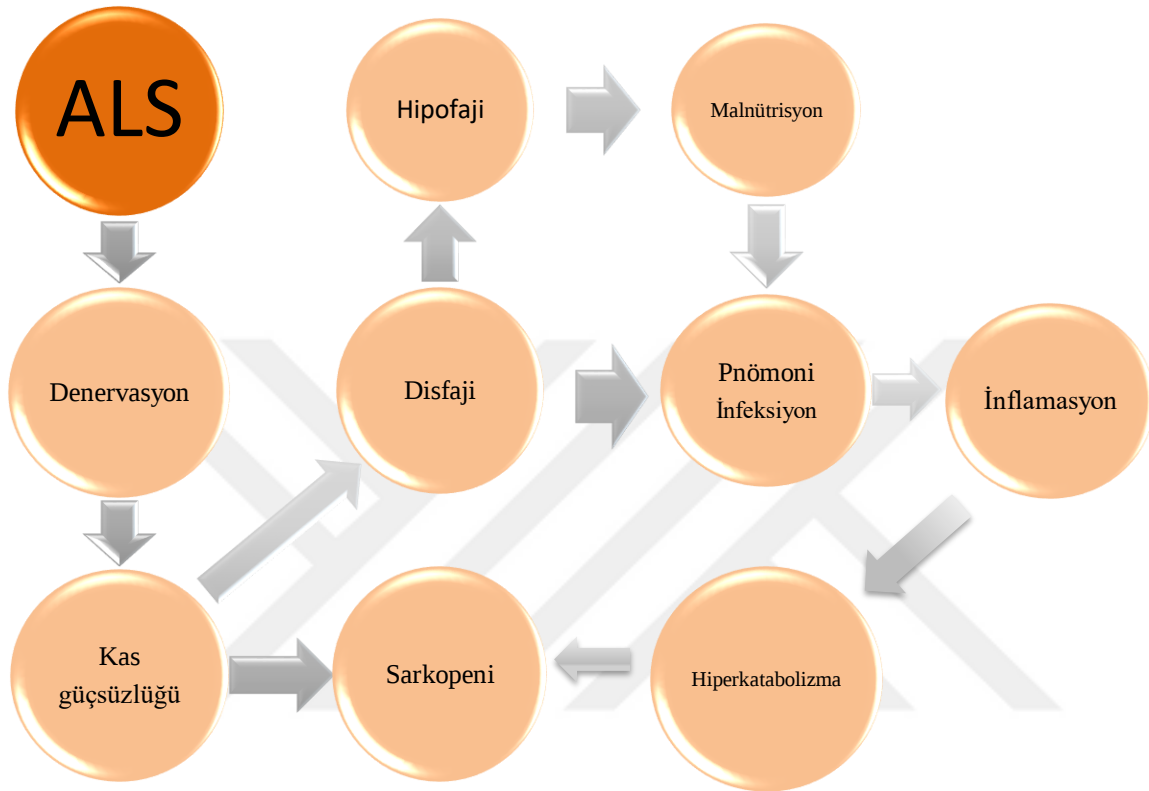
Malnütrisyon, yetersiz beslenme veya hastalıklara bağlı beslenme bozukluğu nedeniyle vücutta görülen değişikliklerin tamamı olarak tanımlanabilir. Malnütrisyon denildiğinde geleneksel olarak protein ve/veya kalori (protein-enerji) malnütrisyonu kastedilmesine rağmen bazen de obezite gibi kalori fazlalığı veya vitamin toksisitesi de kastedilmektedir (70).

Malnütrisyon, ALS'de prognozu olumsuz etkileyen önemli bir risk faktörüdür ve hastaların %16-53'ünde görülmektedir (72).

Tablo 5. ALS'de malnütrisyon riski ile ilişkili faktörler (71)

Bulbar nöronların dejenerasyonu ile oluşan disfaji (ALS'de aspirasyon, yetersiz beslenme, kilo kaybı ve dehidritasyon riskinde artışa yol açan en önemli semptomdur)
Genellikle psikososyal sıkıntı, depresyona bağlı ortaya çıkan anoreksi
Karın ve pelvik kasların zayıflığı, fiziksel aktivite azlığı, düşük lifli diyet nedeniyle oluşan kabızlık
Artan solunum disfonksiyonu, akciğer enfeksiyonları nedeniyle artan enerji ihtiyacı
Temel olarak frontotemporal demansa bağlı oluşan bilişsel işlev bozukluğu (vakaların%20-50'si)

Kilo kaybı ve malnütrisyon ALS'nin en önemli kötü prognoz kriterlerinden biridir (11). Yapılan çalışmalarda ALS malnütrisyonlu olgularda ölüm riskinin olmayanlara göre 7,7 kat arttığı bildirilmiştir (11,79).



Şekil 1. Amyotrofik lateral sklerozda malnütrisyon, inflamasyon ve sarkopeninin kısır döngünün şematik gösterimi. 1) ALS'de giderek artan kas disfonksiyonları , disfaji, hipofaji, yetersiz beslenme ve sarkopeniye yol açar; 2) disfaji aspirasyon pnömonisine ve enfeksiyon riskinde artışa neden olabilir; 3) enfeksiyon riski ayrıca bağışıklık yanıtını azaltan yetersiz beslenme ile daha da artar; 4) enfeksiyonlar sistematik inflamasyon yanıtı artışına neden olur; 5) inflamasyon hiperkatabolizmaya neden olarak malnütrisyon riskini artırır; 6) malnütrisyon ve hiperkatabolizma sarkopeniyi daha da kötüleştirir (kas kütlesi ve fonksiyon kaybı); 7) kısır döngü tamamlanır (78)

2.9 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ'DA NUTRİSYONEL DEĞERLENDİRME VE NUTRİSYON DESTEĞİ

ALS'de n trisy n durumunun değerlendirmesinde çeşitli yöntemler kullanılmakla beraber bu yöntemlerin her biri tek başına hastanın maln trisy n durumu hakkında fikir vermemektedir. Bu n trisy nel değerlendirme yöntemleri hastanın anamnezi, fizik muayenesi, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal belirteçleri ve sistemik tarama yöntemlerinden oluşmaktadır (80,82).

2.9.1 ANAMNEZ

Hastaların beslenme öyküsünün alınması hasta anamnezinde ilk aşamayı oluşturur. Hastanın besin tüketimin hesaplanmasında çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemler 24 saatlik hatırlatma veya kayıt tutma ile besin tüketim yöntemi, besin tüketim sıklığı, diyet öyküsüdür (81).

Hasta anamnezinde daha sonra ise son dönemlerde vücut ağırlığında artma ya da azalma olup olmadığı, vücut ağırlığında ki bu değişikliğin ne kadar sürede gerçekleştiği, iştah durumu ve istah durumunun beslenmesini ne kadar etkilediği, gastrointestinal sistem yakınmaları (bulantı, kusma, ishal gibi), günlük ihtiyaçlarını yerine getirebilme durumu, mevcut hastalığının besin alımına etkileri sorgulanır (80).

Genellikle hastaların iletişim problemlerinden dolayı, beslenme ve kilo değişimi gibi öyküleri hasta yakınından öğrenilir. Hasta yakını da yoksa sorun ciddi boyutlara varmaktadır (80).

2.9.2 F ZİK MUAYENE

N trisy nel durumun değerlendirilmesinde ikinci basamak fizik muayanedir. Fizik muayenede kas zaafiyeti, fonksiy nel kapasitede azalma, ciltte ve saçta renk değişiklikleri,  dem, hepatomegali üzerinde durulması gereken önemli fizik muayane bulgularıdır (80).

2.9.3 ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

2.9.3.1 BOY UZUNLUğU

Boy  l  m  için ayakta duramayan, yatağa bağımlı, vücut yapısı bozukluğu ya da organ amputasyonu olan hastalarda tahmini boy uzunluğunu  l me amaçlı yarım kulaç uzunluğu, ulna uzunluğu ve diz y kseklıği sıklıkla kullanılmaktadır (81,82)

2.9.3.2 VÜCUT AĞIRLIĞI ÖLÇÜMÜ

Vücut ağırlığı, vücutta ki protein kitlesini ve enerji deposunu gösteren, beslenme durumunun göstergesi olarak sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (80).

Vücut ağırlığı mümkünse aç karına, dışkılama sonrasında veya mümkün olmadığında sürekli aynı saatlerde, ince bir giysi ile ölçülmelidir (81)

Hastalardaki malnütrisyonun derecesi vücut ağırlığı kayıp dereceleri ve BKİ ölçülerek anlaşılabilir.

2.9.3.3 BEDEN KİTLE İNDEKSİ(BKİ)

$BKİ (kg/m^2) = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / ((\text{Boy uzunluğu (m)} \times \text{Boy uzunluğu (m)})$

Tablo 6’da BKİ’ye göre malnütrisyon sınıflandırılması gösterilmektedir.

Tablo 6. Beden Kitle İndeksine göre malnütrisyon sınıflandırılması

BKİ	Malnütrisyon derecesi
<18,5 kg/m ² (Yaş 16-65 arasında <18,5 kg/m ² olmalı;>65 ise <20 kg/m ² olmalı)	Zayıf
18.5-24,9 kg/m ²	Normal kilolu
25-29,9 kg/m ²	Fazla kilolu
30-34,9 kg/m ²	1.derece obez
35-39,9 kg/m ²	2.derece obez
>40 kg/m ²	3.derece obez

BKİ obezite, kas kitlesi artışı veya ödem sebepli kilo artışını ayırmada çok elverişli bir yöntem değildir.

BKİ, nöromusküler hastalık sahibi hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Nöromusküler hastalıklarda ki kas atrofisi, azalan gıda alımı ve kas ile yağın vücutta ki dağılımına bağlı değişiklikler BKİ’yi doğru yansıtmayabilir (88). Fakat BKİ kolay, hızlı ve noninvaziv olduğundan takiplerde genellikle BKİ kullanılır.

2.9.3.4 ÜST KOL ÇEVRESİ ÖLÇÜMÜ, BALDIR ÇAPI ÖLÇÜMÜ, TRİSEPS DERİ KALINLIĞI

Yağsız vücut dokusunun saptanmasında en sık üst orta kol çevresi (MUAC) ve baldır çapı (CC) ölçümü; yağlı vücut dokusunun saptanmasında ise en sık triceps deri kıvrım kalınlığı (TSF) ölçümü kullanılmaktadır (84-86).

MUAC omuz ve dirsek arasındaki mesafenin orta noktasından üst ölçülür ve erkeklerde <23 cm ve kadınlarda <22 cm olması kas kitlesinin azaldığını göstermektedir (86). Yaşlılarda ise CC ölçümünün kas kitlesini değerlendirmek için daha uygun bir yöntem olduğu kabul edilmekte ve <31 cm altındaki değerler azalmış kas kitlesi olarak yorumlanmaktadır (85). Yapılan bazı çalışmalarda ise MUAC'ın 22,5 cm altında olması, hastanın yaşından veya cinsiyetinden bağımsız olarak <18,5 kg / m²'lik BKİ ile uyumlu olduğunu göstermiştir (85).

Vücut yağının yaklaşık %60'ı cilt altındadır ve deri kıvrım kalınlığı ölçülerek deri kıvrım kalınlığı ölçülerek vücut yağ yüzdesi hakkında fikir edinilebilir. Triseps deri kıvrımının kalınlığı kolun arkasında olekranon ve akromion arasındaki orta noktadan cilt kısıtılarak ölçülür. Fakat bu yöntem yakın takipte değişiklik göstermediği, ölçüm yapan kişiye bağlı olduğu ve sıvı retansiyonundan etkilendiği için kullanımı kısıtlıdır (72,85)

TSF'nin erkeklerde <12,5cm, kadınlarda ise <16,5cm olması zayıflık; erkeklerde >20cm, kadınlarda >25cm olması ise şişmanlık olarak değerlendirilir (87).

2.9.3.5 BİYOELEKTRİKSEL İMPEDANS ANALİZİ ve DUAL ENERJİ X ABSORBSİYOMETRESİ

Dual enerji x absorbsiyometresi (DEXA) kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için kullanılır. Tüm vücut taramalarında yağ dokusu ve FFM değerleri hesaplanmasında cihaza özgü formüllerden yararlanılmaktadır.

Biyoelektrik impedans analizi (BIA) vücut yağ oranının hesaplanmasında en etkili yöntemlerden biridir. Bu yöntem yağ dokunun uygulanan elektrik akımına karşı zayıf geçirgen olması esasına dayanmaktadır. BIA ile vücut yağ yüzdesi ve ağırlığı, yağsız doku oranı ve ağırlığı, toplam vücut ağırlığının yüzde olarak seviyesi, toplam vücut su miktarı, tahmini bazal metabolik oran, tahmini ortalama enerji gereksinimi, beden kitle indeksi ve akımın geçişine karşı vücut direnci (impedans) saptanır (89).Yapılan çalışmalar ALS hastalarının malnütrisyon durumunun değerlendirilmesinde BIA'yı önermektedir (88,89).

2.9.4 BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

Visseral proteinlerden olan albümin, transferrin, prealbümin ve retinol bağlayıcı protein hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesinde ve hastaların izlenmesinde kullanılabilir (Tablo 7). Fakat bu proteinler negatif akut faz proteinleri olduklarından, CRP gibi pozitif akut faz proteinleri ile birlikte değerlendirilmeleri önerilir (82).

Total lenfosit sayısında, bağışıklık sistemi ile ilişkili olduğundan beslenme durumunu doğru yansıtmayabilir. Yaşlılarda da malnütrisyon göstergesi açısından güvenilir değildir (82). Total lenfosit sayısının 2000-3500 arasında olması normal, 1500-1800 arasında olması hafif derecede malnütrisyon, 900-1500 arasında olması orta derecede malnütrisyon, 900'den küçük olması ise ağır derecede malnütrisyon olduğunu gösterir (80,82).

Somatik protein durumunun değerlendirilmesinde kullanılan kreatinin boy indeksi (Ölçülen 24 saatlik idrar kreatinini x 100/ideal idrar kreatinini; kadında 18mg/kg/gün, erkek de 23mg/kg/gün) ve nitrojen azot dengesi toplam vücut proteinin kaybının derecesini daha doğru yansıtmaktadır (82). Kreatinin kas kütlesi ile orantılı bir şekilde günlük atıldığı için böbrek hastalıklarında, et ürünlerinin yüksek tüketiminde, stres, ileri yaş, travma, egzersiz, kortikosteroid kullanımı, nörodejeneratif hastalıklarda düzeyleri değişmektedir (82). Bulunan indeks değeri %60-80 ise orta dereceli, %60'ın altında ise ciddi kas kaybını gösterir (82). Nitrojen azot dengesi daha çok klinik araştırmalarda kullanılmakla beraber güncel hayatta kullanımı yaygın değildir (91).

Tablo 7. Malnütrisyonunda visseral protein parametreleri (90)

	Yarılanma ömrü	Normal değer	Malnütrisyon göstergesi	Yükselme
Albumin(g/dl)	14-20 gün	3.5-5.0	2.8-3.5 Hafif 2.1-2.7 Orta <2.1 Ağır	Dehidratasyon
Transferrin(mg/dl)	8-10 gün	200-400	150-200 Hafif 100-150 Orta <100 Ağır	Gebelik, hepatit, Anemi, dehidratasyon
Prealbümin	2-3 gün	15.7-29.6	10-15 Hafif 5-10 Orta <5 Ağır	Böbrek yetmezliği
Retinol bağlayıcı protein(mg/dl)	12 saat	2.7-7.6		Böbrek yetmezliği Gebelik

2.9.5 SİSTEMİK TARAMA YÖNTEMLERİ

Malnütrisyonu olan ya da malnütrisyon gelişme riski yüksek olan hastaları saptamada çeşitli tarama yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlardan sıklıkla kullanılanları: Mini Nütrisyonel Araştırma (MNA 1999), Subjektif Global Araştırma (SGA 1987), Nütrisyonel Risk Tarama Skoru 2002 (NRS 2002) (Tablo 8.1, Tablo 8.2). Malnütrisyon Minimal Tarama Aracı (MUST 2000) ve Nütrisyonel Tarama İndeksi (NSI)'dir. Fakat bu yöntemler arasında altın standart olarak kabul edilmiş bir yöntem yoktur (81).

Tablo 8.1 NRS 2002 (90)

Başlangıç taraması		
BKİ<20,5?	Evet	Hayır
Son 3 ay içinde kilo kaybı var mı?	Evet	Hayır
Geçen hafta içinde besin alımında azalma var mı?	Evet	Hayır
Şiddetli bir hastalık var mı?	Evet	Hayır
Evet: Eğer herhangi bir sorunun yanıtı evet ise tablo 8.2'ye geçilir.		
Hayır: Eğer hayırsa hasta her hafta taranır. Majör operasyon yapılacaksa olası risk durumuna karşı önlem niteliğinde bir nütrisyon planı geliştirilir.		

Tablo 8.2 NRS 2002 (90)

Yok Skor 0	Normal nütrisyon durumu	Yok Skor 0	Normal besin gereksinimleri
Hafif Skor 1	3 ayda > %5 kilo kaybı ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75'inin altında	Hafif Skor 1	Kalça kırığı* Akut komplikasyonları olan kronik hastalar: siroz*, KOAH*, kronik hemodiyaliz, diabet, onkoloji
Orta Skor 2	2 ayda > %5 kilo kaybı veya BKİ 18.5–20.5+ genel durum bozukluğu veya son haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %25-60'ı	Orta Skor 2	Majör abdominal cerrahi* İnme* Şiddetli pnömoni Hematolojik malignite
Şiddetli Skor 3	1 ayda > %5 kilo kaybı (3 ayda > %15) veya BKİ<18.5 + genel durum bozukluğu veya son haftaki besin alımı normalin %0-25'i	Şiddetli Skor 3	Kafa travması* Kemik iliği transplantasyonu*, Yoğun bakım hastaları (APACHE > 10)

Yaş>70 ise toplam skora 1 ekle

toplam skor

Skor > 3: Hasta nütrisyon riski altındadır ve bir nütrisyon planı yapılır

Skor < 3: Haftada bir taranmalı. Majör operasyon planı varsa yine bir nütrisyon planı geliştirilmelidir.

2.10 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ'DA ENERJİ VE BESİN ÖĞELERİ GEREKSİNİMLERİ

ALS'de enerji ve protein ihtiyaçlarını belirlemek zordur. Hastaların yaklaşık %50'si toplumdaki sağlıklı popülasyona kıyasla %10 daha fazla hipermetaboliktir ve %15-20'si daha az kalori almaktadır (11,92). Tablo 9'da ALS'de enerji dengesi ve enerji dengesini etkileyen faktörler gösterilmektedir.

Tablo 9. ALS'de enerji dengesi (5)

ALS	
Çiğneme zorlukları	İskelet kası atrofisi
Disfaji	Kısıtlı fiziksel aktivite
El beceri kaybı	
Psikolojik stres ve depresyon	
Çoklu ilaç kullanımı	
Sıvı alımında zorlanma	
Solunum yetmezliği	
Tükrük salgısı sorunları	
<i>Azalan enerji alımı?</i>	<i>Azalan enerji ihtiyacı?</i>
Enerji Dengesi?	

Yağsız vücut kütlesi, yaş, cinsiyet, ağırlık ve dolaşımdaki nötrofil sayısındaki artış, hastaların hipermetabolizması ile ilişkili bulunmuştur. Mitokondrial enerji üretimini içeren patofizyolojik süreçler veya sempatoadrenerjik aktivasyon ve genetik faktörler (Ailesel ALS hastaları, sporadik ALS hastalarına göre daha yüksek bazal enerji ihtiyacına sahiptir) de hipermetabolizma da rol oynayabilir (5,92).

Birçok ALS hastasında ortalama enerji ihtiyacı 30-35 kcal/kg'dir (72). Şişman hastalarda 20-25 kcal/kg; normal kiloda ki hastalarda 25-30 kcal/kg; zayıf hastalar ya da spastisite, hipertoniye, artmış kas refleksleri gibi ek enerji ihtiyacı olan hastalar da ise 35-40 kcal/kg enerji alımı sağlanmalıdır (72). Solunum kası güçsüzlüğü olan hastalarda aşırı kalori

alımını ve buna bağlı ortaya çıkabilecek metabolik yükten kaçınılması gerekmektedir (80). Bazal enerji ihtiyacını hesaplamada altın standart yöntem indirekt kalorimetre yöntemidir fakat indirekt kalorimetre yönteminin kullanılmadığı durumlarda Harris Benedict (Tablo 11) ve Mifflin-St Jeor denklemleri gibi cinsiyet ve yaşın değişkenler olarak dahil edildiği tahmin denklemleri seçilmelidir (93). Genelde Harris Benedict denklemi kullanılır. Bu denklemle bazal enerji ihtiyacı hesaplanır ve buna hastanın mevcut aktivite faktörü ve stres faktörü eklenmelidir (80,93).

Tablo 10. Günlük enerji ihtiyacı ve kadın-erkek için Harris Benedict denklemi

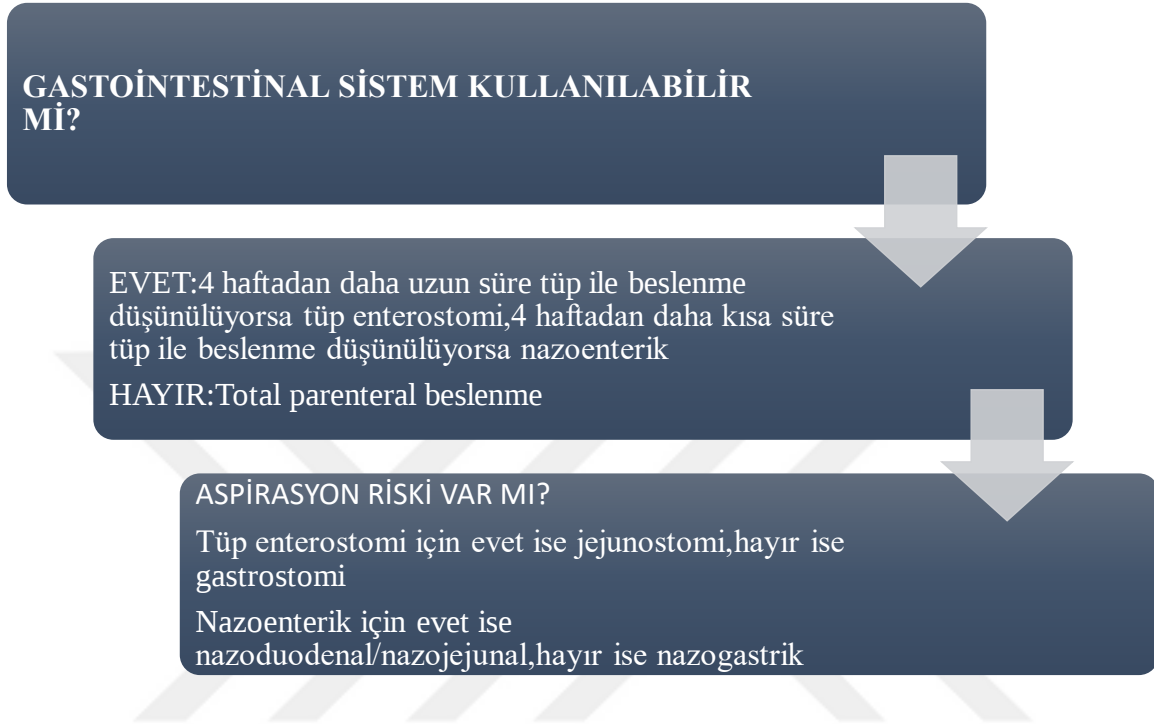
Günlük enerji ihtiyacı	Bazal enerji ihtiyacı+Aktivite faktörü+Stres faktörü
Kadınlar için Harris Benedict	$66.5 + (13.7 \times \text{ağırlık(kg)} + (5 \times \text{boy(cm)}) - (6.7 \times \text{yaş}))$
Erkekler için Harris Benedict	$655 + (9.6 \times \text{ağırlık(kg)} + (1.8 \times \text{boy(cm)}) - (4.7 \times \text{yaş}))$

ALS hastalarında hastalık süresince malnütrisyon gelişmesini önlemek için erken dönemde nütrisyon desteği sağlanmalıdır. Günlük protein alımları 1-1,5 gr/kg/gün olmalıdır (72). Ayrıca yapılan çalışmalarda whey proteini takviyesinin, kilo ve yağsız vücut kütesinin korunmasında yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (11). Dallı zincirli aminoasitlerin bulunduğu özel ürünlerin kullanımında ise görüş birliği oluşmamıştır (81).

Sonuç olarak agresif ve erken beslenme tedavisi, hastalığın seyrini, yaşam kalitesini ve hayatta kalmayı önemli ölçüde etkileyebilir (10).

2.11 AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ'DA BESLENME DESTEĞİ

Şekil 2. Enteral beslenme ve uygulama yerinin seçimi (96)



Tablo 11. Enteral nütrisyon yolları (96)

Oral yol			
Gastrik yol	Nazogastrik beslenme tüpü	Cerrahi gastrostomi	PEG
Duodenal yol	Nazoduodenal beslenme tüpü		
Jejunal yol	Nazojejunal beslenme tüpü	Cerrahi jejunostomi	PEJ
İntravenöz yol	TPN		

PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi; PEJ: Perkütan endoskopik jejunostomi

ALS hastalarında çeşitli nedenlerle meydana gelen malnütrisyon ve enerji ihtiyacında ki artış, kalori tüketimini azaltmayı ya da sıklıkla kalori alımını arttırmayı amaçlayan çeşitli beslenme yöntemlerinin kullanılmasını gerektirmektedir. Bu yöntemler, yeme alışkanlığını değiştirmek, yemek yeme sırasında çeşitli postüral tavsiyeler, oral beslenme takviyeleri, enteral veya

parenteral beslenmeyi içerir. Ağızdan alınan besin takviyeleri, genellikle hastanın oral alımı yetersiz olduğunda kilo kaybını önlemek veya en aza indirmek için kullanılan ve invaziv olmayan ilk yöntemdir. ALS'li bireylerin %75'inden fazlası hastalığın bir döneminde oral beslenme takviyesi kullanır. Fakat hastalığın ilerlemesi ve hastalığın ilerlemesine bağlı oral gıda alımında azalma, mevcut oral beslenme takviyelerinin kullanımı sınırlandırmaktadır. Bu noktada hastanın prognozu ve yaşam kalitesi göz önüne alınarak enteral beslenmeye geçilip geçilmemesine karar verilmelidir (11).

Enteral nütrisyon ağızdan jejenuma kadar gastrointestinal sistemin değişik bölgelerine ulaşarak uygulanan bir yöntemdir (Tablo 12). Bu bölgelere doğrudan oral boşluk, nazogastrik ve nazoduodenal tüp, perkütan gastrostomi (PEG) ya da perkütan jejunostomi (PEJ) veya cerrahi olarak ulaşılabilir. Enteral nütrisyon uygulanmasında seçilecek bölge hastanın beslenmeyi tolere edebildiği en üst fizyolojik bölge olmalıdır (84,94). Enteral beslenmede ilk tercih edilecek yöntem eğer bir kontrendikasyon yok ise oral yoldur (8,84,94) Oral alamayan hastalarda gastrostomi, o da mümkün değilse jejunostomi tercih edilmelidir.

Hastanın oral yoldan beslenmesine destek olunmalıdır. Bu amaçla gıdaların modifikasyonu, zenginleştirilmiş gıda takviyeleri, gıda suplemanları, fonksiyonel gıdalar, içeriği değiştirilmiş gıdalar ve kıvamı artırılmış sıvılara geçilmelidir. Hastaların hala yeterli enerji, protein, sıvı, vitamin ve mineral ihtiyacı karşılanamıyorsa medikal nütrisyon tedavisinin ilk basamağı olan oral nütrisyon suplemanlarına geçilmelidir. Oral nütrisyon suplemanlarını da tolere edemeyen hastaların 4 haftadan daha kısa süre enteral beslenmeleri planlanıyorsa nazo-gastrik, nazo-jejunal veya nazo-post-pilorik yol; 4 haftadan daha uzun süre enteral beslenmeleri planlanıyorsa PEG, PEJ tercih edilmelidir. Tüm bu yöntemlere rağmen yeterli nütrisyon desteği sağlanamayan hastalara intravenöz parenteral yoldan beslenme desteğine geçilmelidir. (94,95). Şekil 2'de enteral beslenme uygulama yolunun seçimi gösterilmektedir.

2.11.1 ENTERAL BESLENMENİN AVANTAJLARI, KOMPLİKASYONLARI VE KONTRAENDİKASYONLARI

Enteral nütrisyonun en önemli avantajı gastrointestinal sistem (GİS) mukozal atrofiyi önlemesi, GİS florasını koruması ve intestinal PH dengesini sağlayarak bakteriyel translokasyonu önlemesidir. Ayrıca hepatosplenik kan akımını artırır, enfeksiyon ve organ yetmezliği riskini azaltır. Ucuz, kolay ve hastaya spesifik uygulanabilir bir yöntemdir (96).

Tablo 12. Enteral beslenme sırasında sık karşılaşılan komplikasyonlar, nedenleri ve yönetimi (100)

Komplikasyonlar	Olası nedenler	Yönetim
Bulantı	Yüksek volumle beslenme, ilaçlar	Beslenme hacmi veya oranı azaltılır, bulantı nedeni olacak olası ilaçlar gözden geçirilir, endike ise antiemetikler kullanılır.
Kusma	Gis obstruksiyonu, ilaçlar, gecikmiş gastrik boşalma	Gis obstruksiyonu varsa enteral beslenme durdurulur. Kusma nedeni olacak ilaçlar gözden geçirilir, endike ise antiemetikler kullanılır.
Gecikmiş gastrik boşalma	Diyabet, stres, yüksek yağ içerikli solüsyonlar, gastrik ilaçlar(opoidler)	Duodenal veya jejunal beslenme düşünülür, prokinetiklerle tedavi düşünülür, düşük yağ içerikli solüsyonlar kullanılır, 4 saatte bir gastrozidüel volüm (GRV) kontrol edilir, 1 saat enteral beslenme durdurulur ve tekrardan kontrol edilir.
Diye	Aşırı osmotik alım İlaçlar İntestinal infeksiyonlar Kontamine solüsyonlar Düşük rezidüel beslenme solüsyonları Laktoz intoleransı Stres	Oral tedaviler gözden geçirilir (hiperosmolar veya sorbitol içeren solüsyonlar), bolus beslenme yerine devamlı beslenmeye geçilir, düşük osmolaliteli solüsyonlar kullanılır. Antibiyotikler, H ₂ reseptör antagonistleri, magnezyum ve magnezyum içeren antasitler gözden geçirilir. C.difficile ve bakteriyel aşırı çoğalma dışlanır. Beslenme solüsyon çanta ve tüpleri 24 saatte bir değiştirilir. Fiberle zenginleştirilmiş beslenme solüsyonları kullanılır. Laktoz alımından kaçınılır Endike ise sedasyon uygulanır ve uygun çevresel ortam sağlanır.
Kabızlık	Yetersiz sıvı alımı Düşük rezidüel solüsyon kullanımı Azalmış intestinal motilite	Sıvı alımı artırılır. Fiberden zengin solüsyon kullanılır. İntestinal tıkanıklık, ileus, intestinal psödoobstruksiyon ekarte edilir. Gis motilitesi düzelinceye kadar enteral beslenme durdurulur. Laksatiflerle tedavi edilir. Kabızlık nedeni olabilecek ilaçlar gözden geçirilir. Hipokalemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları gözden geçirilir.
Abdominal kramp	Hızlı beslenme	Enteral beslenme hızı veya oranı azaltılır. Enteral beslenme volümü basamak basamak artırılır.

Enteral nütrisyon komplikasyonları (Tablo 12) gastrointestinal bölgede kramp, distansiyon, kusma, bulantı, konstipasyon, diyare, malabsorbsiyon, iskemi-nekroz, ileus; mekanik komplikasyonları rinit, otit, sinüzit, aspirasyon, özefagus erozyunu, tüpün yer değiştirmesi, tüpün tıkanması ve perforasyon; metabolik ve infektif komplikasyonları sıvı-elektrolit dengesizliği, hipo-hiperglisemi, bakteri kontaminasyonu, bakteri kolonizasyonudur (99). Kontraendikasyonları ise nadirdir. Mutlak kontraendikasyonları ciddi kusma, mekanik bağırsak obstruksiyonu, paralitık ileus, duodenum distalinde fistül; göreceli kontraendikasyonları ise ciddi enterit ve peritonit, ciddi diyare, gis kanaması ve inflamuar barsak hastalıklarıdır (96).

2.11.1.1 PERKÜTAN ENDOSKOPIK GASTROSTOMİ

Nasogastrik besleme tüpleri, hastalar için en rahatsız edici beslenme tipidir (97). Bu tüpler yüksek aspirasyon riski ile ilişkilidir ve sadece çok kısa periyotlar için kullanılmalıdır (97). ALS merkezlerinde en sık uygulanan enteral beslenme yöntemi PEG'dir ve zamanlaması çok önemlidir (97). Genel görüş oral alımını desteklemek için hastalığın erken döneminde, aşırı kilo kaybı görülmeden ve ilerleyen disfaji sırasında uygulanması gerektiğidir (10). Retrospektif çalışmalar, PEG'in genelde ileri hastalık evresinde uygulandığını ortaya koymaktadır (72). PEG'in uygulandıktan 1 ay içindeki en ölümcül komplikasyonu aspirasyon ve sonrasında görülen aspirasyon pnömonisidir ve daha çok vital kapasitesi %50 altındaki hastalarda görülmektedir (72).

Beslenme desteğinin seçimi, solunum yetmezliği olan ALS hastalarında zordur (97). PEG sonrası sağkalım, hastanın genel durumuna ve özellikle pulmoner durumuna bağlıdır (97). Örneğin, %50'den daha az zorlu vital kapasitesi (ZVK) olan hastalarda PEG önerilmemektedir (97). Amerikan Nöroloji Akademisi de ALS hastalarına ZVK'nın %50'nin altına düşmesinden önce PEG yerleştirilmesini önermektedir (10). Bazı çalışmalar, PEG öncesi noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) başlanan düşük ZVK'ya sahip hastalarda PEG sonrası sağkalımın azalmadığını göstermiştir (97). Perkütan radyolojik gastrostomi (PRG) son birkaç yılda başarıyla kullanılmaya başlanan bir yöntemdir (97). PRG ve PEG arasındaki karşılaştırmalar PRG'nin daha yüksek başarı oranına sahip olduğunu, daha az sedasyon gerektirdiğini ve PEG'den daha düşük aspirasyon riskine sahip olduğunu göstermiştir (97). Bu nedenle özellikle solunum yetmezliği olan hastalarda PRG tercih edilebilir. Ek olarak, yakın zamanda yapılan bir çalışma, bolus enteral beslenmenin ALS hastalarının mevcut solunum disfonksiyonunu daha da arttırdığını, bunun da mortalite oranlarında artışa neden olduğunu göstermiştir (97).

Çok kısa süreli prognozu olduğu tahmin edilen hastalarda venöz veya subkütanöz infüzyon yoluyla basit rehidrasyon yöntemleri ya da total parenteral nütrisyon (TPN) yöntemi kullanılmaktadır (97).

Enteral nütrisyon, beslenme desteğine ihtiyacı olan ALS hastalarının standart bakım yöntemi olmaya devam etmektedir ve diğer tekniklere tercih edilmelidir. Bununla birlikte, ALS'nin sonraki aşamalarında ciddi solunum yetmezliği olan hastalar PN uygulanması doğrudur (97).

2.11.2 ENTERAL BESLENME ÜRÜNLERİ

Enteral beslenme ürünü tercih edilirken dikkat edilmesi gereken hususlar:

- Hastanın nütrisyonel durumu
- Böbrek, karaciğer, kalp hastalığı gibi yandaş kronik hastalıkların varlığı
- Oral alımı olan hastalarda formülün lezzeti
- Hastanın mevcut absorpsiyon yeteneği
- Formülün osmolalitesi: Formülün osmolalitesi GİS toleransını direkt olarak etkiler. Osmolalitesi 300 mOsm/kg su üzerindeki formüller hiperosmolaldır. Hipoosmolal formülle enteral nütrisyonu başlamak son 5-7 gün içerisinde enteral alımı olmayan ya da sınırlı düzeyde olan hastalarda gastrik intoleransın önüne geçer. Hastanın toleransına göre hedeflenen hıza erişilir ve ürün konsantrasyonu kademeli olarak artırılır. Bu nedenle başlangıç rejimi hipo-osmolar bir ürün olmalıdır. Bununla birlikte eğer beslenme jejunal yol ile yapılacaksa burada hastanın toleransını belirleyen faktör osmolaliteden çok infüzyon hızıdır (101).

2.11.2.1 ORAL NUTRİSYONEL SUPLEMANLAR

Polimerik, yüksek molekül ağırlıklı veya nutrient tanımlı (nutrient defined) formüller içerik olarak sağlıklı insanların diyeti için tavsiye edilen besinleri içerirler. Destek tedavi ya da tam beslenme için kullanılabilirler. Hem oral hem de tüp ile kullanıma uygun ürünlerdir (100).

Günümüzde hastanın ihtiyacına uygun farklı konsantrasyonlarda standart solüsyonlar vardır:

- Enerjiden zengin (malnütrisyon, crohn hastalığı, kanser)
- Enerji ve proteinden zengin (malnütrisyon)
- Düşük protein ve elektrolit konsantrasyonuna sahip ürünler
- Düşük elektrolit konsantrasyonuna sahip enerji ve proteinden zengin ürünler (hemodiyaliz hastaları)
- İmmünnütrisyon ürünleri (kanser ve preoperatif hastalar) (100,102).

2.11.2.2 TÜPLE BESLENME ÜRÜNLERİ

Tüple beslenme ürünleri aşağıda listelenmiştir:

- Düşük rezidürlü izotonik ürünler
- Liftten zengin izotonik ürünler (Glisemik indeksin kontrolünü optimize edici etkiye sahiptirler. Diyare ya da konstipasyonu olan hastalar)
- Bağışık sistemi güçlendirici ürünler: Glutamin/arjinin/dallı zincirli a.a/ omega-3 yağ asitleri/ beta karoten (Arginin, glutamin, sistein, taurin, omega 3 yağ asitlerinin katabolik stres altındaki hasta gruplarında immun sistem restorasyonunda ki olumlu etkilerini gösteren randomize, çift kör ve kontrollü klinik çalışmalar mevcuttur)
- Yüksek kalorili ürünler (kalp-böbrek hastalıkları-az sıvı çok kalori)
- Yüksek proteinli ürünler (kanser, crohn, karaciğer sirozu)
- Elemental ürünler: Sindirime hazır/ peptidler/kolay absorpsiyon, gis fonksiyonları normal olmayan hastalar (fistül, crohn, çölyak hastalığı, kısa barsak sendromu)
- Renal yetmezliğe yönelik ürünler (Nutrena): Düşük protein, düşük elektrolit, yüksek enerji, düşük sıvı
- Pulmoner yetmezliğe yönelik ürünler (Pulmocare, Oxepa): Değişmiş karbonhidrat/yağ oranı
- Hepatik yetmezliğe yönelik ürünler: Dallı zincir aminoasit ilavesi
- Modüler ürünler: Toz halindeki protein ve karbonhidrat ürünleridir. Standart enteral ürünlere eklenebilir (99).

3.MATERYAL VE METOD

3.1 AMAÇ

Çalışmamız da Ocak 2010-Aralık 2018 tarihlerinde İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Nutrisyon Polikliniğinde görülmüş ve takip edilen ALS hastalarının nutrisyonel durumlarını ve malnutrisyonu saptanan hastaların nutrisyon tedavilerinin değerlendirilmesidir.

3.2 ÇALIŞMA POPULASYONU

Retrospektif çalışmamızda, İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Nutrisyon Polikliniğine Ocak 2010-Aralık 2018 yılları arasında başvuran ve takiplerine en az 1 ay süreyle devam eden 55 ALS hastası değerlendirildi. 18 yaş altı hastalar, inflamatuvar hastalığı olanlar ve kanser hastaları çalışmamıza dahil edilmedi.

3.3. NUTRİSYON DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TAKİBİ

Hastaların nutrisyonel durum değerlendirmesi ve takibinde Nutrisyon Risk Skoru Tarama 2002 (NRS 2002) testi kullanılmıştır. Antropometrik ölçümler (boy, kilo, beden kitle indeksi, üst orta kol ve baldır çevresi), biyoelektrik impedans analiz cihazı (BIA, Tanita, Japonya) ile kas kitlesi ve vücut yağ yüzdesi, laboratuvar analizleri (serum kreatinin, albümin, C-Reaktif protein, lenfosit sayısı) yardımcı parametreler olarak kullanıldı. Malnutrisyonu olan hastalarda tercih edilen beslenme yolları ve tedavi yöntemleri değerlendirildi.

3.4 HASTALIKLA İLGİLİ KOMPLİKASYONLAR

Hastalık komplikasyonları ve şiddetinin değerlendirilmesinde, pnömoni öyküsü, hastaneye yatış öyküsü, trakeostomi varlığı, mekanik ventilatör desteğine ihtiyacı, disfaji ve kilo kaybı varlığı değerlendirildi. Malnutrisyon ile morbidite ve mortalite karşılaştırıldı.

3.5 MONİTORİZASYON

Hastaların takipleri sırasındaki antropometrik ölçüm, laboratuvar ve mevcut klinik durum değişiklikleri incelendi.

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar

(ortalama, standart sapma, medyan, birinci çeyreklik, üçüncü çeyreklik, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Bağımlı gruplar t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon signed-ranks test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



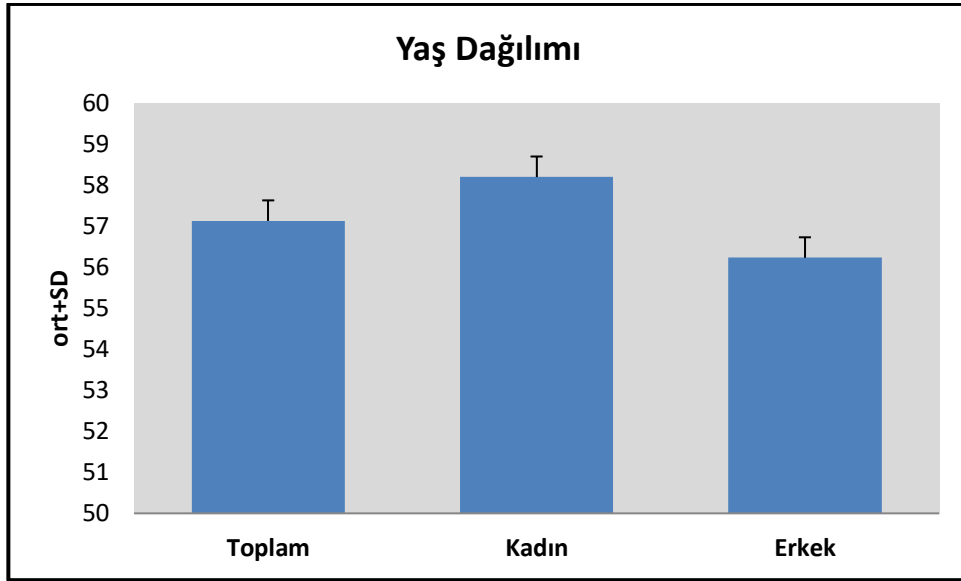
4. BULGULAR

Tablo 13. Tanımlayıcı özelliklerin cinsiyetlere göre dağılımı

		Toplam (n=55)	Kadın (n=25)	Erkek (n=30)
Yaş	Min-Maks	25-84	27-84	25-76
	Ort±ss	57,1±14,2	58,20±15,76	56,23±12,86
Orta-ileri yaş	<65 yıl	37 (%32,7)	16	21
	≥65 yıl	18 (%67,3)	9	9
ALS süresi (ay)	Min-Maks	1-160	4-140	1-160
	Ort±ss	37,1±35,5	40,2±35,9	35,0±35,8
Diyabet	Var	7 (%12,7)	1	6
	Yok	48 (%87,3)	24	24
KBY	Var	1 (%1,8)	0	1
	Yok	54 (%98,2)	25	29
Diğer tanı	Yok	39 (%70,9)	19	20
	KKY-İKH	3 (%5,5)	1	2
	SSH	5 (%9,1)	1	4
	DNSH	6 (%10,9)	3	3
	Diğer hastalıklar	2 (%3,6)	1	1
Boy (cm)	Min-Maks	145-185	145-170	155-185
	Ort±ss	164±8	158±5	168±7

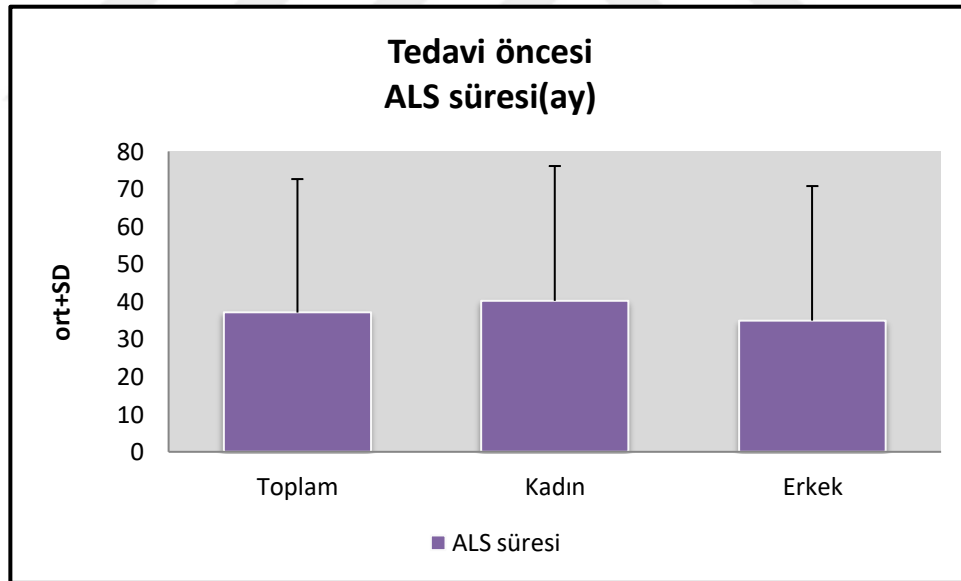
KKY-İKH: Kronik kalp yetmezliği-İskemik kalp hastalığı; SSH: Solunum sistemi hastalığı; DNSH: Diğer nörolojik sistem hastalıkları

Hastaların yaşları 25 ile 84 yıl arasında değişmekte olup ortalama 57,1±14,2 yıldır. Hastaların 37'si (%67,3) 65 yaş altı, 18'i (%32,7) 65 yaş ve üstüdür.



Şekil 3. Cinsiyetlere göre yaş dağılımı

Tedavi öncesi ALS süreleri 1 ile 160 ay arasında değişmekte olup ortalama $37,1 \pm 35,5$ aydır.



Şekil 4. Cinsiyetlere göre tedavi öncesi ALS süreleri dağılımı

ALS: Amyotrofik lateral skleroz

Hastaların boyları 145 ile 185 santimetre arasında değişmekte olup ortalama $163,6 \pm 8,0$ santimetredir.

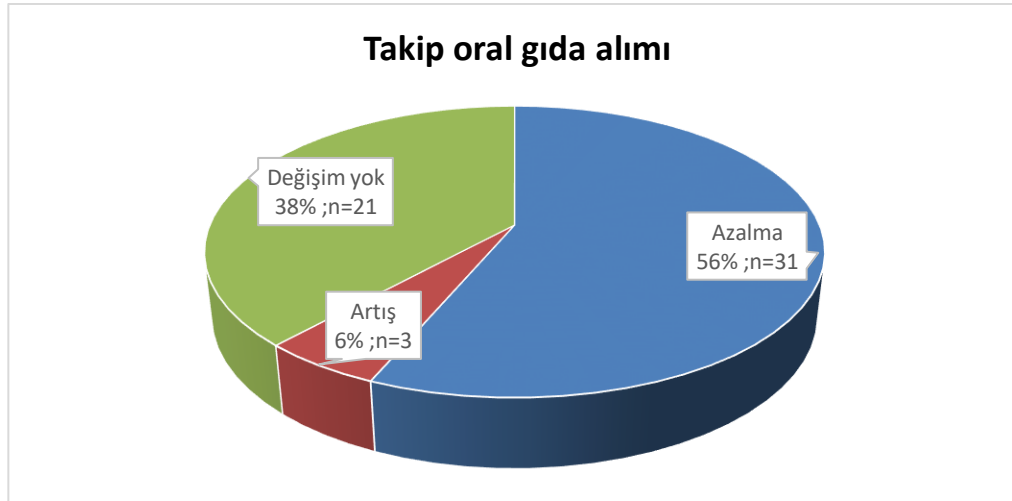
Hastaların 7'sinde (%12,7) diyabet ve birinde (%1,8) KBY mevcuttu. 3'ünde (%5,5) KKY-İKH, 5'inde (%9,1) solunum sistemi hastalığı, 6'sında (%10,9) diğer nörolojik hastalıklar, ikisinde (%3,6) diğer hastalıklar tanısı vardı.

Tablo 14. Oral gıda alımı dağılımları

	Miktar	# (%)
Başlangıç oral gıda alımı	Tam	3 (5,4)
	2/3	14 (25,4)
	1/2	20 (36,4)
	1/3	9 (16,4)
	1/4 ve daha az	9 (16,4)
Takip oral gıda alımı	Artış var	3 (5,4)
	Azalma var	31 (56,4)
	Değişim yok	21 (38,2)

Hastaların üçünde (%5,4) tam oral gıda alımı mevcutken, 14'ünde (%25,4) 2/3, 20'sinde (%36,4) 1/2, 9'unda (%16,4) 1/3, 9'unda (%16,4) ise 1/4 ve daha azdır.

Takipte oral gıda alımı incelendiğinde, 31 hastanın (%56,4) oral gıda alımında azalma oldu, 21 hastanın aynı kaldı (%38,2) ve 3 hastanın (%5,4) oral gıda alımı arttı.



Şekil 5. Takipteki oral gıda alımlarının dağılımı

Tablo 15. Beslenmeye ilişkin özelliklerin dağılımı

		# (%)
Beslenme şekli	Oral gıda alımı	5 (9,1)
	Diyet listesi (Oral gıda)	2 (3,6)
	ONS	16 (29,1)
	PEG ile EN	11 (20)
	Oral gıda + PEG ile EN	21 (38,2)
Modüler protein tozu	Evet	4 (7,3)
	Hayır	51 (92,7)
HMB	Evet	17 (30,9)
	Hayır	38 (69,1)
Omega 3	Evet	4 (7,3)
	Hayır	51 (92,7)

PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi; ONS: Oral nütrisyon solüsyonu; EN: Enteral nütrisyon; HMB: Hidroksi metil bütirat

Hastaların 5'i (%9,1) oral gıda alımı ile beslenirken, ikisi (%3,6) diyet listesi (oral gıda) ile, 16'sı (%29,1) ONS, 11'i (%20) tek başına PEG ile EN ve 21'i (%38,2) oral gıda alımı + PEG

ile EN ile beslenmektedir. Hastaların 4'ü (%7,3) modüler protein tozu, 17'si (%30,9) HMB ve 4'ü (%7,3) oral omega 3 desteği almaktaydı.

Tablo 16. PEG durumu ve endikasyonlarının dağılımı

		# (%)
PEG	Poliklinik başvuru öncesi	7 (12,7)
	Poliklinik başvuru sonrası	25 (45,6)
	PEG yok	23 (41,8)
PEG endikasyonu	Disfaji	5 (15,6)
	Kilo kaybı	3 (9,3)
	Gıda alımının azalması	2 (6,2)
	Disfaji + Kilo kaybı	2 (6,2)
	Disfaji + Gıda alımının azalması	9 (28,1)
	Disfaji + Kilo kaybı + Gıda alımının azalması	5 (15,6)
	Disfaji + Gıda alımının azalması + Aspirasyon pnömonileri	1 (3,1)
	Disfaji + Kilo kaybı + Gıda alımının azalması + Aspirasyon pnömonileri	2 (6,2)
	Kilo kaybı + Gıda alımının azalması	3 (9,3)

PEG'li 32 hastanın 5'inde (%15,6) disfaji, üçünde (%9,3) kilo kaybı, ikisinde (%6,2) gıda alımının azalması, ikisinde (%6,2) disfaji + kilo kaybı, 9'unda (%28,1) disfaji + gıda alımının azalması, 5'inde (%15,6) disfaji + kilo kaybı + gıda alımının azalması, birinde (%3,1) disfaji + gıda alımının azalması + aspirasyon pnömonisi, ikisinde (%6,2) disfaji + kilo kaybı + gıda alımının azalması + aspirasyon pnömonisi, üçünde (%9,3) kilo kaybı + gıda alımının azalması mevcuttu.

Tablo 17. Pnömoni ve hastaneye yatış durumlarının dağılımı

		# (%)
Takipte pnömoni	Var	11 (20)
	Yok	44 (80)
Takipte hastaneye yatış	Var	22 (40)
	Yok	33 (60)

Hastaların 11'inde (%20) takip sırasında pnömoni gözlemlendi. 22'sinde (%40) takipte hastaneye yatışının olduğu görüldü.

Takipte PEG'li 32 hastanın 10'unda (%28) pnömoni gelişti. PEG'li 32 hastanın 22'sinin (%68) ise hastaneye yatışının olduğu görüldü.

Tablo 18. Trakeostomi ya da maske ile NIMV desteği dağılımı

		# (%)
Takip öncesi trakeostomi ya da maske ile NIMV desteği	Trakeostomisi var	1 (1,8)
	Trakeostomisi ya da maske ile NIMV desteği yok	46 (83,6)
	Maske ile NIMV desteği var	8 (14,5)
Takipleri sırasında trakeostomi ya da maske ile NIMV desteği	Trakeostomisi var	8 (14,5)
	Trakeostomisi ya da maske ile NIMV desteği yok	38 (69,1)
	Maske ile NIMV desteği	9 (16,4)

NIMV: Non invaziv mekanik ventilatör

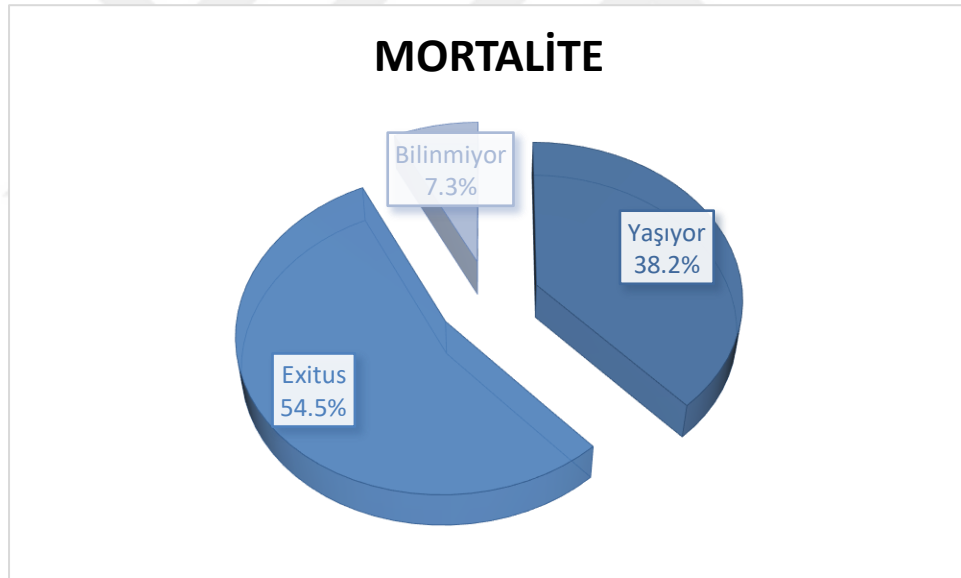
Takip öncesinde, hastaların bir tanesinde (%1,8) trakeostomi varken, 8'inde (%14,5) maske ile NIMV desteği vardı. Hastaların takipleri sırasında ise 8'inin (%14,5) trakeostomisi olduğu, 9'unun (%16,4) maske ile NIMV desteği bulunduğu görüldü.

Tablo 19. Sağkalıma ilişkin dağılımlar

Mortalite; n (%)	Yaşıyor	21 (38,2)
	Exitus	30 (54,5)
	Bilinmiyor	4 (7,3)
Yaşam süresi (ay)	Min-Maks	7-141
	Ort±ss	39,1±35,1

Hastaların 21'inin (%38,2) yaşıyorken, 30'unun (%54,5) öldüğü anlaşılmıştır. 4'ünün ise (%7,3) yaşam durumu bilinmemektedir.

Vefat eden hastaların yaşam süreleri 7 ile 141 ay arasında değişmekte olup ortalama 39,1±35,1 aydır.

**Şekil 6. Mortaliteye göre dağılım**

Tablo 20. Antropometrik ölçümlerin dağılımı

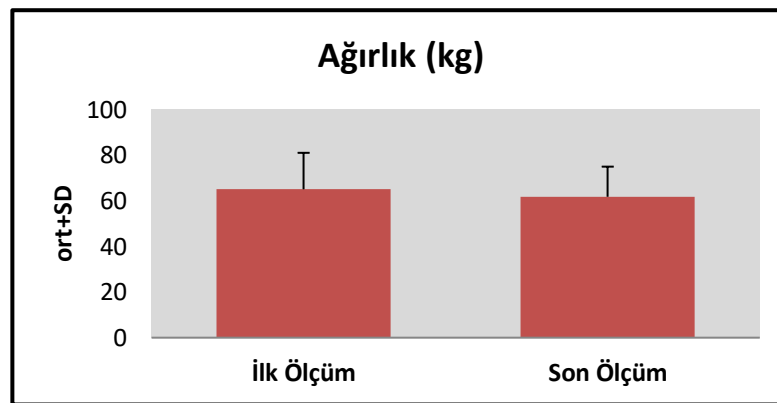
		İlk Ölçüm	Son Ölçüm	p
Ağırlık (kg)	Ort±ss	65,04±15,95	61,74±13,19	^a 0,001**
BKI (kg/m²)	Ort±ss	24,12±5,29	22,96±4,51	^a 0,001**
NRS 2002	Medyan (Q1-Q3)	4 (3-4)	4 (3-4)	^b 0,156
MUAC (cm)	Ort±ss	26,36±3,74	27,49±4,66	^a 0,405
CC (cm)	Ort±ss	35,21±8,50	35,59±10,01	^a 0,731
BIA Kas (kg)	Ort±ss	46,15±9,34	43,58±9,04	^a 0,002**
BIA Yağ (%)	Ort±ss	27,45±9,14	28,23±7,71	^a 0,640

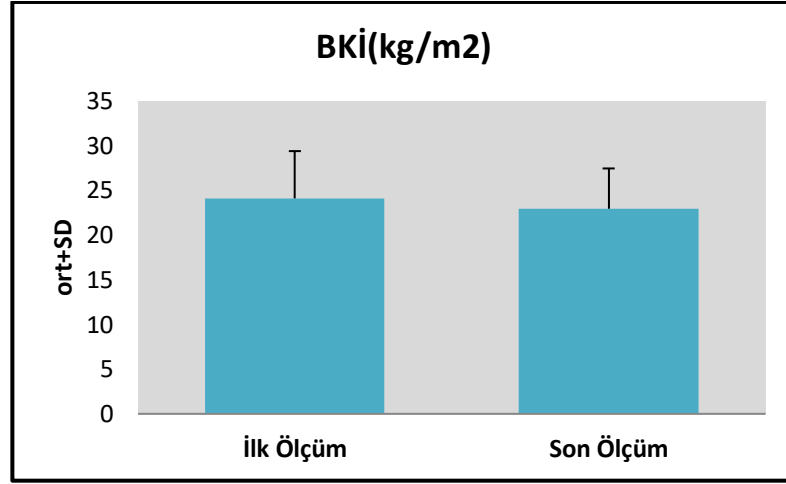
^aBağımlı gruplar t testi^bWilcoxon signed-ranks test

**p<0,01

BKI: Beden kitle indeksi; NRS 2002: Nutrisyonel risk skalası 2002; MUAC: Üst orta kol çevresi; CC: Baldır çevresi; Bia: Biyoelektrik impedans analizi

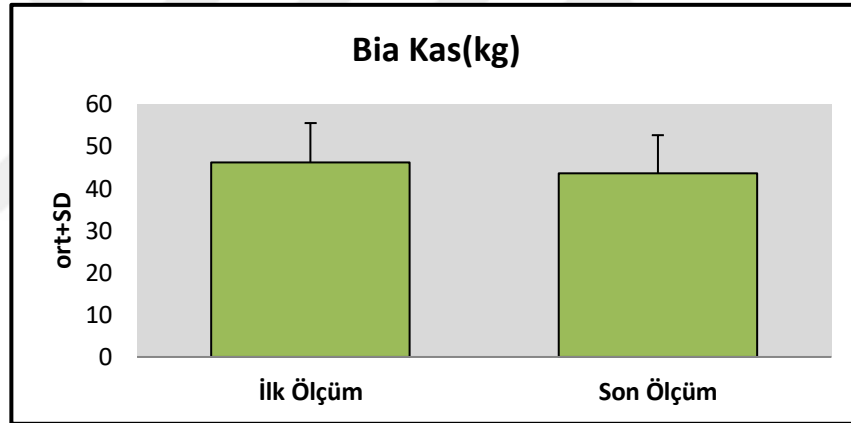
Hastaların takipleri süresince antropometrik ölçüm dağılımları incelendiğinde ağırlık (p=0,001; p<0,01), BKI (p=0,001; p<0,01) ve Bia kas kitlesi (p=0,002; p<0,01) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (Son ölçümlerde elde edilen ağırlık, BKI ve Bia kas kitlesi değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir) Bia yağ yüzdesi, NRS 2002 değeri, MUAC ve CC değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

**Şekil 7. Ağırlık dağılımları**



Şekil 8. BKİ dağılımları

BKİ: Beden kitle indeksi



Şekil 9. Bia Kas dağılımları

Bia: Biyoelektrik impedans analizi

Tablo 21. Biyokimyasal ölçümlerin takiplere göre değerlendirmeleri

		İlk ölçüm	Son ölçüm	p
Albümin (g/dl)	Ort±ss	4,24±0,50	4,10±0,38	^a 0,055
CRP (mg/L)	Medyan(Q1-Q3)	2 (0,8-4)	2,5 (1,7-9,8)	^b 0,049*
Kreatinin (mg/dl)	Medyan(Q1-Q3)	0,6 (0,4-0,8)	0,5 (0,4-0,7)	^b 0,012*
Lenfosit (/mm³)	Ort±ss	1972,09±515,62	2013,95±550,57	^a 0,597

^a Bağımlı gruplar t testi^b Wilcoxon signed-ranks test

*p<0,05

CRP: C-Reaktif protein

Hastaların takipleri süresince biyokimyasal ölçümleri değerlendirildiğinde ilk ve son ölçümler arasında serum albümin değeri ve lenfosit sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (p>0,05); serum CRP (p=0,049; p<0,05) ve kreatinin (p=0,012; p<0,05) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Son ölçümlerde elde edilen serum CRP değerlerinin daha yüksek, kreatinin değerlerinin ise daha düşük olduğu gözlenmiştir).

Tablo 22. Tedavi öncesi ve sonrası NRS 2002 dağılımları

		İlk ölçüm # (%)	Son ölçüm # (%)
NRS 2002	1	6 (10,9)	4 (7,3)
	2	6 (10,9)	7 (12,7)
	3	13 (23,6)	9 (16,4)
	4	25 (45,5)	29 (52,7)
	5	4 (7,3)	4 (7,3)
	6	1 (1,8)	2 (3,6)

NRS 2002: *Nütrisyonel Risk Skalası 2002*

Tablo 23. Mortaliteye göre antropometrik ve laboratuvar ölçümlerinin değerlendirmeleri

	Mortalite (-)	Mortalite (+)	p
İÖ BKİ (kg/m²)	24,50±4,87 Ort±ss	24,12±5,70 Ort±ss	0,804(^c p)
SÖ BKİ (kg/m²)	24,40±4,25 Ort±ss	22,24±4,61 Ort±ss	0,096(^c p)
^a p	0,761	0,001**	
Değişim (SÖ-İÖ)	-0.11±1.63	-1.89±2.81	0,006**(^cp)
İÖ MUAC (cm)	24,7 (23-26) Medyan (Q1-Q3)	31 (26-33,4) Medyan (Q1-Q3)	0,082(^d p)
SÖ MUAC (cm)	28,2 (23-31,5) Medyan (Q1-Q3)	27 (23-31) Medyan (Q1-Q3)	0,914(^d p)
^b p	0,138	0,180	
Değişim (SÖ-İÖ)	2,5 (0-6,1)	-1,5 (-3,5 -1)	0,067(^d p)
İÖ CC (cm)	31,5 (26-37,4) Medyan (Q1-Q3)	34 (24-38,5) Medyan (Q1-Q3)	0,93(^d p)
SÖ CC (cm)	35 (29-36,8) Medyan (Q1-Q3)	32,8 (27-44,3) Medyan (Q1-Q3)	0,905(^d p)
^b p	0,279	0,357	
Değişim (SÖ-İÖ)	1 (-0,6 – 3)	-2 (-3,5 – 1)	0,190(^d p)
İÖ Albümin (g/dl)	4,18±0,68 Ort±ss	4,29±0,34 Ort±ss	0,534(^c p)

SÖ Albümin (g/dl)			
	4,13±0,44 Ort±ss	4,10±0,35 Ort±ss	0,820(^c p)
^a p	0,742	0,007**	
Değişim (SÖ-İÖ)	-0.05±0.63	-0.19±0.31	0,405(^c p)
İÖ CRP (mg/L)	2,10 (0,80-6,00) Medyan (Q1-Q3)	2,10 (0,90-4,00) Medyan (Q1-Q3)	0,854(^d p)
	3,50 (2,30-9,80) Medyan (Q1-Q3)	2,10 (1,50-13,90) Medyan (Q1-Q3)	0,415(^d p)
SÖ CRP mg/L)			
^b p	0,089	0,346	
Değişim (SÖ-İÖ)	1,55 (-0,4 – 4)	0,2 (-0,8 – 1,2)	0,554(^d p)
İÖ Kreatinin (mg/dl)	0,60 (0,40-0,80) Medyan (Q1-Q3)	0,55 (0,40-0,80) Medyan (Q1-Q3)	0,563(^d p)
	0,60 (0,40-0,80) Medyan (Q1-Q3)	0,55 (0,35-0,70) Medyan (Q1-Q3)	0,204(^d p)
SÖ Kreatinin (mg/dl)			
^b p	0,265	0,022*	
Değişim (SÖ-İÖ)	-0,05 (-0,1 – 0,1)	0 (-0,1 – 0)	0,732(^d p)
İÖ Lenfosit (/mm ³)	1900,00±531,25 Ort±ss	2013,64±523,99 Ort±ss	0,496(^c p)
	2068,42±503,38	1968,18±616,74	0,576(^c p)

SÖ Lenfosit (/mm ³)	Ort±ss	Ort±ss	
^a p	0,009**	0,754	
Değişim (SÖ-İÖ)	168.42±249.56	-45.45±670.27	0,176(^c p)

^aBağımlı gruplar t testi^bWilcoxon signed-ranks test^cBağımsız gruplar t testi^dMann-Whitney U test

Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik *p<0.05 **p<0.01

İÖ: İlk ölçüm; SÖ: Son ölçüm; BKİ: Beden kitle indeksi; MUAC: Üst orta kol çevresi; CC: Baldır çevresi; CRP: C-Reaktif protein

BKİ ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 23)

Hastaların takipleri süresince ilk ve son ölçülen BKİ değerlerinde mortaliteye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Mortalite gözlenmeyen hastalarda takiplerinde ilk ölçülen BKİ değerlerine göre son ölçülen BKİ değerlerindeki değişim (düşüş) istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p=0,761; p>0,05); mortalite gözlenen hastalarda ilk ölçülen BKİ değerlerine göre son ölçülen BKİ değerlerindeki değişim (düşüş) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Mortalite gözlenmeyen ve gözlenen hastaların takiplerinde ilk ölçülen BKİ değerlerine göre son ölçülen BKİ değerlerindeki değişim (düşüş) istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,006; p<0,01).

MUAC ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 23)

Hastaların takipleri süresince ilk ve son ölçülen MUAC değerlerinde mortaliteye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Mortalite gözlenmeyen hastalarda takiplerinde ilk ölçülen MUAC değerlerine göre son ölçülen MUAC değerlerindeki değişim (artış) (p=138; p>0,05) ve mortalite gözlenen hastalarda ilk ölçülen MUAC değerlerine göre son ölçülen MUAC değerlerindeki değişim (düşüş) (p=0,180; p>0,05) istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Mortalite gözlenmeyen ve gözlenen hastaların takiplerinde ilk ölçülen MUAC değerlerine göre son ölçülen MUAC değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

CC ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 23)

Hastaların takipleri süresince ilk ve son ölçülen CC değerlerinde mortaliteye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Mortalite gözlenmeyen hastalarda takiplerinde ilk ölçülen CC değerlerine göre son ölçülen CC değerlerindeki değişim (artış) ($p=279$; $p>0,05$) ve mortalite gözlenen hastalarda ilk ölçülen CC değerlerine göre son ölçülen CC değerlerindeki değişim (düşüş) ($p=0,357$; $p>0,05$) istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Mortalite gözlenmeyen ve gözlenen hastaların takiplerinde ilk ölçülen CC değerlerine göre son ölçülen CC değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Serum Albümin ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 23)

Hastaların takipleri süresince ilk ve son ölçülen albümin değerlerinde mortaliteye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Mortalite gözlenmeyen hastalarda takiplerinde ilk ölçülen albümin değerlerine göre son ölçülen albümin değerlerindeki değişim (düşüş) istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0,742$; $p>0,05$); mortalite gözlenen hastalarda ilk ölçülen albümin değerlerine göre son ölçülen albümin değerlerindeki değişim (düşüş) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$; $p<0,01$).

Mortalite gözlenmeyen ve gözlenen hastaların takiplerinde ilk ölçülen albümin değerlerine göre son ölçülen albümin değerlerindeki değişim (düşüş) istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Serum CRP ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 23)

Hastaların takipleri süresince ilk ve son ölçülen CRP değerlerinde mortaliteye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Mortalite gözlenmeyen hastalarda takiplerinde ilk ölçülen CRP değerlerine göre son ölçülen CRP değerlerindeki değişim (artış) ($p=0,089$; $p>0,05$) ve mortalite gözlenen hastalarda ilk ölçülen CRP değerlerine göre son ölçülen CRP değerlerindeki değişim (artış) ($p=0,346$; $p>0,05$) istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Mortalite gözlenmeyen ve gözlenen hastaların takiplerinde ilk ölçülen albümin değerlerine göre son ölçülen albümin değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Serum kreatinin ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 23)

Hastaların takipleri süresince ilk ve son ölçülen kreatinin değerlerinde mortaliteye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Mortalite gözlenmeyen hastaların takiplerinde ilk ölçülen kreatinin değerlerine göre son ölçülen kreatinin değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0,265$; $p>0,05$); mortalite gözlenen grupta ilk ölçülen kreatinin değerlerine göre son ölçülen kreatinin değerlerindeki değişim (düşüş) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,022$; $p<0,05$).

Mortalite gözlenmeyen ve gözlenen hastaların takiplerinde ilk ölçülen kreatinin değerlerine göre son ölçülen kreatinin değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Serum Lenfosit sayısı ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 23)

Hastaların takipleri süresince ilk ve son ölçülen lenfosit sayısı değerlerinde mortaliteye göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Mortalite gözlenmeyen hastalarda takiplerinde ilk ölçülen lenfosit sayısı değerlerine göre son ölçülen lenfosit sayısı değerlerindeki değişim (artış) ($p=0,009$; $p<0,001$) ve mortalite gözlenen hastalarda ilk ölçülen lenfosit sayısı değerlerine göre son ölçülen lenfosit sayısı değerlerindeki değişim (düşüş) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,07542$; $p>0,05$).

Mortalite gözlenmeyen ve gözlenen hastaların takiplerinde ilk ölçülen lenfosit sayısı değerlerine göre son ölçülen lenfosit sayısı değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 24. Düzenli tedavi alma durumuna göre mortalite ve antropometrik ölçümlere ilişkin değerlendirmeler

	Düzenli tedavi (+)	Düzenli tedavi (-)	p
Mortalite (+); n (%)	12 (38,7)	18 (61,3)	^e <0,001**
İÖ Ağırlık (kg)	68,29±14,71 Ort±ss	61,33±16,79 Ort±ss	0,108(^c p)
SÖ Ağırlık (kg)	64,97±11,18 Ort±ss	57,39±14,63 Ort±ss	0,036* (^c p)
^a p	0,019*	0,020*	
Değişim (SÖ-İÖ)	-3,32±7,44	-3,94±6,23	0,974(^c p)
İÖ BKİ (kg/m²)	24,79±4,7 Ort±ss	23,49±6,03 Ort±ss	0,372(^c p)
SÖ BKİ (kg/m²)	23,66±3,85 Ort±ss	22±5,21 Ort±ss	0,185(^c p)
^a p	0,023*	0,024*	
Değişim (SÖ-İÖ)	-1,13±2,63	-1,49±2,37	0,923(^c p)
İÖ MUAC (cm)	25,7 (24- 29,6) Medyan (Q1-Q3)	26 (23- 33,4) Medyan (Q1-Q3)	0,918(^d p)
SÖ MUAC (cm)	29 (24,7- 32,25) Medyan (Q1-Q3)	24,5 (23- 26) Medyan (Q1-Q3)	0,239(^d p)
^b p	0,446	0,999	
Değişim (SÖ-İÖ)	0,5 (-2,4 – 5,05)	0 (0 -0)	0,889(^d p)

İÖ CC (cm)	35,7 (30- 40,75)	24 (15,8- 29)	0,041*^(p)
	Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
SÖ CC (cm)	35 (31- 49)	25,5 (23- 28)	0,040*^(p)
	Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
^bp	0,610	0,157	
Değişim (SÖ-İÖ)	1 (-3 – 3)	-1 (-1- -1)	0,500 ^(p)
İÖ Bia Kas (kg)	49,84±8,57	37,06±2,49	0,005**^(p)
	Ort±ss	Ort±ss	
SÖ Bia Kas (kg)	46,81±8,3	33,90±2,67	0,002**^(p)
	Ort±ss	Ort±ss	
^ap	0,016*	0,075	
Değişim (SÖ-İÖ)	-3,03±3,51	-3,16±2,34	0,960 ^(p)
İÖ Bia Yağ (%)	27,57±8,73	27,32±10,45	0,959 ^(p)
	Ort±ss	Ort±ss	
SÖ Bia Yağ (%)	28,06±8,16	27,1±7,52	0,807 ^(p)
	Ort±ss	Ort±ss	
^ap	0,798	0,513	
Değişim (SÖ-İÖ)	0,49±8.09	0,22±4,37	0,831 ^(p)

İÖ Albümin (g/dl)	4,23±0,59	4,25±0,33	0,921 ^(p)
	Ort±ss	Ort±ss	
SÖ Albümin (g/dl)	4,12±0,38	4,07±0,38	0,666 ^(p)

	Ort±ss	Ort±ss	
^a p	0,317	0,023*	
Değişim (SÖ-İÖ)	-0,11±0,56	-0,18±0,30	0,648(^c p)
İÖ Kreatinin (mg/dl)	0,65 (0,5- 0,8) Medyan (Q1-Q3)	0,45 (0,4- 0,7) Medyan (Q1-Q3)	0,033* (^d p)
SÖ Kreatinin (mg/dl)	0,6 (0,4- 0,7) Medyan (Q1-Q3)	0,45 (0,3- 0,7) Medyan (Q1-Q3)	0,101(^d p)
^b p	0,052	0,083	
Değişim (SÖ-İÖ)	-0,05 (-0,2 – 0)	0 (-0,1 – 0)	0,611(^d p)
İÖ Lenfosit (/mm³)	1922,22±506,37 Ort±ss	2056,25±536,62 Ort±ss	0,417(^c p)
SÖ Lenfosit (mm³)	2048,15±636,32 Ort±ss	1956,25±375,89 Ort±ss	0,603(^c p)
^a p	0,277	0,242	
Değişim (SÖ-İÖ)	125,93±588,74	-100±328,63	0,167(^c p)

^aPearson ki-kare test ^aBağımlı gruplar t testi ^bWilcoxon signed-ranks test ^cBağımsız gruplar t testi

^dMann-Whitney U test Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik *p<0.05 **p<0.01

İÖ: İlk ölçüm; SÖ: Son ölçüm; BKİ: Beden kitle indeksi; MUAC: Üst orta kol çevresi; CC: Baldır çevresi; Bia: Biyoelektrik impedans analizi; CRP: C-Reaktif protein

Mortalite ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 24)

Vefat eden 30 hastanın 12'sinin (%38,7) düzenli tedavi aldığı, 18'inin (%61,3) düzenli tedavi almadığı ya da alamadığı görüldü. Tedaviyi düzenli alma durumuna göre mortalite oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0.001$). Tedaviyi düzenli alanlarda mortalite oranının daha düşük olduğu gözlemlendi.

Ağırlık ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 24)

Hastaların takipleri süresince ilk ölçülen ağırlık değerlerinde düzenli tedavi alma durumuna göre düzenli tedavi alanlarda ve almayanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p=0,108$; $p>0,005$); son ölçülen ağırlık değerlerinde düzenli tedavi alanlarda ve almayanlarda istatistiksel olarak farklılık saptanmıştır ($p=0,036$, $p<0,05$) Tedaviyi düzenli alanların ağırlık değerlerinin daha büyük olduğu gözlenmiştir.

Düzenli tedavi alan ve almayan hastaların takiplerinde ilk ölçülen ağırlık değerlerine göre son ölçülen ağırlık değerlerindeki değişim (düşüş) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,019$, $p=0,02$; $p<0,05$).

Tedaviyi düzenli alan ve almayan hastaların takiplerinde ilk ölçülen ağırlık değerlerine göre son ölçülen ağırlık değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

BKI ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 24)

Hastaların takipleri süresince düzenli tedavi alma durumuna göre ilk ve son ölçülen BKİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Düzenli tedavi alan ve almayan hastaların takiplerde ilk ölçülen BKİ değerlerine göre son ölçülen BKİ değerlerindeki değişim (düşüş) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p=0,023$, $p=0,024$; $p<0,05$).

Tedaviyi düzenli alan ve almayan hastaların takiplerinde ilk ölçülen BKİ değerlerine göre son ölçülen BKİ değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

MUAC ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 24)

Hastaların takipleri süresince düzenli tedavi alma durumuna göre ilk ve son ölçülen MUAC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Düzenli tedavi alan hastaların takiplerde ilk ölçülen MUAC değerlerine göre son ölçülen MUAC değerlerindeki değişim (artış) ($p=0,446$; $p>0,05$) ve düzenli tedavi almayan hastaların ilk ölçülen MUAC değerlerine göre son ölçülen MUAC değerlerindeki değişim (düşüş) ($p=0,999$; $p>0,05$) istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Tedaviyi düzenli alan ve almayan hastaların takiplerinde ilk ölçülen MUAC değerlerine göre son ölçülen MUAC değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

CC ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 24)

Hastaların takipleri süresince düzenli tedavi alma durumuna göre ilk ve son ölçülen CC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,041$, $p=0,040$; $p<0,05$). Tedaviyi düzenli alanların ilk ve son ölçülen CC değerlerinin daha büyük olduğu görülmüştür.

Düzenli tedavi alan ve almayan hastaların takiplerde ilk ölçülen CC değerlerine göre son ölçülen CC değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tedaviyi düzenli alan ve almayan hastaların takiplerinde ilk ölçülen CC değerlerine göre son ölçülen CC değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bia kas kitlesi ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 24)

Hastaların takipleri süresince düzenli tedavi alma durumuna göre ilk ve son ölçülen Bia kas kitlesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,005$, $p=0,002$; $p<0,01$). Tedaviyi düzenli alanların ilk ve son ölçülen Bia kas kitlesi değerlerinin daha büyük olduğu görülmüştür.

Tedaviyi düzenli alan ve almayan hastaların takiplerinde ilk ölçülen Bia kas kitlesi değerlerine göre son ölçülen Bia kas kitlesi değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Bia yağ yüzdesi ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 24)

Hastaların takipleri süresince düzenli tedavi alma durumuna göre ilk ve son ölçülen Bia yağ yüzdesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Düzenli tedavi alan ve almayan hastaların ilk ölçülen Bia yağ yüzdesi değerlerine göre son ölçülen Bia yağ yüzdesi değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tedaviyi düzenli alan ve almayan hastaların takiplerinde ilk ölçülen Bia yağ yüzdesi değerlerine göre son ölçülen Bia yağ yüzdesi değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Serum albümin ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 24)

Hastaların takipleri süresince düzenli tedavi alma durumuna göre ilk ve son ölçülen albümin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Düzenli tedavi alan hastaların takiplerinde ilk ölçülen albümin değerlerine göre son ölçülen albümin değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p=0,317$; $p>0,05$); düzenli tedavi almayan hastaların ilk ölçülen albümin değerlerine göre son ölçülen albümin değerlerindeki değişim (düşüş) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,023$; $p<0,05$).

Tedaviyi düzenli alan ve almayan hastaların takiplerinde ilk ölçülen albümin değerlerine göre son ölçülen albümin değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Serum kreatinin ölçümlerinin değerlendirmesi (Tablo 24)

Hastaların takipleri süresince düzenli tedavi alma durumuna göre son ölçülen kreatinin değerlerinde anlamlı fark yokken ($p=0,101$; $p>0,05$); ilk ölçülen kreatinin değerlerinde anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,033$; $p<0,05$). Tedaviyi düzenli alanların tedavi öncesi kreatinin değerlerinin daha büyük olduğu gözlenmiştir.

Düzenli tedavi alan ve almayan hastaların takiplerde ilk ölçülen kreatinin değerlerine göre son ölçülen kreatinin değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tedaviyi düzenli alan ve almayan hastaların takiplerinde ilk ölçülen kreatinin değerlerine göre son ölçülen kreatinin değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Serum lenfosit sayısı ölçümlerinin değerlendirilmesi (Tablo 24)

Hastaların takipleri süresince düzenli tedavi alma durumuna göre ilk ve son ölçülen lenfosit sayısı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Düzenli tedavi alan ve almayan hastaların takiplerinde ilk ölçülen kreatinin değerlerine göre son ölçülen lenfosit sayısı değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tedaviyi düzenli alan ve almayan olguların takiplerinde ilk ölçülen lenfosit sayısı değerlerine göre son ölçülen kreatinin değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 25. Takip sürecinde ilk ölçülen NRS 2002 skoruna göre gerçekleştirilen değerlendirmeler

Tedavi öncesi		NRS 2002 (<3)	NRS 2002 (≥3)	p
Mortalite (+); n (%)		5 (41.7)	25 (64.1)	^g 0.196
Oral gıda alımı; n (%)	Tam	3 (25)	0 (0)	^f <0.001**
	2/3	7 (58.3)	7 (16.3)	
	½	2 (16.7)	18 (41.9)	
	1/3	0 (0)	9 (20.9)	
	¼ ve daha az	0 (0)	9 (20.9)	
İÖ Ağırlık (kg)	Ort±ss	80,08±14,61	61,12±13,72	^c <0.001**
İÖ BKİ (kg/m²)	Ort±ss	29,01±6,45	22,89±4,12	^c <0.001**
İÖ Bia Kas (kg)	Ort±ss	53,68±5,77	43,63±9,09	^c 0.023*
İÖ Bia Yağ (%)	Ort±ss	28,62±10,77	27,03±8,38	^c 0.725
İÖ Albümin (g/dl)	Ort±ss	4,63±0,4	4,13±0,47	^c 0.004**
İÖ CRP (mg/L)	Medyan (Q1-Q3)	1,65 (0,5- 3)	2 (0,9- 6)	^d 0.350
İÖ Kreatinin (mg/dl)	Medyan (Q1-Q3)	0,75 (0,4- 0,9)	0,5 (0,4- 0,7)	^d 0.119
İÖ Lenfosit(/mm³)	Ort±ss	2120±385,28	1927,27±546,16	^c 0.306

^cBağımsız gruplar t testi^dMann-Whitney U test^ePearson ki-kare test^fFisher-Freeman-Halton exact test^gFisher's exact test

*p<0.05

**p<0.01

Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik

PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi; İÖ: İlk ölçüm; BKİ: Beden kitle indeksi; MUAC: Üst orta kol çevresi;

CC: Baldır çevresi; Bia: Biyoelektrik impedans analizi; CRP: C-reaktif protein

Hastaların takipleri süresince ilk ölçülen NRS 2002 değerlerine göre mortalite oranları bakımından anlamlı fark saptanmazken ($p=0,196$; $p>0,05$) oral gıda alımı oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0.001$; $p<0,01$). İlk ölçülen NRS 2002 skoru ≥ 3 olan olgularda tam ve $2/3$ gıda alımı olanların oranı daha düşük iken, $1/2$, $1/3$ ve $1/4$ ve daha az alım olanların oranı daha yüksektir.

Hastaların ilk ölçülen NRS 2002 değerlerine göre ağırlık ($p<0,001$; $p<0,01$), BKİ ($p<0,001$; $p<0,01$) ve Bia kas kitlesi ($p=0,023$; $p<0,05$) değerleri bakımından anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. İlk ölçülen NRS 2002 skoru ≥ 3 olan hastaların ağırlık, BKİ ve Bia kas kitlesi değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Hastaların ilk ölçülen NRS 2002 değerlerine göre serum albümin değerleri bakımından farklılık olduğu saptanırken ($p=0.004$; $p<0,01$); Bia yağ yüzdesi, CRP, kreatinin ve lenfosit sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). İlk ölçülen NRS 2002 değeri ≥ 3 olan hastaların serum albümin değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Tablo 26. Takip sürecinde son ölçülen NRS 2002 skoruna göre gerçekleştirilen değerlendirmeler

Tedavi sonrası		NRS 2002 (<3)	NRS 2002 (≥3)	p
Mortalite (+); n (%)		5 (45.5)	25 (62.5)	^g 0.327
Takip oral gıda alımı; n (%)	Azalma var	5 (45.5)	26 (59.1)	^f 0.064
	Azalma yok	6 (54.5)	18 (41)	
SÖ Ağırlık (kg)	Ort±ss	65,55±12,24	60,77±13,38	^c 0.288
SÖ BKİ (kg/m ²)	Ort±ss	23,89±4,27	22,72±4,59	^c 0.446
SÖ Bia Kas (kg)	Ort±ss	46,78±6,87	41,98±9,71	^c 0.368
SÖ Bia Yağ (%)	Ort±ss	25±8,62	28,47±7,71	^c 0.441
SÖ Albümin (g/dl)	Ort±ss	4,38±0,28	4,03±0,37	^c 0.012*
SÖ CRP (mg/L)	Medyan (Q1-Q3)	2 (1,3- 3,6)	2,7 (1,8- 13,2)	^d 0.208
SÖ Kreatinin (mg/dl)	Medyan (Q1-Q3)	0,6 (0,5- 0,8)	0,5 (0,4- 0,7)	^d 0.405
SÖ Lenfosit (/mm ³)	Ort±ss	2230±503,43	1948,48±554,6	^c 0.159

^cBağımsız gruplar t testi

^dMann-Whitney U test

^fFisher-Freeman-Halton exact test

^gFisher's exact test

*p<0.05

Q1: Birinci çeyreklik, Q3: Üçüncü çeyreklik

PEG: Perkütan endoskopik gastrotomi; SÖ: Son ölçüm; BKİ: Beden kitle indeksi; MUAC: Üst orta kol çevresi;

CC: Baldır çevresi; Bia: Biyoelektrik empedans analizi; CRP: C reaktif protein

Hastaların takipleri süresince son ölçülen NRS 2002 değerlerine göre mortalite oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların son ölçülen NRS 2002 değerlerine göre oral gıda alımı oranları, ağırlık, BKİ, MUAC ve CC, Bia kas kitlesi, Bia yağ yüzdesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Hastaların son ölçülen NRS 2002 değerlerine göre albümin değerleri bakımından farklılık olduğu saptanırken ($p=0.012$; $p<0,05$); CRP, kreatinin, lenfosit değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Tedavi sonrası NRS 2002 skoru ≥ 3 olanların albümin değerlerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda ALS hastalığının cinsiyet dağılımı, ortalama görülme yaşı ve ileri yaşla beraber azalması literatür ile uyumludur (2).

Çalışmamızda hastaların 3'ünde (%5,5) KKY-İKH, 5'inde (%9,1) solunum sistemi hastalığı, 6'sında (%10,9) diğer nörolojik hastalıklar, ikisinde (%3,6) diğer hastalıklar, birinde (%1,8) KBY, 7'sinde (%12,7) DM mevcuttu. Ek hastalıklar; özellikle DM, KBY ve solunum sistemi hastalıkları ALS'li hastalardaki mevcut hiperkatabolizmayı (5,92) arttırarak malnütrisyon gelişme riskinde arttırmırlar. Kioumourtzoglou MA ve arkadaşlarının Danimarka'da, Mariosa D ve arkadaşlarının İsveçte nüfusa dayalı yaptıkları geniş çaplı çalışmalarda diyabetin başlangıç yaşına ve tipine göre ALS için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (104,105,115). Çalışmamızda hastaların diyabet başlangıç yaşı ve tipi araştırılmadığı halde ALS'li hastalarda ek hastalık olarak çoğunlukla diyabetin olması dikkat çekicidir.

ALS'nin ilerleyici bir hastalık olması ve buna bağlı hastalarda artan kas disfonksiyonları sonrası oluşan çiğneme ve yutma güçlüğü hastaların birçoğunun oral gıda alımlarının azalmasına neden olmaktadır (8,11). Bizim çalışmamızda da hastaların büyük bir çoğunluğunun ilk başvurularındaki oral gıda alım oranı $\frac{1}{2}$ ve daha altındaydı. Takiplerde de hastaların oral gıda alım oranının giderek azaldı. Bu veriler, çalışmamızdaki olguların polikliniğimize hastalıklarının geç evresinde başvurduklarını ya da ALS tanısını geç aldıklarını sorgular niteliktedir.

ALS hastalığının prognozu göz önüne alınarak oral gıda alımları azalan hastalarda malnütrisyon riskini önlemek amacıyla en kısa sürede oral beslenmesine destek olmak amacıyla zenginleştirilmiş gıda takviyeleri, gıda suplemanları, fonksiyonel gıdalar, içeriği değiştirilmiş gıdalar ve kıvamı artırılmış sıvılara geçilmesi gerekmektedir. Hastaların hala yeterli enerji, protein, sıvı, vitamin ve mineral ihtiyacı karşılanamıyorsa medikal nütrisyon tedavisinin ilk basamağı olan oral nütrisyon suplemanlarına geçilmelidir. Oral nütrisyon suplemanlarını da tolere edemeyen hastaların 4 haftadan daha kısa süre enteral beslenmeleri planlanıyorsa nazo-gastrik, nazo-jejunal veya nazo-post-pilorik yol; 4 haftadan daha uzun süre enteral beslenmeleri planlanıyorsa PEG, PEJ tercih edilmelidir. Tüm bu yöntemlere rağmen yeterli nütrisyon desteği sağlanamayan hastalara intravenöz parenteral yoldan beslenme desteğine geçilmelidir (94,95). ALS merkezlerinde en sık uygulanan enteral beslenme yöntemi PEG'dir ve zamanlaması çok önemlidir (97). Genel görüş oral alımını desteklemek için PEG'in

hastalığın erken döneminde, aşırı kilo kaybı görülmeden ve ilerleyen disfaji sırasında uygulanması gerektiğidir (10). Nunes G ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif bir çalışmada 37 ALS hastası değerlendirilmiş. Çalışmaların sonucunda PEG'in enteral beslenme için güvenli, etkili bir teknik olduğu ve yutma güçlüğü olan ALS hastalarında erken düşünülmesi gerektiğini vurgulamışlar (105). Literatür ile uyumlu olarak (10,94,95,97) bizim çalışmamızda da malnütrisyonu olan olgularda en sık enteral beslenme desteğinin uygulandığı görüldü. Çalışmamızda ki hastaların 16'sı (%29,1) ONS, 11'i (%20) tek başına PEG ile EN ve 21'i (%38,2) oral gıda alımı + PEG ile EN ile beslenmekteydi. PEG'li hasta oranı %58,2'ydi. Ayrıca hastaların 4'ü (%7,3) modüler protein tozu, 17'si (%30,9) HMB ve 4'ü (%7,3) oral omega 3 desteği almaktaydı. HMB kullanımının 65 yaş ve üstü hastalarda malnütrisyonu ve mortalite oranlarını azalttığı gösteren çalışmalar mevcuttur (106). Omega-3 kullanımının ise nörotoksisite ve nöroinflamasyonu azaltarak ALS riskini azalttığına dair çalışmalar vardır (107). Ayrıca omega-3 ve modüler protein tozu alan ileri yaş hastalarda ise inflamasyonu azalttığına yönelik çalışmalar bulunmaktadır. (108). Fakat literatürde HMB ve modüler protein toz kullanımının ALS hastaları üzerinde yapılan bir çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastaların 4'ünün (%7,3) modüler protein tozu, 17'sinin (%30,9) HMB ve 4'ünün (%7,3) oral omega 3 desteği aldığı saptandı.

Literatürde ALS merkezlerinde PEG'in en sık uygulanan enteral beslenme yöntemi olduğu ve uygulama zamanının çok önemli olduğu vurgulanmıştır (97,105). Yapılan çalışmalardaki genel görüş ise oral alımını desteklemek için hastalığın erken döneminde, aşırı kilo kaybı görülmeden ve ilerleyen disfaji sırasında uygulanması gerektiğidir (10). Bizim çalışmamızda da polikliniğimize başvuru öncesi 7 hasta PEG'le (%12,7) beslenmekteyken, 25 hastaya daha PEG takılmıştır ve PEG'li hasta oranı 32'ye (%58,3) çıkmıştır. PEG taktığımız olguların büyük bir kısmında ise disfajinin mevcut olduğu görüldü. Yaptığımız çalışma literatürle uyumlu olup, çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunun PEG'le beslendiğini ve PEG takılmasının temel sebebinin disfaji olduğunu göstermiştir.

PEG uygulandıktan sonra görülen en sık komplikasyon aspirasyon ve aspirasyon pnömonisidir (72). Fakat hastalığın ilerleyen dönemlerinde oluşan bu komplikasyonlar mortalite ile sonuçlanmaktadır. Gil J. ve arkadaşlarının Fransa'da yaptıkları prospektif bir çalışmada ölen 302 ALS hastasının ölüm sebepleri araştırılmış. Ölen hastaların çoğunluğunun solunum yetmezliği ve pnömoni nedeniyle öldüğünü çalışmalarında ortaya koymuşlar (109). Spatoro R. ve arkadaşlarının da İtalya'da 182 ALS hastasında yaptıkları prospektif çalışmada hastaların

büyük bir kısmının solunum yetmezliği ve pnömoni nedeniyle öldüklerini çalışmalarında belirtmişler (110). Lechtzin N. ve arkadaşlarının yaptıkları kesitsel çalışmada ise hastaneye yatan 1600 ALS hastanın hastaneye yatış nedenleri araştırılmış. Hastaların %36'sının malnütrisyon, %32'sinin pnömoni, %25'inin solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yattıkları saptanmıştır (111). Yapılan çalışmamızda da olguların 11'inde (%20) takip sırasında pnömoni, 22'sinde (%40) takipte hastaneye yatışının olduğu saptandı. Hastaların takipterinde PEG'li 32 hastanın 10'unda (%28) pnömoni gelişti; 22'sinin (%68) ise hastaneye pnömoni de dahil yatışının olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda ölen hastaların, ölüm nedenlerinin kayıtlarına ulaşamadığından kaçının mortalite nedeninin pnömoni veya solunum yetmezliği olduğu anlaşılamadı. Fakat çalışmamızdaki hastaların önemli bir kısmının morbidite nedeninin pnömoni ve/veya solunum yetmezliği olduğu söylenebilir.

Erken başlanan NIMV desteğinin morbidite ve mortalite üstünde olumlu etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur (105). Çalışmamızdaki hastaların takip öncesinde sadece bir tanesinde (%1,8) trakeostomi varken, 8'inde (%14,5) maske ile NIMV desteği vardı. Hastaların takipleri sırasında ise 8'inin (%14,5) trakeostomisi olduğu, 9'unun (%16,4) maske ile NIMV desteğine sahip olduğu görüldü. Çalışmamız hastalığın progresyonu neticesinde hastalara uygulanan trakeostominin ve NIMV desteğinin takip sırasındaki artışını açıklar niteliktedir.

Yapılan çalışmalar ALS'de sağ kalımın oldukça değişken olduğunu, %60'ından fazlasının ortalama 3 yıl içinde öldüğünü göstermektedir (3). Çalışmamızda da 55 hastanın 30'unun öldüğü (%54,5) ve ortalama yaşam süresinin 39,1 ay olduğu görüldü. Bu açıdan çalışmamız mevcut literatürler ile uyumludur.

Nöromusküler hastalığı olanlar, kas atrofisine ve disfajiye sekonder azalan gıda alımına bağlı düşük kiloda olabilirler ve kasın ve yağın vücut dağılımındaki değişiklikler gerçek BMI'yi yansıtmayabilir. Kas kitlesinin kaybı kas atrofisine, yağ artışı ve fibrozis ile kas kaybını yerine koyma ve yetersiz beslenmeye bağlı olabilir. BMI, nöromusküler hastalığı olmayan hastaların beslenme durumlarını değerlendirmek için yararlıdır. Fakat bu indeks doğru antropometrik ölçümleri yansıtmaz ve nöromusküler hastalık sahibi hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (88). Desport ve arkadaşlarının malnütrisyonun ALS'li hastalar üstünde sağkalım üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında 55 ALS hastası çalışmaya dahil edilmiş. Malnütrisyonun ALS'de sağkalım açısından kötü prognostik faktör olduğunu saptamışlar (12). Desport JC ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, 44 ALS hastasının başlangıç ve 332±272 gün sonra beslenme durumları ve antropometrik ölçümleri BIA ile değerlendirilmiş. Hastaların takipleri

sırasında ortalama 2,3kg ağırlık kaybı görülmüş (113). Nau ve arkadaşlarının 17±9 aydır ALS semptomları olan ve tüple beslenme ya da solunum güçlüğü çekmeyen 70 yaş altı 12 erkeği, 6 tane sağlıklı erkek içeren kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. Denekler, 6 ayda iki kez dual enerji x-ışını absorpsiyometri (DEXA) ile antropometrik ölçümleri yapılmış. Pozitif enerji dengesine rağmen ALS hastalarında 0,5 kg yağ kitlesi artışı, 2 kg kas kitlesi kaybı saptamışlar. Toplamda hastaların toplam ağırlıkları 1,5 kg azalmış (98). Vaisman N ve arkadaşları beslenme tüpü ya da mekanik ventilatör desteği olmayan 33 ALS hastasının DEXA ile yapılan antropometrik ölçümlerini kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. Benzer kalori alımlarına rağmen kas kitlesindeki düşüş anlamlı saptanmış ($p<0,001$) (112).

BKI ve ağırlık kaybının sağkalım üstündeki olumsuz etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (5). Yapılan çalışmalar BMI'nin ALS'de sağkalım için 18-65 yaş arasındakilerde 18,5 kg/m²'nin altında ya da 65 yaşın üzerindeki hastalar için 20 kg/m²'nin altında yetersiz beslenmeyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Boy ve kilo ölçümleri yararlıdır. Fakat boy ve kilo, vücut ağırlığındaki değişikliklerle kazanılan veya kaybedilen doku tipi (kas-yağ) hakkında bilgi vermezler. ALS hastalarında önemli olan kaybedilen doku tipidir. MUAC ve CC ölçümü kaybedilen somatik protein hakkında fikir verebilir. Serum belirteçleri, ALS hastalarının beslenme durumlarını değerlendirmek için kullanışlıdır. Bazı serum belirteçleri, hastaların mevcut beslenme durumları hakkında bilgi sağlarken, bazıları hastalığın ilerlemesi ve sağkalımı ile ilişkilidir. ALS hastalarında yetersiz beslenmenin değerlendirilmesinde kullanılan serum belirteçleri arasında serum albümini, prealbümin, hemoglobin, magnezyum, kalsiyum (toplam ve iyonize), fosfor, çinko, bakır ve retinol bağlayıcı protein bulunur. Kreatinin yükseklik indeksi (CHI), hastalığın ilerlemesinin ve sağkalımının bir belirteci olarak kullanılmıştır. ALS hastalarında CHI'nın kas tükenme derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir. Diğer belirteçlerin mortalite üstüne etkisi gösterilememiştir. Malnütrisyonu değerlendirmek için kullanılan biyokimyasal belirteçler vücut ağırlığın, BMI ve Bia kas kitlesi gibi antropometrik değerlendirmelerden daha az güvenilirdir. Çalışmalar, ALS hastalığının başlangıcı ve yaşam süresi ile ilişkili olarak, hiperlipidemi ve tip 2 DM ile pozitif korelasyonu olduğunu göstermiştir. ALS'deki malnütrisyonla ilişkili ortak biyokimyasal indekslerin uygunluğu sorgulanabilir ve antropometrik ölçümlerle birlikte değerlendirilmelidir. Biyobelirteç araştırması devam etmektedir ve ALS'li hastalarda malnütrisyonu değerlendirmek için daha doğru ve güvenilir indeksler ortaya çıkaracaktır (115). Gomez JJL ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında 44 ALS hastasının nütrisyon desteği alıp almadıkları, PEG'li olup olmadıkları ve sağkalım araştırılmış. Takipleri süresince nütrisyonel destek alan 21 ALS hastasının ortalama

yaşam süresinin arttığı görülmüş ($p<0,01$) (114). Körner S ve arkadaşlarının 121 ALS hastası ile yaptıkları kohort çalışmasında, hastaların %56,3'ünde ağırlık kaybı gözlenmiş ve bu sağkalım ile ilişkili bulunmuş. %38,2 hastanın disfaji nedenli ağırlık kaybettikleri anlaşılmış. Kilo kaybı olan hastalara yüksek kalorili supplementler verilmiş ya da PEG takılmış. Ağırlık kaybeden %35,2 ağırlıklarını korumuş ya da ağırlıklarında artış gözlenmiş (116). Gallo V ve arkadaşlarının yaptıkları geniş çaplı prospektif kohort çalışmasında 518 108 kişi çalışmaya dahil edilmiş ve 13 yıl süreyle takip edilmiş. ALS tanısı alan ve ölen 222 ALS hastasının başlangıç BKİ ve ağırlık değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmış. Başlangıçta yüksek BKİ ve ağırlık değerine sahip ALS hastalarının ölüm oranının daha düşük olduğu görülmüş (31). Çalışmamızda hastaların takipleri süresince antropometrik ölçümlerini ve biyokimyasal değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığını karşılaştırdık. Daha sonra antropometrik ölçümlerin ve biyokimyasal verilerin sağkalım üzerine etkilerini karşılaştırdık. Çalışmamızdaki hastaların takipleri sırasındaki ilk ve son ölçülen antropometrik ölçümlerini değerlendirdiğimizde, hastalarımızın ağırlık ($p<0,01$), BKİ ($p<0,01$) ve Bia kas kitlesi ($p<0,01$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı. Son ölçümlerde elde edilen ağırlık, BKİ ve Bia kas kitlesi değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi. İlk ve son ölçülen biyokimyasal parametreleri karşılaştırdığımızda (serum albümin, kreatinin, CRP ve lenfosit sayısı) kreatinin değerlerindeki düşüş anlamlıydı ($p<0,05$). Hastaların ilk başvurularındaki NRS 2002 değerleri incelendiğinde sadece 12 hastanın (%21,8) <3 dü. 43 hasta malnütrisyon riski altındaydı. Orta seviyede malnütrisyon riskine sahip hasta sayısı 38'di (%69,1). Son ölçülen NRS 2002 değerleri ≥ 3 olan %80 idi. Çoğunluğunu orta malnütrisyon riskine sahip grup oluşturmaktaydı ($n=38$; %69,1). Bu veriler çalışmamızdaki hastaların takipleri süresince ağırlık ve BKİ kaybı olduğunu göstermektedir. Kısıtlı hasta sayısı verileri, hastalığın progresyonu, hastaların düzenli poliklinik takiplerine gelmemiş olması ve tedaviyi düzenli uygulayamamaları elde ettiğimiz verileri açıklayabilir. Çalışmamızdaki hastaların mortaliteye göre antropometrik ölçümlerini ve biyokimyasal belirteçlerini karşılaştırdığımızda antropometrik ölçümlere göre BKİ'nin ölen grupta ilk ölçüme göre son ölçümü arasındaki düşüş anlamlı saptandı ($p<0,01$). MUAC ve CC değerlerindeki karşılaştırma anlamlı bulunmadı. Fakat yaşayan grupta ilk ölçülen değerlere göre son ölçülen MUAC, CC değerlerindeki artış ($p<0,05$) ve ölen grupta MUAC, CC değerlerindeki düşüş ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı olmasada gözle görülür derecede farklıydı. (Değişim sırasıyla 2,5,-1,5). Bu istatistiksel anlamsızlığın kısıtlı hasta sayısına bağlı olduğu düşünüldü. Laboratuvar ölçümlerine göre ölen hasta grubunda ilk ölçüme göre son ölçülen serum albümin ve kreatinin değerlerindeki düşüş anlamlı saptandı (Sırasıyla $p<0,01$,

$p<0,05$). Serum CRP ve lenfosit sayısındaki değişim anlamlı saptanmadı. Bu açıdan çalışmamız bildiğimiz kadarıyla ALS hastalarının mortaliteye göre detaylı analizi yapılan ender çalışmalardan birisidir ve bunu destekleyen detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sznajder ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmasında 48 ALS hastası düzenli beslenen ve beslenmeyenler olarak beslenme durumlarına göre gruplandırılarak değerlendirilmiş. Düzenli nütrisyon tedavisi altındaki hastaların sağkalımın uzadığı saptanmış. Fakat serum albümin değerlerindeki değişim anlamlı saptanmamış (117). Almeida CS ve arkadaşlarının Brezilya’da yaptığı bir çalışmada erken dönem 53 ALS hastası nütrisyonal durumlarına göre karşılaştırılmış. Klinik, antropometrik ölçümler ve fonksiyonel analizleri yapılmış. 3 ay sonra %50 hastanın kas kitlesi ve yağ yüzdesi değerlerinde anlamlı değişiklikler saptanmış. Hastalara verilen beslenme rehberliğinden sonra değerlerinde belirgin değişim gözlenmiş ve gıda alımlarında artış olmuş ($p<0,05$) (118). Çalışmamızdaki hastalar da düzenli tedavi alıp almadıklarına göre düzenli tedavi alanlar ve almayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Düzenli tedavi alan ve almayan grupta mortalite, ilk ve son ölçülen antropometrik ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı. Düzenli tedavi alan ve almayan grubun ilk ölçülen antropometrik ve laboratuvar değerlerinin son ölçülen değerlerindeki değişimin anlamlılığı da araştırıldı. Mortalite düzenli tedavi alan grupta daha azdı. İlk ölçülen ağırlık değerleri düzenli tedavi alan ve almayanlarda anlamlı olarak saptanmazken, son ölçülen değerler karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Düzenli tedavi alan ve almayan gruptaki olgularda ilk ölçülen ağırlık ve BKİ değerlerine göre son ölçülen değerlerindeki düşüş anlamlı saptandı. Her iki grupta ağırlık ve BKİ değerlerinde düşüş gözlemlendi. İlk ve son ölçülen MUAC değerleri karşılaştırıldığında tedaviyi düzenli alan ve almayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Düzenli tedavi alanların ilk değerlerine göre son MUAC değerleri arasında artış, tedavi düzenli almayanlarda düşüş vardı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması çalışmamızdaki kısıtlı hasta sayısı verilerine bağlandı. CC ve Bia kas kitlesine göre olgular değerlendirildiğinde düzenli tedavi alanların başlangıç ve son ölçülen CC, Bia kas kitlesi ölçümleri tedaviyi düzenli almayanlara göre yüksekti. Laboratuvar değerlerine göre tedaviyi düzenli almayan gruptaki hastaların serum kreatinin değerlerinin ilk ölçümüne göre son ölçümleri arasında anlamlı düşüş mevcuttu ($p<0,05$). Bildiğimiz kadarıyla yapılan çalışmalarda, çalışmamızdaki gibi detaylı karşılaştırılma yapılmadığından ileri detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda mortalite oranı ilk ve son ölçülen NRS 2002 değeri ≥ 3 olanlarda daha yüksekti fakat hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). İlk ölçülen NRS 2002 değeri <3 olanların ilk ölçülen Bia kas kitlesi ve serum albümin değerleri, NRS 2002 değeri ≥ 3 olanlara göre anlamlı derecede yüksekti (Sırasıyla $p<0,05, p<0,01$). Son ölçülen NRS 2002 değeri <3 olanların ≥ 3 olan gruba göre son ölçülen serum albümin değerleri anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Son ölçülen Bia kas kitlesi ve serum lenfosit sayısının ise NRS 2002'ye göre <3 olan hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı fakat istatistiksel olarak anlam saptanmadı. Bia kas kitlesi ve serum lenfosit değerlerinde görülen istatistiksel anlamsızlığın, çalışmamızdaki kısıtlı hasta sayısına ve verilere bağlanabileceği düşünüldü. Literatürde ALS hastaların NRS 2002 değerine göre antropometrik ölçümlerinin ve mortalite oranlarının karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bildiğimiz kadarıyla yaptığımız bu çalışma ilktir ve yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda ki hastaların önemli bölümüne disfaji ve oral gıda alımlarında azalma olması sebebi ile PEG takılmıştır. Malnütrisyon riski olanların BIA kas kitlesi ve serum albümin değerleri daha düşük bulunmuştur. Hastaların mevcut malnütrisyon tedavisine rağmen ortalama ağırlık ve kas kitlesi düzeylerinde azalma olmuştur.

Ölen hastaların önemli kısmı malnütrisyon tedavisi değişik nedenlerle tedavisi başarısız olanlardır. Ölen hastalarda BKİ, serum albümin ve kreatinin değerlerindeki düşüş anlamlı saptanmıştır. Düzenli malnütrisyon tedavisi alabilenlerin MUAC değerlerinde artış görülmüştür. Düzenli tedavi alabilenlerin takiplerinin başlangıcında ve takipleri sırasında son ölçülen CC ve BIA kas kitlesi değerleri daha yüksek bulunmuştur. Düzenli malnütrisyon tedavisi alamayanlarda alanlara göre serum albümin değerlerinde anlamlı düşme olduğu saptanmıştır.

Kısıtlı sayıdaki hasta popülasyonumuza rağmen bazı gruplardaki analizlerimiz istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermiştir. Diğer taraftan bazı gruplardaki analizlerimizde de istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır. Bulduğumuz sonuçlar gelecekte yapılacak çalışmalarla desteklenmelidir.

7.KAYNAKÇA

- 1-Kumar V, Kashav T, Hassan MI. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Current Therapeutic Perspectives. Pathology, Prevention and Therapeutics of Neurodegenerative Disease 2018; 207–224.
- 2-Micheal AV, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 2017; 390:2084–2098.
- 3-Hardiman O, Van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. Nature Reviews Neurology 2011;7(11):639–649.
- 4-Goetz CG. Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. Muscle Nerve 2000; 23: 336-343.
- 5-Genton L, Viatte V, Janssens JP, H  ritier AC, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. Clinical Nutrition 2011;30: 553-559.
- 6-F  rincio  ulları M, Yavuz B, Ko   F.   n Boynuz Tutulumuyla Giden Hastalıklar.Ar  iv Kaynak Tarama Dergisi 2016; 25(4): 269-303.
- 7-Morgan S, Orrell RW. Pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. British Medical Bulletin 2016;119(1):87-97.
- 8- Higo R, Tayama N, Nito T. Longitudinal analysis of progression of dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. Auris Nasus Larynx 2004;31(3):247–254.
- 9- Saunders J, et al. Malnutrition and undernutrition. Medicine 2019;1-5.
- 10- Rosenfeld J, Ellis A. Nutrition and Dietary Supplements in Motor Neuron Disease. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America 2008;19(3):573–589.
- 11-Kellogg J, Bottman L, Arra EJ, Selkirk SM, Kozlowski F. Nutrition management methods effective in increasing weight, survival time and functional status in ALS patients: a systematic review. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 2018;19(1-2):7-11.
- 12- Desport JC, Preux PM, Truong TC, et al. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. Neurology 1999; 53:1059–1063.
- 13-Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Nature Reviews Disease Primer 2017; 3:1-18.

- 14-Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009;4(1):1-22.
- 15-Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013; 41:118-130.
- 16- Byrne S, Walsh C, Lynch C. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 623-627.
- 17-Armon C, Kurland LT, Daube JR, O'Brien PC. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1991; 41:1077-1084
- 18-Felmus MT, Patten BM, Swanke L. Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1976; 26:167-x.
- 19-Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, et al. Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity: a population-based case-control study. *Arch Neurol* 1998; 55:201-206.
- 20-Scarmeas N, Shih T, Stern Y, et al. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology* 2002; 59:773-775.
- 21-Chiò A, Benzi G, Dossena M, et al. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005; 128:472-476.
- 22-Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, et al. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology* 2005; 64:241-245.
- 23-Perl DP, Gajdusek DC, Garruto RM, et al. Intraneuronal aluminum accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-dementia of Guam. *Science* 1982; 217:1053-1055.
- 24-Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1688-1700.
- 25-Mitchell JD. Heavy metals and trace elements in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 1987; 5:43-60.
- 26-Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, et al. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2002; 13:311-319.

- 27-Gresham LS, Molgaard CA, Golbeck AL, Smith R. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational heavy metal exposure: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1986; 5:29-38.
- 28-Haley RW. Excess incidence of ALS in young Gulf War veterans. *Neurology* 2003; 61:750-756.
- 29-Horner RD, Kamins KG, Feussner JR, et al. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology* 2003; 61:742-749.
- 30-Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, et al. Prospective study of military service and mortality from ALS. *Neurology* 2005; 64:32-37.
- 31-Gallo V, Wark PA, Jenab M, et al. Prediagnostic body fat and risk of death from amyotrophic lateral sclerosis: the EPIC cohort. *Neurology* 2013; 80:829-838.
- 32-Fondell E, Fitzgerald KC, Falcone GJ, et al. Early-onset alopecia and amyotrophic lateral sclerosis: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2013; 178:1146-1149.
- 33-Seals RM, Hansen J, Gredal O, Weisskopf MG. Physical Trauma and Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Study Using Danish National Registries. *Am J Epidemiol* 2016; 183:294-230.
- 34-Eaglehouse YL, Talbott EO, Chang Y, Kuller LH. Participation in Physical Activity and Risk for Amyotrophic Lateral Sclerosis Mortality Among Postmenopausal Women. *JAMA Neurol* 2016; 73:329-336.
- 35-Su FC, Goutman SA, Chernyak S, et al. Association of Environmental Toxins With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol* 2016; 73:803-811.
- 36-Tseng CC, Chang SJ, Tsai WC, et al. Increased Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Polymyositis: A Nationwide Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69:1231-1237.
- 37-Visser AE, Rooney JPK, D'Ovidio F, et al. Multicentre, cross-cultural, population-based, case-control study of physical activity as risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89:797-803.
- 38-Beard JD, Steege AL, Ju J, et al. Mortality from Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinson's Disease Among Different Occupation Groups -United States, 1985-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66:718-722.

- 39- Chen, S, Sayana P, Zhang X, Le W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Molecular Neurodegeneration* 2013;8(1):28-42.
- 40- Okamoto K, Mizuno Y, Fujita Y. Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathology* 2008;28(2):109–115.
- 41- Brettschneider J, Van Deerlin VM, Robinson JL, Kwong L, Lee EB, Ali YO, Trojanowski JQ. Pattern of ubiquilin pathology in ALS and FTLN indicates presence of C9ORF72 hexanucleotide expansion. *Acta Neuropathologica* 2012;123(6):825–839.
- 42- Mancuso R, Navarro X. Amyotrophic lateral sclerosis: Current perspectives from basic research to the clinic. *Progress in Neurobiology* 2015; 133:1–26.
- 43- Ajroud-Driss S, Siddique T. Sporadic and hereditary amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2015;1852(4), 679–684.
- 44-Ito D, Suzuki N. Conjoint pathologic cascades mediated by ALS/FTLD-U linked RNA-binding proteins TDP-43 and FUS. *Neurology* 2011;77(17):1636–1643.
- 45- Burk K, Pasterkamp RJ. Disrupted neuronal trafficking in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathologica* 2019.
- 46-Smith BN, et al. Exome-wide rare variant analysis identifies TUBA4A mutations associated with familial ALS. *Neuron* 2014; 84:324–331.
- 47-Puls I, et al. Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat. Genet.* 2003; 33:455–456.
- 48-Wu CH, et al. Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2012; 488:499–503.
- 49-Gros-Louis F, et al. A frameshift deletion in peripherin gene associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Biol. Chem.* 2004; 279:45951–45956.
- 50-Corrado L, et al. A novel peripherin gene (PRPH) mutation identified in one sporadic amyotrophic lateral sclerosis patient. *Neurobiol. Aging* 2011; 32:551-552.
51. Wang WY, et al. Interaction of FUS and HDAC1 regulates DNA damage response and repair in neurons. *Nat. Neurosci.* 2013; 16:1383–1391.

52. Sama RR, Ward CL, Bosco DA. Functions of FUS/TLS from DNA repair to stress response: implications for ALS. *ASN Neuro*.2014.
53. Kenna, KP, et al. NEK1 variants confer susceptibility to amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Genet.* 2016; 48:1037–1042.
54. Fang X, et al. The NEK1 interactor, C21ORF2, is required for efficient DNA damage repair. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)* 2015; 47:834–841.
- 55- Laslo P, Lipski J, Nicholson LF, Miles GB, Funk GD. GluR2 AMPA receptor subunit expression in motoneurons at low and high risk for degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp. Neurol.* 2001; 169:461–471.
- 56- Rinholm JE, et al. Regulation of oligodendrocyte development and myelination by glucose and lactate. *J. Neurosci.*2011; 31:538–548.
- 57- Ferraiuolo L, et al. Oligodendrocytes contribute to motor neuron death in ALS via SOD1 dependent mechanism. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2016; 113:6496–6505.
- 58- Hall ED, Oostveen JA, Gurney ME. Relationship of microglial and astrocytic activation to disease onset and progression in a transgenic model of familial ALS. *Glia* 1998; 23:249.
- 59- Magrane J, Cortez C, Gan WB, Manfredi G. Abnormal mitochondrial transport and morphology are common pathological denominators in SOD1 and TDP43 ALS mouse models. *Hum. Mol. Genet.*2014;23:1413–1424.
- 60-Andersen PM, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) — revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19:360–375.
- 61-Pupillo E, Bianchi E, Chiò A, Casale F, Zecca C, Tortelli R. Amyotrophic lateral sclerosis and food intake. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2017;19(3-4):267–274.
- 62-Amtmann D, Weydt P, Johnson KL, Jensen MP, Carter GT. Survey of cannabis use in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2004; 21:95–104.
- 63-Chio A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2017; 16:144–157.
- 64-Stephens HE, Joyce NC, Oskarsson B. National study of muscle cramps in ALS in the USA. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener* 2017; 18:32–36.

- 65- Londral A, Pinto A, Pinto S, Azevedo L, De Carvalho M. Quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers: impact of assistive communication from early stages. *Muscle Nerve* 2015; 52:933–941.
- 66- Qureshi MM, Cudkowicz ME, Zhang H, Raynor E. Increased incidence of deep venous thrombosis in ALS. *Neurology* 2007; 68:76–77.
- 67-Gladman M, Dehaan M, Pinto H, Geerts W, Zinman L. Venous thromboembolism in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2014; 82:1674–1677.
68. Gallagher JP. Pathologic laughter and crying in ALS: a search for their origin. *Acta Neurol. Scand.* 1989; 80:114-117.
69. Pioro EP, et al. Dextromethorphan plus ultra low dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann. Neurol.* 2010; 68:693–702.
- 70-Haldun RG. Malnütrisyon. *İç Hastalıkları Dergisi* 2010; 17:189-202.
- 71-Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, Bischoff SC. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clinical Nutrition* 2018;37(1):354–396.
- 72-Nutritional approach for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Revue Neurologique* 2006;2(4):177-187.
- 73-Parman Y, Özdemir C. Amyotrofik lateral sklerozis. Erişim: <http://www.itfnoroloji.org/ozdemir/motornoron.htm>. Erişim Tarihi: Mayıs 17,2019.
- 74-Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, Pagani W, Lodin D, Orozco G, China A. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int.* 2015; 6:171.
- 75-Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, Nakanishi A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *Journal of the Neurological Sciences* 1999;169(1-2):13–21.
- 76-Koç F, Balal M, Demir T, Alparslan ZN, Sarıca Y. Adaptation to Turkish and Reliability Study of the Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R). *Arch Neuropsychiatry* 2016; 53: 229-233.
- 77-Karlıkaya G, Hays AP. Amiyotrofik Lateral Skleroz Nöropatolojik Bir Çalışma. *Türk Nöroloji Dergisi* 2005; 11(1):54-62.

- 78-Muscaritoli M, Kushta I, Molfinio A, Inghilleri M, Sabatelli M, Rossi Fanelli, F. Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutrition* 2012;28(10):959–966.
- 79- Sayın R, Koç F, Şengün İ. Motor nöron hastalığında (Amyotrofik lateral skleroz) tedavi ve bakım. Erişim: [https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/ALS%20Tedavi%20Rehberi\(1\).pdf](https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/ALS%20Tedavi%20Rehberi(1).pdf). Erişim Tarihi: Mayıs 3,2019.
- 80- Erdem NZ (Ed.), Gümüşel S (Ed.). *Nütrisyonunda güncel konular.1.baskı*. Ankara: Türkiye Diyetistler Derneği;2013: 7-28.
- 81-Tüfekçi Alphan ME (Ed.). *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*. 4.Baskı. Ankara: Hatiboğlu; 2018:85-134.
- 82-Width M, Reinhard T. *The essential pocket guide for clinical nutrition, second edition*. Okan Bakır B (Çev.), Hümeysra Biçer A (Çev.). İstanbul: Nobel tıp; 2019:3-42.
- 83-Aydoğan ZG. Kritik hastada enteral ve kombine enteral-parenteral nütrisyon tedavisi. SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği. Uzmanlık tezi, İstanbul 2008 (Danışman Doç. Dr Melek Çelik).
- 84-Şenoğlu N (Ed.). *Nütrisyon Klavuzu*. İzmir: İzmir Tepecik Hastanesi; 2016:17-24.
- 85- Arioğlu S, Saka B, Cankurtaran M. Yaşlıda Malnütrisyon ve Tedavisi 2013:168-171.
- 86- Benítez Brito N, Suárez Llanos JP, Fuentes Ferrer M, Oliva García, JG, Delgado Brito I, Pereyra-García Castro F, Palacio Abizanda E, et al. Relationship between Mid-Upper Arm Circumference and Body Mass Index in Inpatients. *PLOS ONE* 2016;11(8):1-10.
- 87-Çetin S. Hastaların nütrisyonel durumlarını saptama yöntemleri. Erişim: <http://toked.org/wp-content/uploads/2017/11/Sevan-Cetin-Hastalarin-Nütrisyonel-Durumlarini-Saptama-Yontemleri.pdf>. Erişim Tarihi:9 Mayıs,2019.
- 88-Pessolano FA, Su´arez AA, Monteiro SG, Mesa L, Dubrovsky A, Roncoroni AJ, De Vito EL. Nutritional assessment of patients with neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82:182–185.
- 89-Özçetin M, Khalilova F, Kılıç A. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesinde Sıra Dışı Bir Yöntem. *BİA Çocuk Dergisi* 2017;17(2):61-66.

90- Şahin H. Nütrisyon desteğinde temel ilkeler.

Erişim:<http://hastaneler.erciyes.edu.tr/Content/files/pdf/beslenme/1nütisyonatemelilkeler.pdf>.

Erişim Tarihi:12 Mayıs,2019.

91-Kömürcü Ş. Kanserli hastalarda beslenme problemi. Erişim:

<http://www.tihud.org.tr/uploads/content/kongre/8/28.pdf>. Erişim Tarihi:12 Mayıs,2019.

92- Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrère B, Couratier P. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The American Journal of Clinical Nutrition 2001;74(3):328–334.

93-Ellis AC, Rosenfeld J. Which Equation Best Predicts Energy Expenditure in Amyotrophic Lateral Sclerosis? Journal of the American Dietetic Association 2011; 111:1680–1687.

94-Akıncı SB. Enteral nütrisyon uygulama yöntemleri. Klinik gelişim 2011; 24:20-25.

95- Erişim: http://www.kepan.org.tr/userfiles/ESPEN_Ceviri_tumu.pdf. Erişim Tarihi:13 Mayıs,2019.

96-Özyurt Y, Erkal KH, Yıldırım M, Arıkan Z. Total enteral beslenme. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp dergisi 2000; 11:3:950-953.

97- Verschueren A, Monnier A, Attarian S, Lardillier D, Pouget J. Enteral and parenteral nutrition in the later stages of ALS: An observational study. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2009;10(1):42–46.

98- Nau KL, Bromberg MB, Forsheve DA, Katch VL. Individuals with amyotrophic lateral sclerosis are in caloric balance despite losses in mass. J Neurol Sci 1995;129(Suppl):47-49.

99-Dilek A. Enteral-Parenteral beslenme. Erişim:

http://file.atuder.org.tr/_atuder.org/fileUpload/aOkhVlhNHLbN.pdf. Erişim Tarihi:14 Mayıs,2019.

100-Demirel U, Bahçecioğlu IH. Enteral ve Parenteral Beslenmeye Klinik Yaklaşım. Güncel gastroenteroloji 2010;14(3):150-154.

101-Şenoğlu N (Ed.). Nütrisyon Klavuzu. İzmir: İzmir Tepecik Hastanesi;2016: 26-35.

102-Norman K. Approach to oral and enteral nutrition: oral and sip feeding. Erişim: http://lllnutrition.com/mod_III/TOPI8/old/m82e.htm. Erişim Tarihi:14 Mayıs,2019.

- 103-Kioumourtzoglou MA, Rotem RS, Seals RM, Gredal O, Hansen J, & Weisskopf MG. Diabetes Mellitus, Obesity, and Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurology* 2015; 72(8):905.
- 104-Mariosa D, Kamel F, Bellocco R, Ye W, & Fang F. Association between diabetes and amyotrophic lateral sclerosis in Sweden. *European Journal of Neurology* 2015; 22(11):1436–1442.
- 105- Nunes G, Santos CA, Grunho M, Fonseca J. Enteral feeding through endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Nutr Hosp* 2016; 33:1015-1021.
- 106- Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition* 2016; 35(1):18-26.
- 107-Richard SB, Nanette J, Gregory TC, et al. Complementary and Alternative Therapies in ALS. *Neurol Clin.* 2015; 33(4): 909–936.
- 108- Wei JM, Chen W, Zhu MW, et al. Guidelines for parenteral and enteral nutrition support in geriatric patients in China. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 2015;24(2):336-346.
- 109-Gil J, Funalot B, Verschueren, A, Danel-Brunaud V, Camu, W, Vandenberghe N, ... Couratier, P. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *European Journal of Neurology* 2008;15(11):1245–1251.
- 110- Spataro R, Lo ReM, Piccoli T, Piccoli F, & La Bella, V. Causes and place of death in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica* 2010;122(3): 217–223.
- 111-Lechtzin N, Wiener CM, Clawson L, Chaudhry V, & Diette GB. Hospitalization in amyotrophic lateral sclerosis: Causes, costs, and outcomes. *Neurology* 2001;56(6):753–757.
- 112- Vaisman N, Lusaus M, Nefussy B, Niv E, Comaneshter D, Hallack R, et al. Do patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) have increased energy needs? *J Neurol Sci* 2009; 279:26-29.
- 113-Desport JC, Torny F, Lacoste M, Preux PM, Couratier P. Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener Dis* 2005; 2:202-207.
- 114-Gómez JIL, Pomar B, Sánchez FV, Casariego AV, Fernández AC, Rodríguez C. Effect of nutritional support on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Hosp.* 2011;26(3):515-521.

- 115- Braun MM, Osecheck M, Joyce NC. Nutrition Assessment and Management in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012; 23:751–771.
- 116- Körner S, Hendricks M, Kollwe K, Zapf A, Dengler R, Silani V, & Petri S. (Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): impact on quality of life and therapeutic options. *BMC Neurology* 2013;13(1).
- 117-Sznajder J, Wasilewska S, Kłęk S. The influence of the initial state of nutrition on the lifespan of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) during home enteral nutrition. *Nutr Hosp.* 2016; 33(1):3-7
- 118-Almeida CS, Stanich P, Salvioni CCS., & Diccini S. Assessment and nutrition education in patients with amyotrophic lateral sclerosis 2016.
- 119- Lunetta C, Lizio A, Maestri E, Sansone VA, Mora G, Miller RG, ... Chiò, A. Serum C-Reactive Protein as a Prognostic Biomarker in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurology* 2017; 74(6):660.

ÖZGEÇMİŞ

Ünvanı, Adı Soyadı: Dr. Gökhan Kerim Gök

Doğum tarihi/Doğum yeri: 17.08.1984 / Zonguldak-Devrek

Bölümü: İç Hastalıkları ABD

Medeni Durumu: Evli

Yabancı Dil: İngilizce

Lisans eğitimi: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi 2003-2011

Uzmanlık Eğitimi: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları 2014-2016,
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı 2016-2019

Çalıştığı Kurumları:

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2014-2016)

İstanbul Tıp Fakültesi (2016-2019)

Tez başlığı: Amyotrofik Lateral Skleroz Tanısı İle Takip Edilen Hastaların Beslenme Durumlarının Antropometrik Ölçümler, Kas Kütlesi, Hastalığın Seyri, Morbidite Ve Mortaliteye Etkisi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bülent SAKA

EKLER



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1754

Konu: Prof. Dr. Bülent SAKA hk.

Tarih : 20.12.2018

Sayın Prof. Dr. Bülent SAKA
İç Hastalıkları

İlgi: İç Hastalıkları Anabilim Dalının 26/09/2018 gün ve 278124 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Gökhan Kerim GÖK' ün yürüteceği 2018/1616 dosya numaralı "Amyotrofik Lateral Skleroz Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Beslenme Durumlarının Antropometrik Ölçümler, Kas Kütlesi, Hastalığın Seyri, Morbidite ve Mortaliteye Etkisi: Retrospektif Analiz" başlıklı çalışma kurulumuzun 14/12/2018 tarih ve 21 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HULUSİ BEHÇET KÜTÜPHANESİ KAT:3 FATİH/İSTANBUL
	TELEFON	0 (212) 414 21 53
	FAKS	0 (212) 414 21 53
	E-POSTA	itfetikkurul@istanbul.edu.tr.

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Amyotrofik Lateral Skleroz Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Beslenme Durumlarının Antropometrik Ölçümler, Kas Kitlesi, Hastalığın Seyri, Morbidite ve Mortaliteye Etkisi: Retrospektif Analiz"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	---			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Bülent SAKA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	---			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	---			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz :			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLAR ARASI ☐

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI "Amyotrofik Lateral Skleroz Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Beslenme Durumlarının Antropometrik Ölçümler, Kas Kitlesi, Hastalığın Seyri, Morbidite ve Mortaliteye Etkisi: Retrospektif Analiz"

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	31.10.2018		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	☒		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	☐		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DİĞER:	☒	Anabilim Dalı Başkanlığından Üst Yazı ve Akademik Kurul Kararı, Literatür Kaynağı, Sorumluluk Paylaşım Belgesi, Olgular Raporu Formu, İlgili Elemanların Bilgilendirildiğine Dair Belge, CV, CD		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:21	Tarih: 14/12/2018			
	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı görevli Prof. Dr. Bülent SAKA' nın sorumluluğunda ve Dr. Gökhan Kerim GÖK' ün yürüteceği yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.				

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI		19.08.2011 tarihli, 28030 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN	Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkanı)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLI
Prof. Dr. Berrin UMMAN	Kardiyoloji	İstanbul Tıp Fakültesi (Etik Kurul Başkan Yardımcısı)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet GÜL	Romatoloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Oğuzhan ÇOBAN	Nöroloji	İstanbul Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Sevda ÖZEL YILDIZ	Biyoistatistik	İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile ilişki
** :Toplantıda Bulunma

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik kurulu 13.04.2013 tarih, 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik çerçevesinde kurulmuş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından onaylanmıştır. İlgili yönetmelik kapsamında kalan araştırmalar Sağlık Bakanlığının izin almak zorundadır. Yönetmelik kapsamı dışında kalan araştırmalar ise Etik Kurul bünyesinde oluşturulmuş 5 kişilik alt komisyon tarafından değerlendirilmekte olup Sağlık Bakanlığı iznine tabi değildir.