



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ANTALYA İL BÖLGESİNDE ALS İNSİDANS  
VE PREVALANS ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Parvin TAGHİYEVA

Antalya, 2019



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ANTALYA İL BÖLGESİNDE ALS İNSİDANS  
VE PREVALANS ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Parvin TAGHİYEVA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hilmi UYSAL

*“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”*

Antalya, 2019

*Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: TTU-2017-2661)*

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimleri ile besleyip aydınlatan, Prof.Dr. Hilmi UYSAL'a, tezin yazılmasında sonuçların değerlendirilmesinde gerek epidemiyolojik gerekse de istatistiksel açıdan yüksek katkıları olan Prof. Dr. Mehmet AKTEKİN'e, Doç. Dr. Mehtap TÜRKAY'a, tez metnini değerlendiren ve düzeltmeler yapan Eğitim Fakültesinden Prof.Dr.Mualla AKSU'ya ve değerli tüm Nöroloji Anabilim Dalı hocalarıma,

Aynı yolu büyük bir dostluk, dayanışma ve paylaşım içinde yürüdüğümüz, zor anlarımı destekleri ile kolaylaştıran birbirinden değerli asistan hekim arkadaşlarıma,

Hastalarıma,

Beni ben yapan, hayatımı kolaylaştıran sevgili aileme,

Her zaman yanımda olan sevgili eşime ve ailemizin neşe kaynağı olan oğluma

***Bu özel çalışma vesilesi ile teşekkür ederim.***

***Sonsuz sevgi ve saygılarımla...***

# İÇİNDEKİLER

<b>Kısaltmalar ve Simgeler Dizini</b>	v
<b>Tablolar Dizini</b>	vii
<b>Şekiller Dizini</b>	viii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	2
2.1. Als Epidemiyolojisi	8
2.1.1.İnsidans ve Prevalans	8
2.2. Risk Faktörleri	8
2.3. Motor Nöron Hastalıkları	9
2.3.1.Progresif Musküler Atrofi (PMA)	10
2.3.2.Primer Lateral Skleroz (PLS)	10
2.3.3.Progresif Bulber Palsi (PBP)	11
2.3.4. Flail Arm Sendromu (FAS)	11
2.3.5. Flail Leg Sendromu	11
2.3.6. ALS –Plus sendrom	11
2.4. Klinik Semptom ve Bulgular	12
2.4.1. Üst Motor Nöron Semptomları	12
2.4.2. Alt Motor Nöron Semptomları	12
2.4.3. Kognitif Semptomlar	13
2.4.4. Otonomik Semptomlar	13
2.4.5. Parkinsonizm ve Supranuklear Bakış Paralizi	13
2.4.6. Duyusal Semptomlar	15
2.5. Progresyonun Klinik Paterni	15
2.6. Patoloji	15
2.6.1. İntrasellüler İnküzyonlar	16
2.7. ALS Hastalığının Etiyopatogenezi	16
2.7.1. RNA Metabolizmasındaki Anormallik	16
2.7.2. C9ORF72 Ekspansiyonu	17
2.7.3. SOD1 Mutasyonu	17

2.7.4. Eksitotoksisite	18
2.7.5. Sitoskeletal Düzensizlikler	18
2.7.6. Mitokondriyal Bozukluk	19
2.7.7. Viral Enfeksiyonlar	19
2.7.8. Apoptozis	19
2.7.9. Büyüme Faktörleri	20
2.7.10. Ailesel ALS	20
2.8. Tanı	20
2.8.1. ALS Hastalığının Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi	22
2.8.2. Sinir İleti Çalışmaları	22
2.8.3. Elektrodiagnostik Kriter	23
2.8.4. Ardı Sıra Sinir Stimulasyonu	23
2.8.5. Tek-Lif EMG	24
2.8.6. Transkranyal Uyarılma	24
2.8.7. Nörogörüntüleme	25
2.8.8. Laboratuvar Testleri	25
2.8.9. Genetik Testler	26
2.8.10. Kas Biyopsisi	27
2.9. Ayırıcı Tanı	27
2.10. ALS tedavisi	31
2.10.1. Riluzole	31
2.10.2. Edaravone	31
<b>3. GEREÇLER VE YÖNTEM</b>	<b>33</b>
3.1. Araştırmanın Tipi	33
3.2. Araştırmanın Yeri ve Tarihi	33
3.3. Araştırmanın Evreni ve Hastaların Seçimi	33
3.4. Araştırmada Kullanılan Formlar ve İzleme Yöntemi	34
3.5. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	34
3.6. Araştırmanın Değişkenleri	35
3.6.1. Bağımsız değişkenler	35
3.6.2. Bağımlı Değişkenler	35
3.7. Veri Toplama Araçları	35

3.8. İstatistik Analizler	39
3.9. Araştırma İçin Alınan İzin ve Destekler	39
<b>4. BULGULAR</b>	41
4.1. Antalya İli Merkez İlçelerinde ALS Epidemiyolojisi	41
4.2. Çalışmaya Alınan Hastaların Sosyo-Demografik Özellikleri	45
4.3. Çalışmaya Alınan Hastalardaki ALS'ye Ait Özellikler	48
<b>5. TARTIŞMA</b>	52
<b>6. SONUÇ</b>	61
<b>7. ÖZET</b>	62
<b>8. ABSTRACT</b>	64
<b>9. KAYNAKLAR</b>	66
<b>10. EKLER</b>	77

## KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

<b>ALS</b>	Amiyotrofik Lateral Skleroz
<b>ALSFDS</b>	Amiyotrofik Lateral Skleroz Fonksiyonel Değerlendirme Ölçeği
<b>AMN</b>	Alt Motor Nöron
<b>BKAP</b>	Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli
<b>CK</b>	Creatinin Kinaz
<b>CR</b>	Creatinin
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DTG</b>	Difüzyon Tensor Görüntüleme
<b>EMG</b>	Elektromiyografi
<b>FT</b>	Fronto Temporal
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>HSP</b>	Heteditör Spastik Parapleji
<b>MEP</b>	Motor Evoked Potansiyel
<b>MNH</b>	Motor Nöron Hastalığı
<b>MMN</b>	Multifokal Motor Nöropati
<b>MR</b>	Magnetik Rezonans
<b>MÜP</b>	Motor ünit potansiyeli
<b>NSAİİ</b>	Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç
<b>PBP</b>	Progresif Bulber Paralizi
<b>PLS</b>	Primer Lateral Skleroz
<b>PMA</b>	Progresif Müsküler Atrofi

<b>PSP</b>	Progresif Supranuklear Palsi
<b>SMA</b>	Spinal Müsküler Atrofi
<b>SMİZ</b>	Santral Motor İletim Hızı
<b>SOD</b>	Süperoksid Dismutaz Enzim
<b>TMS</b>	Transkranial Magnetik Stimülasyon
<b>MN</b>	st Motor Nöron





## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1. Celtic, Anglo-Saxon ve Akdeniz Bölgesi'nde farklı popülasyonlarda yaşa göre insidans hızı.....	3
Tablo 3.1. Antalya Merkez ilçelerinin 2016 yılı cinsiyete göre nüfus dağılımı ...	34
Tablo 4.1. 2016 Yılı ALS hastalarının yaşa, cinsiyete ve Antalya'nın Merkez ilçelerine göre dağılımı.....	42
Tablo 4.2. 2017 Yılı ALS hastalarının yaşa, cinsiyete ve Antalya'nın Merkez ilçelerine göre dağılımı .....	43
Tablo 4.3. 2018 Yılı ALS hastalarının yaşa, cinsiyete ve Antalya'nın Merkez ilçelerine göre dağılımı .....	44
Tablo 4.4. ALS hastalarının iki yıllık süre prevalansı.....	44
Tablo 4.5. Çalışmaya katılan ALS hastalarının sosyo-demografik özellikleri.....	45
Tablo 4.6. Çalışmaya katılan ALS hastalarının doğum yeri özellikleri.....	47
Tablo 4.7. Revize El –Escorial kriterine göre ALS grupları.....	48
Tablo 4.8. Kadın ve erkek hastaların ortalama tanı yaşı.....	48
Tablo 4.9. ALS hastalarının ilk tutulum yerine göre dağılımı.....	49
Tablo 4.10. Hastaların cinsiyete göre tutulum yeri dağılımı.....	49
Tablo 4.11. Tanıyı koyan hekim.....	50
Tablo 4.12. Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre.....	50
Tablo 4.13. Ölen hastalarda tutulum yeri.....	50
Tablo 4.14. Tutulum yerine göre tanı aldıktan sonra hastaların yaşam süresi.....	51

## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Yıllara göre hasta sayıları dağılımı.....	41
Grafik 4.2 Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.....	46
Grafik 4.3. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	47



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Antalya ili ve ilçeleri.....	33
---	----



# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), ortalama yaşam süresi 3-5 yıl olan kas güçsüzlüğü, disabilite, tedricen ölüme götüren progresif, tedavisi olmayan nörodejeneratif bir hastalıktır. ALS ilk defa Charcot tarafından 19. yüzyılda teşhis edilmiştir (1). ALS aynı zamanda hastalığa yakalanan ünlü beyzbol oyuncusu “Lou Gehrig” in adı ile de adlandırılmaktadır.

Dört vücut bölgesinin birinde (kranial/bulber, servikal, torasik ve lumbosakral) ilerleyici üst ve alt motor nöron bozukluğu olması ve diğer vücut bölgelerine aylar ve yıllar içinde yayılması halinde ALS tanısı konabilir. Hastalığın gidişatı MS’de olduğu gibi alevlenme ve hafifleme şeklinde değil, sinsiz bir şekilde ilerleyicidir. Beslenmeden bağımsız olarak istemsiz kilo kaybı ve kas erimesi de görülebilir.

Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ALS’de gözlenen temel otopsi bulgusu spinal kord ,beyin sapı ve primer motor kortekste motor nöron kaybı ve buna eşlik eden kortikospinal traktus dejenerasyonudur.

ALS hastalarında üst motor nöron tutulumuna bağlı olarak güçsüzlük, derin tendon reflekslerinde canlılık, Hoffman ve Babinski gibi patolojik refleks bulguları ile ön boynuz hücre kaybına bağlı güçsüzlük, atrofi ve fasikülasyon gibi klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (2).

ALS hastalarının yaklaşık %75’ i ekstremitelerde, %20’ si bulbar, %5’ i respiratuvar veya gövde başlangıçlıdır. Bulbar başlangıçlı hastalar sıklıkla dizatri veya disfaji, ekstremitelerde başlangıçlılar atrofi ve güçsüzlük, gövde başlangıçlılar solunum sıkıntısı ile başvururlar (2).

ALS hastalığı için çok sayıda ajan denenmiş olmasına rağmen günümüzde onaylanmış iki tedavi seçeneği vardır: Edavarone ve riluzole (3).

ALS’nin epidemiyolojisi, son 30 yılda klinik ALS kavrayışındaki değişiklikler, aynı zamanda motor nöron hastalıklarının yeni sınıflandırma sistemindeki son öneriler nedeniyle hızlı bir gelişim göstermiştir.

ALS kaçınılmaz, ölümcül nörodejeneratif bir hastalıktır. Son 10 yılda yapılan çalışmalar ALS’nin biliş, davranış, otonom sistemi tutan multisistem hastalığı olduğunu göstermiştir. ALS’nin birinci ve ikinci motor nöronları

tutmasının dışında farklı fenotiplerinin olması, yeni tanısal tartışmalar yaratmaktadır.

Bütün bunlar, ALS riskinin farklı millet ve etnik gruplarda farklı olmasını kanıtlamaktadır.

İlk defa 1989 yılında İskoçya popülasyonunda ALS'nin klinik bulguları araştırılmıştır. İskoçya, başarılı bir araştırma için birçok karakteristik özelliğe sahiptir. Bunlar aşağıda sunulmuştur:

- Kısmen izole bir ülkedir ve sağlık sistemi ileri seviyededir.
- Tüm hastaların pratisyen doktor kayıtları mevcuttur ve çok az hasta yurtdışında sağlık hizmeti almaktadır.
- İnsidans hızı ve sağkalım için pay ve paydanın kesin tespiti ve genel popülasyona referans olarak kıyaslanması kısmen düzenlidir.

Benzer ALS kayıtları sonraki yıllarda İngiltere, İrlanda ve İtalya'nın üç bölgesinde (Piemonte ve Val D'Aosta (PARALS), Lombardia (SLALOM), Puglia (SLAP) de yapılmıştır. İnsidans Avrupa popülasyonunda da benzer sonuçlar (1.7-2.3/100.000 kişi/yıl) göstermiştir. Önceki çalışmalarda ise insidans 1/100.000 kişi /yıl idi. Bu veri toplama yöntemlerindeki önemli gelişmelerle ilişkilidir. Diğer sistematik gelişme ise hastaların 6 ay ara ile görülmesidir. Hastaların izlenmesi ALS benzeri (ALS mimicing) hastalıkları dışlamakta ve tanısal kesinliği artırmaktadır. Üç yıllık bir izlem sonrası %10'a yakın hastada ALS benzeri sendromlar bulunmuştur. İrlanda'da %22 oranında MMN (Multifokal Motor Nöröpati), İskoçya'da %19 oranında Servikal Spondylitic Myelopati bulunmuştur. İlerleyişin olmaması hekimleri ALS tanısından uzaklaştırmaktadır. Hastalık başlangıcından tanıya kadar geçen zaman dilimi araştırmalarda kullanılan diğer bir elementtir. Avrupa'da tüm kayıtlarda zaman dilimi bir yıla yakındır.

Her Avrupa araştırmasında insidansın düşük olması ve referans popülasyonun sınırlı sayısı nedeniyle yıllık 60-100 hasta toplanabilmektedir. Daha karmaşık sorulara (yaşlanmanın rolü ve >75 insidansın düşmesi, çevre ve genetik risk faktörleri gibi) yanıt verebilmek için popülasyonun büyük olması talep edilmektedir.

1988-99 yıllarında Avrupa'da 24 milyon popülasyonda toplam ALS hastası 1028 idi. ALS insidansı 2.16/100.000 kişi yıl (genel popülasyona göre),

2.7/100.000 kişi (18≥yaş) popülasyona göre, erkek/kadın oranı 1,3 olarak saptanmıştır. İlk olarak erkeklerde, sonra kadınlarda 75≥yaş insidans düşmüştür. Genel olarak diğer Avrupa ülkelerinde de insidans aynı düzeyde bulunmuştur. Celtic, Anglo-Saxon ve Akdeniz Bölgesi'nde farklı popülasyonlarda yaşa göre insidans hızı Tablo 1.1'de gösterilmiştir.

Tablo 1.1. Celtic, Anglo-Saxon ve Akdeniz Bölgesi'nde farklı popülasyonlarda yaşa göre insidans hızı

Bölge	Yıllar	Erkeklerde insidans (100.000 kişi/yıl)	Kadınlarda insidans (100.000 kişi/yıl)	Total insidans (100.000 kişi/yıl)
İskoçya	1989	6.7	3.8	5.2
İrlanda	1995-1997	6.7	5.3	6.0
Piemonte	1995-1996	6.1	4.7	5.4
Lombardy	1998-2002	5.1	3.5	4.2
Puglia	1998-1999	5.5	2.9	4.1

ABD'de 30 yıl (1969-1998) süren bir ALS mortalite araştırmasında, 12 farklı coğrafik bölgede 105.000 ölen olgunun insidansının farklı olduğu bulunmuştur. Kuzey batıdan güney doğuya doğru insidans azalmaktadır. Kuzey batıdan güney doğuya doğru popülasyonun etnik yapısı karışım geçirdiğinden, ALS'nin genetik yapısında farklılık oluşmaktadır. İsveç'te yapılan hastane bazlı yeni bir çalışmada ALS riski kuzeyde yüksek, güneyde düşük bulunmuştur. Aynı şekilde İspanya'da da ALS nedeniyle ölen 9500 kişinin mortalite çalışmasında 15 yılda kuzey-güney istikametinde azalma tespit edilmiştir.

Homojen etnik popülasyonda yapılan çalışmalar da önemli bilgiler vermektedir. İrlanda'da aşağıda belirtilen iki bölgede Bayesian analizi vasıtasıyla yüksek insidans bulunmuştur:

1. Kısmen ekonomik olarak gelişmiş ve yüksek popülasyon sıklığı olan kuzey Dublin, Louth, Meath ve Cork;
2. Kırsal bölge ve düşük popülasyon sıklığı olan Kerry, Donegan.

İlginç biçimde Kerry ve Donegan'da  $\leq 55$  yaş daha yüksek risk, Dublin ve Cork'ta  $55 \geq$  yaş daha yüksek risk bulunmuştur.

Bu sonucun, izole bölgede koruyucu etkisi, daha kentsel bölgede ise farklı çevre faktörleri nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir.

ABD'de yeni bir çalışmada kısmen küçük bir bölgede, New Jersey'de 3 yıllık periyotta (2009-2011) yapılan coğrafik Bayesian analizinde ALS riski yüksek geliri olanlarda daha yüksek düzeyde (RR 1.4 95 % CI 1.2-1.82) saptanmıştır. Siyahlarda (RR 0.57 95 % CI 0.39-0.83) ve Asyalılarda (RR 0.63 95 % CI 0.41-0.97) ise düşük düzeyde saptanmıştır.

Küba'da da ALS çalışması yapılmıştır. Bu ülke son derece heterojen etnik gruba ve ücretsiz yüksek standartlı bir sağlık sistemine sahiptir. Bu nedenle, hastaların tıbbi sisteme yönlendirilmesinde sosyoekonomik statünün etkisi yoktur. Küba etnik olarak %65 melez, %10 siyah, %25 beyaz ırktan oluşmaktadır. ALS nedeniyle ölen hastalar, National Statistics Mortality System tarafından ölüm sertifikasyonu ile belirlenmekte ve mortalitenin insidansın yerini aldığı hesaplanmaktadır. ALS insidansı 0.8/100.000 kişi/yıldır. Beyaz (0.93/100.000) ve siyah (0.87/100.000) etnik grupta insidans yüksek, karışık etnik grupta ise en düşük (0.55/100.000 kişi/yıl) bulunmuştur. Küba'da ALS mortalite hızı ABD'deki Latin popülasyonu ile aynıdır ve Kuzey Avrupa popülasyonundan azdır. Bu durum, ALS etiyojisinde etnisite veya soyun rolü olduğunu gösterebilir.

Yeni ALS insidans hızı meta analizi yaşa ve cinsiyete göre 45 farklı bölgede yapılmıştır. Çalışmanın büyük kısmı Avrupa'da (%50) ve Kuzey Amerika'da (%30) yapılmıştır. Bazı bölgelerde (Sub-Saharian Afrika) hiçbir çalışma yapılmamış, çok büyük arazilerde bir veya birkaç çalışma (Latin Amerika ve Asya) yapılmıştır. Kuzey Avrupa 2010 yılı için ABD'nin popülasyonuna standardize edilmiş insidansı 1.89/100.000 kişi/her yıl, oysaki Güney Avrupa standardize insidansı 1.75/100.000 kişi/yıl olmuştur. Doğu Asya 0.89/100.000 kişi/her yıl, Güney Asya 0.79/100.000 kişi /her yıl, Karayipler 1.19/100.000 kişi/her yıl, Yeni Zelanda, Güney Hemisfer standardize insidans (Anglosakson ve Kelt popülasyonunda) kısmen yüksek (2.29/100.000 kişi/her yıl) saptanmıştır. Genel olarak Avrupa'da Kuzey Amerika'da ve Yeni Zelanda'da Avrupa kökenli popülasyonlarda standardize hızın son derece homojen

(1.81/100.000 kişi/her yıl) olduğu görölmüştür. Tam tersi olarak Asya ve Avrupa /Kuzey Amerika arasında güçlü bir heterojenite vardır ve Asya ülkeleri daha düşük hıza sahiptir. Güney Amerika'da orta hız (1.59/100.000 kişi/her yıl) saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda yaşam süresi Kuzey Avrupa'da 25 ay, Batı /Güney Avrupa'da 30 ay, Kuzey Amerika'da uzun ve Asya'da daha uzun (İran'da 48 ay) bulunmuştur. Bulbar başlangıç, Kuzey Avrupa'da (%45) Güney Avrupa'ya (%30) göre daha yaygındır. Asya'da daha az sıklıkta bulbar başlangıçlı ALS görölmektedir ve bu farklılık kısmen de olsa kıtalar arası yaşam süresindeki farkı açıklamaktadır. Ailesel olgular ortalama olarak % 4-5'tir. Ancak Kuzey ve Batı Avrupa'da daha çok, Güney Avrupa'da azdır ve bu, genetik riskin Avrupa'da değişkenliği ile ilişkilidir.

ALS yaşa göre hızı Avrupa kökenli hastalarda 71.6 yaş ve Kuzey Amerika'da 77.4 yaş arasında pik yapmakta ve 7-8.2/100.000 kişi/her yıl olarak değişmektedir. Doğu Asya'da ALS insidansı 75≥yaş pik (2.2/100.000 kişi /her yıl) yapmaktadır (4).

2009-2010 yılları arasında İtalya'da yapılan bir çalışmada ALS'nin yıllık kaba insidansı yüz binde 3.22 (%95 CI 2.66-3.90) olarak bulunmuştur. Ayrıca erkek kadın oranı 1.34 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada 2001 yılı nüfusuna, yaşa ve cinsiyete göre standardize edilmiş hız ise yüz binde 2.51'dir. Bu oran erkeklerde yüz binde 2.84 (%95 CI 1.78-3.90) iken, kadınlarda yüz binde 2.20'dir (%95 CI 1.30-3.10). İtalya çalışmasında tüm hastalar izlenmiş ve 1 Mart 2012 tarihinde hastaların %45'i kaybedilmiştir. Semptomların başlangıcından ölüme kadar geçen ortalama yaşam süresi 45 ay olarak hesaplanmıştır. Gözlemlenen kaba insidans, diğer İtalya çalışmalarına kıyasla yüksek düzeyde saptanmıştır. Bunun nedeni, dikkatli olgu bulma ve yaşlı nüfusun Liguria'da daha fazla olması olarak çalışmada belirtilmiştir (5).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da ALS insidans hızı yıllık her 100.000 kişiye 1.5-2.7 arasında değişmektedir. Prevalans her 100.000 kişiye yıllık olarak 2.7-7.4 arasında değişmektedir (6-9). ABD'de ALS oranı, beyazlarda siyah, hispanik ve diğer ırklara göre daha yüksektir (9,10). Benzer şekilde global epidemiyolojik



verinin sistematik derlemesinde, ALS insidansının Afrikalı, Asyalı ve Latinler arasında düşük olabileceği sonucuna varılmıştır (11).

Erkek kadın oranı sporadik ALS için 1.3'ten 1.5'e kadar değişmekte, 70 yaşından sonra kadın erkek oranı eşitlenmektedir. ALS insidansı her 10 yılda artmaktadır. Özellikle 40 yaştan sonra artmakta, 74 yaşta pik yapıp sonra düşme eğilimi göstermektedir (6). Sistematik derlemede ALS başlangıcı için orta yaş 62'dir (12). ABD'de her yıl 7000 yeni ALS olgusuna tanı konulmaktadır.

ALS insidans ve mortalite oranı, her 10 yılda yavaş yavaş artmakta (13-15) ve bu sonucun yaşam beklentisinin uzamasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (16).

2016 bulgularına göre, global olarak 330.918 (%95 (UI) 299.522-367.254) MNH (ALS, SMA, HSP, PLS, PMA, PBP) bulunmaktadır. 2016 yılında 926090 (881566-961 758) DALY (Disability-adjusted life year) ve 34.325 (33051-35364) ölüm olduğu saptanmıştır. Tüm dünyada tüm yaşlarda prevalans her 100.000 kişiye yıllık 4.5 (4.1-5.0) olarak hesaplanmıştır ve çalışma boyunca yaşa standardize prevalans %4.5 (3.5-5.7) artmıştır. Tüm yaşlarda insidans ise, yıllık her 100.000 kişiye 0.78 (%95 CI 0.71-0.86) düzeyinde olmuştur. MNH'nin insidansı ile ilgili herhangi bir risk faktörü GBD (Global Hastalık Yüğü) tarafından analiz edilmemiştir. En büyük yaşa standardize prevalans yüksek SDI (Sosyoekonomik İndeks) olan ülkelerde yüksektir: Bunlar, yüksek gelirli Kuzey Amerika (%16.8,95 UI 15.8-16.9), Avustralya (14.7, 13.5-16.1) ve Batı Avrupa (12.9, 11.7-14.19) olarak belirlenmiştir. Oysaki prevalans ve insidans, yüksek gelirli Asya Pasifik'te beklenenden düşüktür (17).

Türkiye'de 2006-2010 yıllarında Trakya bölgesinde ALS'nin insidans ve prevalansı ve Türkiye'nin kuzey bölgesinde 2002-2012 yıllarında sporadik ALS'nin klinik, demografik ve prognostik özellikleri çalışması yapılmıştır

Trakya çalışmasında her 100.000 popülasyonda kaba insidans 1.9 ve kaba prevalans 7.3 bulunmuştur. İnsidans, yaş ilerledikçe artmaktadır ve bu oran erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (18).

Türkiye'nin kuzey bölgesindeki çalışmada sonuç olarak semptom başlangıcından tanı konulmasına dek geçen ortalama süre 12 aydır. Bu zaman diliminde %10-15 hasta gereksiz ameliyatlara geçirmiş, 6 hasta KTS ve spinal disk

herniasyonu nedeniyle opere olmuştur. Ortalama olarak hastalara semptom başlangıcından 14.26 ay sonra tanı konulmuştur. Kadın hastalara tanı 17.91 ay sonra konulmuştur. Tanısal gecikme hastalığın yavaş progrrese olmasının sonucu olabilir. Yapılan çalışmada 25 hastanın tanı konulmasından ölüme dek geçen ortalama yaşam süresi 41.46 ay (ortalama 38 ay) olmuştur (19).

Bu çalışmada Antalya bölgesi merkez ilçelerinde ALS/MNH insidans ve prevelansının nüfusa dayalı bir yöntemle hesaplanması amaçlanmıştır. Bu çalışma, nadir görülen ve kötü prognozlu dejeneratif hastalığın anlaşılması, hastalara gereken önemin verilmesi ve izlemde hastalara özen gösterilmesi açısından sağlık hizmetine katkı sağlamasının yanı sıra hastalığın karakteristiklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkısı olabilecektir.

Ülkemizde epidemiyolojik çalışmalar henüz yeterli düzeyde yapılmamaktadır. Bu nedenle, dejeneratif hastalıkların dağılım ve sıklığının bilinmesi, sağlık politikalarının biçimlendirilmesi ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesine önemli katkılarda bulunabilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Als Epidemiyolojisi

#### 2.1.1.İnsidans ve Prevalans

Avrupa ve Kuzey Amerika'da yıllık olarak her 100.000 kişiye ALS insidans hızı 1.5-2.7 arasında, prevalans 2.7-7.4 arasında değişmektedir (6-9). ABD'de ALS oranı siyah, hispanik ve diğer ırklara göre beyazlarda daha yüksektir (9,10). Benzer şekilde global epidemiyolojik verinin sistematik derlemesinde ALS insidansının Afrikalı, Asyalı ve Latinler arasında düşük olabileceği sonucuna varılmıştır (11).

Erkek kadın oranı sporadik ALS için 1.3'ten 1.5'e kadar değişmekte,70 yaşından sonra ise kadın erkek oranı eşitlenmektedir. ALS insidansı her 10 yılda, özellikle 40 yaşından sonra artmakta,74 yaşta pik yapıp daha sonra düşme eğilimi göstermektedir (6). Sistematik derlemede ALS başlangıcı için ortalama yaş 62'dir (12). ABD'de her yıl 7.000 yeni ALS olgusuna tanı konulmaktadır.

ALS insidans ve mortalite oranı her 10 yılda yavaş yavaş artmaktadır (13-15). Bu sonucun yaşam beklentisinin uzamasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (16).

### 2.2. Risk Faktörleri

ALS için belirlenmiş risk faktörleri sadece yaş ve aile hikâyesidir. Sigara kullanımı ALS'nin kümülatif risk faktörüdür (20-22).

Başka varsayılan risk faktörleri ile ilgili zayıf ya da fikir ayrılığına sebep olan veriler de bulunmaktadır. Bunlar arasında askeri personel olma, tarım veya fabrika işlerinde çalışma, ağır el işleri yapma, pestisidlere maruz kalma, sürekli kas çalışması, atletizm, profesyonel futbolcularda travma yaşama, elektrik çarpması, premorbid vücut yağının azalması, polimiyozit tanısı alma sayılabilir (23-43).

ALS olgularında alüminyum, civa ve kurşuna maruz kalma rapor edilse de (24,29), ALS etiyojisinde ağır metallerin rolü tartışma konusudur (30-32). Birkaç onyıda ALS'yi taklit eden kurşun zehirlenmesi olgusuna rastlanmamıştır (30).

Körfez Savaşı gazilerinde ALS insidansının beklenenden 2-3 kat yüksek olması, ALS tetikleyici olarak çevresel faktörlerin rolünü destekleyici bir bulgudur (34,35). Kara ve hava kuvvetlerinde ALS gelişme riski istatistiksel olarak önemli ölçüde artmaktadır. Ancak deniz kuvvetleri gazileri için, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilebilecek yeterlikte bir veri bulunmamaktadır. Körfez Savaşı gazilerindeki yüksek insidansa rağmen, ALS gelişen gazilerde herhangi bir ortak potansiyel veya aktiviteye maruz kalma durumu saptanamamıştır. Çünkü ALS kısmen nadir hastalıktır. Olgu sayısının azlığı ve potansiyel metodolojik kusurlar nedeniyle bulguların gücü azalmaktadır (37).

Sonraki büyük erkek kohort çalışmasında (1982 yılında ortalama kohorta katılma yaşı 57'dir.), ABD ordusundaki gazilerde ALS ölüm hızı, gazi olmayanlara kıyasla artmıştır (düzeltilmiş relative risk 1.58, %95 CI 1.14-2.19) (36). Önceki çalışmalar gibi askerlerin dalından bağımsız olarak bu çalışmada da yüksek insidans bulunmuştur. Ancak buraya sayısı az olan denizciler dâhil edilmemiştir. ALS'den artmış ölüm riski İkinci Dünya, Kore ve Vietnam Savaşı gazileri ile benzer bulunmuştur. Orduda hizmet edilen yıl sayısı ile ALS gelişmesi riski arasında ise herhangi bir ilişki yoktur. Bu sonuç, ALS sebebi olarak körfez savaşı ile ilgili olan spesifik çevresel tetikleyici ile açıklanabilir. Büyük kohort çalışmasında, ALS ile askeri hizmete devam etme süresi büyük ölçüde birbirinden bağımsızdır.

Askeri hizmetteki 10 yıl boyunca, personel çok sayıda potansiyel risk faktörlerine (kurşun araç kaplama, pestiside maruz kalma, travmatik zedelenme, viral zedelenme ve yoğun fiziksel aktivite gibi) maruz kalmaktadır. Ancak bunların hiçbiri risk faktörü olarak saptanamamıştır ve bu faktörlerin doğrulanması için gelecekte daha ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

### **2.3. Motor Nöron Hastalıkları**

ALS, üst ve alt motor nöronların tutulumu ile giden MNH-den biridir. ALS, MNH'nin en çok bilinen formudur ve üst ve alt motor nöron patolojisi mevcuttur.

### **2.3.1. Progresif Musküler Atrofi (PMA)**

PMA, progresif bir alt motor nöron hastalığıdır. Bazı uzmanlar onun ALS'nin bir formu olduğuna inanmamaktadır (11,12). PMA, ekstremitelerde distallerinde atrofi ve güçsüzlükle başlamakta ve zaman içinde proximal kaslara yayılmaktadır. Erkekler kadınlara göre daha fazla etkilenmektedir ve hastalar genellikle genç yaşlardır.

Hastalık alt motor nöronla sınırlı kaldığında, Klasik ALS'ye kıyasla yaşam süresi (survival) artmaktadır. Büyük bir çalışmada ilk olarak PMA tanısı alan 91 hastada, 871 ALS hastasına göre ortalama yaşam süresi (48 ay vs 36 ay) daha uzun saptanmıştır (11).

Bazı PMA hastalarında hiçbir zaman ALS bulguları gelişmemektedir. Çoğu hastada hastalığın sonraki aşamasında üst motor bulgusu gelişmektedir. Bu hastalığa alt motor nöron başlangıçlı ALS denilmektedir. Çalışmaya alınan 91 PMA hastasının 20'sinde (%22) üst motor nöron bulgusu gelişmiştir (11). Tipik olarak, üst motor nöron tutulumu semptom başlangıcından 2 yıl sonra gelişmektedir.

Klinik olarak üst motor nöron belirtisi olmayan PMA hastalarının otopsilerinde sıklıkla kortikospinal traktüs patolojileri ve motor kortekste TDP-43 pozitif inklüzyonları saptanabilmektedir (8,14).

### **2.3.2. Primer Lateral Skleroz (PLS)**

Progresif izole üst motor nöron hastalığıdır (15). PLS hastalarında sıklıkla spastik parapleji ve kuadripleji görünmektedir. ALS ile kıyaslandığında yavaş progresyon gösterdiği, kilo kaybı olmadığı, semptom başlangıcından 4 yıl içinde nörolojik muayene ve elektromiyografide alt motor nöron bulgusu saptanmadığı anlaşılmaktadır (16,20). PLS ile takipli bazı hastalar hiçbir zaman klinik olarak alt motor nöron bulguları göstermemektedir. Çoğu hastada klinik gidişat boyunca alt motor nöron bulguları gelişmektedir. Bu durum üst motor nöron başlangıçlı ALS olarak ifade edilmektedir. İlk olarak PLS tanısı alan 39 hastanın retrospektif çalışmasında, PLS tanısı alan 29 hasta bulunmakta idi (16). Ortalama 8.7 yıl izlem sonrası 16 hastada sadece üst motor nöron bulguları gözlemlendi ve bu hastalar temiz PLS olarak değerlendirildi. 13 hastada klinik ve elektromiyografik denervasyon

alt motor nöron hastalığı geliştirdi ve bu hastalar üst motor nöron dominant ALS olarak sınıflandı. Alt motor nöron bulguları 13 hastadan 10'unda (%77) ilk 4 yıl içinde gelişmişti. Klinik olarak PLS hastalarının patolojileri ile ilgili bilgiler çok sınırlıdır, fakat üst motor nöron tutulumunun patolojisi saptanmıştır.

### **2.3.3. Progresif Bulber Palsi (PBP)**

PBP kranial kasların progresif üst ve alt motor nöron hastalığıdır. Bu durum bazen bulber segmentte izole olarak durmaktadır. Ancak çoğu zaman üst ve alt motor nöron bulguları ve semptomları diğer segmentlere de yayılmaktadır. Bu, bulbar başlangıçlı ALS olarak ifade edilmektedir. PBP hastalarında bulber kaslara bağlı olarak dizartri, disfaji ve kilo kaybı şikâyetleri siktir. Dilde fasikülasyon, canlı çene refleksi görülmektedir. Otopsi raporlarında PBP hastalığına özgü patolojik bulgu raporlanmamıştır (28).

### **2.3.4. Flail Arm Sendromu (FAS)**

Aynı zamanda brakial amyotrofik dipleji de adlandırılan üst ekstremitede hâkim progresif alt motor nöron tutulumu olan bir sendromdur (29,31). Genellikle proksimal kaslardan başlayıp distal kaslara yayılım göstermekte ve ciddi derecede kolda ve elde fonksiyon bozukluğu yapmaktadır. Çoğu zaman da asimetriktir. ALS'nin FAS varyantı olan hastalarda, semptom ve bulgular diğer beden segmentlerine yavaş yayılım göstermekte ve respiratuvar kas zayıflığı daha yavaş gelişmektedir (32).

### **2.3.5. Flail Leg Sendromu**

Aynı zamanda ALS /MNH'nin pseudopolinöritic varyantı olarak da adlandırılmaktadır. Ayak distalinde alt motor nöron bulgusu ile seyretmektedir. Aynı zamanda hataların respiratuvar kas güçsüzlüğü ve diğer beden segmentlere yayılımı yavaş seyir göstermektedir.

### **2.3.6. ALS –Plus sendrom**

Bazı ALS hastalarında alt ve üst motor nöron bulguları dışında FTD, otonom yetmezlik, parkinsonizm, supranuklear bakış paralizi ve duyuşsal kayıp şikâyetleri de mevcuttur. Bu hastalar ALS plus olarak adlandırılmaktadır.

Bir olgu çalışmasında ALS+PSP hastasının otopsisinde diffüz TDP-43 patolojisi izlenmiştir (35).

## **2.4. Klinik Semptom ve Bulgular**

### **2.4.1. Üst Motor Nöron Semptomları**

Üst motor nöron kaybı hareketin yavaşlaması, inkordinasyon ile seyretmektedir. Kol ve elin üst motor nöron semptomları, günlük yaşam aktivitesini etkileyen beceri bozukluğuna yol açabilir. Bacağın üst motor nöron bulgularına spastik yürüyüş, fleksiyon reflekslerinin belirginleşmesi ve aşıl klonus eklenir.

Dizartri ve disfaji en çok rastlanan bulber üst motor nöron bulgusudur. Üst motor nöron veya spastik dizartri, karakteristik bozulmuş vokal kalite ve yavaş konuşma ile sonuçlanmaktadır. Üst motor nöron tipi disfaji, yutma kaslarının yavaş ve diskordine kasılması ile oluşmakta; öksürme ve boğulmaya yol açmaktadır.

Bir başka bulber üst motor nöron bulgusu da pseudobulber affektir (39, 40). Bu, uygunsuz gülme, ağlama, esneme ile karakterize edilebilir. Bu, ALS hastalığı boyunca erken bulgu olarak veya hastalığın gidişatı boyunca görülebilen bir bulgudur. Ayrıca hastalar gülme ve ağlama başlayınca onu kesmede zorlandıklarını ifade etmişlerdir.

Bulber üst motor nöron disfonksiyonuna laringospazm da dahildir. Bu, çoğu zaman tükürük, mayi ve gıda partiküllerinin aspirasyonuna kısa süreli (<30 san) larinksin kapanma refleksi cevabıdır. Hastalar bu durumu, tipik olarak inspirasyonun bozulması, konuşmada zorluk ve boğazda sıkışma hissi olarak tarif etmektedirler. Bunlara ek olarak, bulber üst motor nöron bozukluğuna masseter tonusunun artması ve ağız açmansın zorlanması eklenir ve ağır olduğunda trismus olarak adlandırılır.

### **2.4.2. Alt Motor Nöron Semptomları**

Alt motor nöron kaybı, atrofi ve fasikülasyonun eşlik ettiği atrofi ile sonuçlanmaktadır. Çoğu zaman kas krampları da mevcuttur.

El zayıflığı, küçük objelerin (düğme, fermuar, madeni para) manipülasyonunda zorluk yaratmaktadır. Proksimal kol güçsüzlüğü, gerek elin ağız hizasına gerekse baştan yukarı kaldırılmasında zorluk yaratmaktadır. Bu durumda, banyo yapma, giyinme, özbakım ve yeme sırasında sorun yaşanmaktadır. Ayak ve topuk zayıflığı, düşme, sendeleme, takılma ile sonuçlanmaktadır. Proksimal bacak güçsüzlüğü ise, merdiven çıkmada, döşemeden veya sandalyeden kalkmada zorluk yaratmaktadır.

Dizartri ve disfaji, alt motor nöron bozukluğundan da kaynaklanabilir. Dizartri, dil, damak, dudak kuvvetsizliği nedeniyle de olabilir. Konuşma, genelde geveler tarzda ve nazonedir. Disfaji, yutmanın oral fazında dilin kuvvetsizliği veya faringeal fazında faringeal konstriktor kasların kuvvetsizliği veya her ikisinden kaynaklanabilir. Dilde kuvvetsizlik gıdanın diş eti ve yanakta birikmesine neden olmaktadır. Faringeal kuvvetsizliğin yarattığı öksürme ve boğulma, mayi, katı gıda veya tükürüğün aspirasyonu sonrası oluşmaktadır.

Yüzün üst yarısının alt motor nöron zayıflığı, gözlerin tam kapanamaması ile karakterizedir. Yüzün alt yarısında ağızın tam kapanamaması sialorrhea ile karakterizedir. Masseter kasındaki yutma gücünü çiğneme zayıflığı olarak ortaya çıkmaktadır. Ciddi olduğu zaman ağız kapanamaz. Pterygoid kasındaki alt motor nöron lezyonu ağız açılmasında zorluk ve çenenin sağa sola hareket kısıtlılığı ile karakterizedir. Çok ciddi masseter ve pterygoid atrofisi temporomandibular eklemin disartikülasyonuna sebep olmaktadır.

Spinal ve gövde alt motor nöron tutulumu, dik durmada bozukluk ve başı tutmada zorluk olarak ortaya çıkmaktadır.

Diyaframın alt motor nöron bozukluğu ise, progresif dispneye neden olmakta; aynı zamanda ortopne ve uykuda solunum bozukluğu ortaya çıkmaktadır.

Hastalığın son evrelerine kadar 3.4.6. sinir nukleusları etkilenmemektedir. Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda, hastalığın tüm gidişatı izlenebilmekte ve bu hastalarda en son tüm göz hareketlerinin kaybedildiği görülmektedir. Bu hastalarla iletişim kurmak neredeyse imkânsız hale gelmektedir. Hastalar etraflarındaki şeylerin farkındadır, ancak hiçbir iradi kasını hareket ettirememektedir.



### **2.4.3. Kognitif Semptomlar**

ALS ve FT davranış, yönetici işlerde bozukluk, üst ve alt motor nöron bozukluğundan önce ve sonra meydana çıkabilmektedir. Kognitif bozukluğun paternine, kısmen görsel-mekânsal ve bellek fonksiyonlarının korunması, yürütücü fonksiyon, dil, harif akıcılığının bozulması dâhildir (42-47). Genel kognitif değişikliklere apati, sempati ve empati kaybı, yeme alışkanlıklarında değişiklik, disinhibisyon ve perseverasyon aittir.

ALS hastalarının %35-51'inde kognitif bozulma olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. ALS hastalarının %15'inde de frontotemporal demans olduğu bildirilmiştir (34). Frontotemporal demans ve ALS birlikteliği, davranışsal ve kognitif açılardan normal olan ALS hastalarına göre daha kısa sağkalım ile ilişkilidir (48). Frontotemporal demans ve ALS birlikteliği ailevi özellikte de olabilmektedir.

### **2.4.4. Otonomik Semptomlar**

Otonomik semptomlar, hastalığın başlangıç manifestasyonu olmamasına rağmen ilerleyen dönemlerde görülebilir. Konstipasyon sıklıkla görülmektedir ve muhtemelen çok faktörlüdür. İnkontinans olmadan üriner urgency sık görülmektedir. Bazı hastalar aşırı terlemeden şikâyetçi olmakla birlikte, ALS'nin terleme ile ilişkisi tartışmalıdır. Yalnızca bir çalışmada, hastalığın erken evresinde abnormal sempatik aktivitenin hiperhidrozis ile birlikte görülmesi ve hastalık ilerledikçe ter üretiminde azalma olması gözlenmiştir.

### **2.4.5. Parkinsonizm ve Supranuklear Bakış Paralizi**

Ekstrapiramidal semptomlar ve parkinsonizm bulguları, üst ve alt motor nöron semptomların öncesinde veya sonrasında ortaya çıkabilir. Bu ekstrapiramidal özelliklere, maske yüz, tremor, bradikinezi ve postural instabilite aittir.

Supranuklear bakış paralizi PSP'de olduğu gibidir. Bir olguda ALS+PSP hastasının otopsi raporunda üst ve alt motor nöron dejenerasyonunun yanı sıra bazal ganglionlarda yaygın TDP-43 inkluziyoin patolojisi izlenmiştir (49).

#### **2.4.6. Duyusal Semptomlar**

ALS hastalarının %20-30'unda duyusal semptomlar olabilir. Duyu muayeneleri genellikle normal olmaktadır (50). Distal başlangıçlı ALS hastaları için karıncalanma parestezisi nadir değildir. Duyu kaybını sorgulama zamanında, hastalar genelde duyu kaybını inkâr ettikleri için objektif duyu kaybı saptanamamaktadır. Oysaki ALS –PLUS sendromunda bazen motor semptomlardan önce veya sonra objektif duyu kaybı meydana gelebilir. Bazı olguların elektrofizyolojik çalışmalarında, duyusal sinir iletisinde amplitud düşmesi veya somatosensorial uyarılmış potansiyalde dorsal ileti hızında yavaşlama gösterilmiştir (50-54). Duyusal kaybı olan ya da olmayan bireylerde otopsi duyusal yollardaki dejenerasyonun kanıtını gösterebilir.

#### **2.5. Progresyonun Klinik Paterni**

ALS kesintisiz progresyon gösteren bir hastalıktır. Progresyon hızı bireylere göre değişkendir ancak remisyona ve ağırlaşmaların eşlik etmediği bir ilerleme vardır.

Semptomlar önce başlangıç segmentinin içinde yayılım göstermekte, sonra diğer bölgelere yayılmaktadır (17, 47, 48). Unilateral kol tutulumu olan hasta, ilk önce karşı kola (%60-70), sonra aynı tarafın bacağına ve karşı taraf bacağına, en son da bulber kaslara yayılım gösterecektir. Unilateral bacak tutulumu olan hastalar, ilk önce karşı bacağına sonra aynı taraf kola ve sonra karşı kola ve en sonunda bulber bölgeye yayılım gösterecektir. Bulber başlangıçla giden hastalarda ilk önce bir kola, sonra karşı kola yayılım gösterecektir (25).

#### **2.6. Patoloji**

ALS motor nöron dejenerasyonu ve kaybı ile birlikte gitmekte ve ölmüş nöronların yerini gliosis almaktadır. Kortikal motor hücrelerin kaybı kortikospinal traktusta geriye doğru aksonal kayıba ve gliozise yol açmaktadır. Bazen bu gliosis, ALS hastalarının beyin MR görüntülemesinde bilateral beyaz cevher değişikliği şeklinde gösterilebilir. Spinal kord atrofik hale gelmektedir.

### **2.6.1. İntrasellüler İnküzyonlar**

ALS hastalarında nöropatolojik bulgu dejenere nöron ve gliada sitoplazmik inküzyonlardır.

1. Fosforile ve fosforile olmamış nörofilament inküzyonlar spinal kordun motor nöronlarında daha belirgindir. Bunlar immunoreaktif SOD1 veya nitrik oksid ile ilişkili olabilir.
2. Bunina cisimciği ALS'ye özgüdür ve sistatin C pozitif eozinofilik agregatlardan oluşur.
3. Ubiquitin cisimciği diğer nörodejeneratif hastalıklarda (FTD-UBİQUITIN pozitif /tau negatif gibi) görüldüğü gibi, ALS hastalarında da görülebilir.
4. TDP-43 akümülyasyonu ve inküzyon oluşması, çoğu sporadik ALS ve (FTD-UBİQUITIN pozitif /tau negatif) hastasında görülmektedir. Ayrıca ailevi ALS olgularının bazılarında da görülmektedir. Bu, bazı genlerdeki mutasyonlarda (TDP-43 kodlayan TARDBP geni, VAPB geni, CHMP2B geni gibi), az sıklıkta C90RF72 geni mutasyonunda görülmektedir.

### **2.7. ALS Hastalığının Etiyopatogenezi**

#### **2.7.1. RNA Metabolizmasındaki Anormallik**

RNA bağlayıcı proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar, bura TDP-43 ve FUS'a aittir ve ALS'nin bilinen sebeplerindendir ve nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir.

SOD 1 gen mutasyonu olmayan ALS hastalarının patogeneğinde TDP-43 ve FUS lokalizasyonundaki DNA/RNA protein bağlayıcı proteinleri rol oynamaktadır. TDP-43 ve FUS protein normalde ağırlıklı olarak RNA'nın işlendiği çekirdekte bulunur. TDP-43 ve FUS mutasyonu nükleer transportun bozulmasına ve sitoplazmik mislokalisasyona neden olur.

### 2.7.2. C9ORF72 Ekspansiyonu

C9ORF72 geninin nonkoding bölgesinde heksanukleotid tekrarı ardıcılığının artması, ailesel ALS'nin en çok rastlanan sebebidir. Bazı sporadik ALS hastalarında da görülmektedir.

Heksanukleotid tekrarı guaninden zengindir (GGGGCC), bükülüp 2.struktur yapmakta ve G-quadruplex olarak adlandırılmaktadır (70). Heksanukleotid ve G-quadruplex artımı, bazı patolojik moleküler değişimler kaskadını tetiklemektedir. Buna DNA/RNA hibridinin oluşumu, küçük RNA transkriptinin oluşumu ve tam uzunlukta RNA transkriptini oluşumun bozulması aittir. Defektif RNA transkripti bazı ribonukleoproteinlere bağlanmaktadır ve buna nukleolin de aittir. Esansiyel proteinin nukleusun içine mislokalizasyona neden olmakta ve hücre ömrünü azaltmaktadır.

### 2.7.3. SOD1 Mutasyonu

Superoksid dismutaz tip 1 (SOD1), toksik superoksid radikalarını oksijen (O<sub>2</sub>) ve hidrojen perokside (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) kataliz eden mettaloenzimdir. Bazı ailesel ALS olgularında SOD1 geninde mutasyon olması, serbest radikal toksisitesinin nöronal hücre ölümü ve apoptoziste rol oynamasını düşündürmektedir (58). Ayrıca, %0.7-4 sporadik ALS hastasında SOD1 mutasyonu saptanmıştır (59,60).

Superoksidin zarar verici akümüülasyonu, SOD1 mutasyonunun antioksidan fonksiyonunun kaybı sonucunda oluşmaktadır. Oysaki hücre kültürü ve ALS'nin transgenik mutant SOD1 fare modelleri (loss-of-function), kayıp fonksiyon hipotezinin aksini kanıtlamış (61,62); SOD1 ortadan kaldırıldığında farelerde MNH gelişmemiştir (62).

SOD1 antioksidant aktifliği olduğu gibi pro-oksidant aktifliği de vardır. Mutant SOD1 proteini pro-oksidant yolu artırmakta ve oksidatif zedelenme yapmaktadır. Buna tirozinin nitrosasyonu ve hidroksil radikalleri aittir. Mutant SOD1'in, transgenik fare ve insan hücrelerinde direkt NADPH oksidizi stimule ettiği ve reaktif oksijen türevlerinin üretimini artırdığı kanıtlanmıştır (63,64).

Aynı zamanda oksidasyon, wild tip SOD1 proteininin posttranslyasyon modifikasyonuna, onun yanlış bükülmesine ve mutant SOD1 gibi toksik

özellikler elde etmesine öncülük etmektedir (65). Bu mekanizma, SOD1 mutasyonu olmayan klasik ALS olgularının sebebidir.

Öne sürülen bir başka mekanizma ise, mutant SOD1 proteinin yapısının kararsız hale gelmesi, yanlış katlanması ve hücre içinde çözünmeyen toksik agregatlar halinde birikmesidir. Bu agregatların doğrudan ve dolaylı olarak motor nöronlar için toksik olduğu ve onların ölümünü tetiklediği öne sürülmüştür.

#### **2.7.4. Eksitotoksisite**

Eksitotoksisite hipotezinde eksitator nörotransmitter olan glutamatın aşırı yüksek seviyesi ALS'de motor nöronların ölümü ile sonuçlanan kaskadı uyarmaktadır. Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu sonucu kalsiyum hücre içine geçmekte ve kalsiyum hücre ölümü yapan lipid peroksidasyonu, nükleik asit zedelenmesi, mitokondrial bozulma gibi bir sürü kaskadı tetkiklemektedir.

Sporadik ALS hastalarının BOS örneklerinde glutamatın artmış düzeyi Eksitotoksisite hipotezini desteklemektedir (66-67). Sporadik ALS hastalarının %80'i ve ALS'nin transgenik mutant SOD1 fare modelinde glutamat transportundaki defect, aşırı ekstrasellüler glutamat birikmesine katkıda bulunmuştur (68-70). Bu defektlere, nöronlarda (EAAT3) ve kısmen glial hücrelerde (EAAT1 ve EAAT2) bulunan normalde glutamatın salınımından hemen sonra inaktivasyonunu yapan transmembran glutamat transporterleri dâhildir.

#### **2.7.5. Sitoskeletal Düzensizlikler**

Dejenere olan motor nöronlarda bulunan intasellüler nörofilament inklüzyonu ALS'nin patogenezinde rol oynayabilmektedir (71,72). Nörofilamentler motor nöronlar tarafından aşırı sentez edilen hafif, orta, ağır sub-ünitelerden oluşan intermediat filamenttir. Onlar hücre şeklini korumada, aksonal kalıbr ve aksonal transportta vital role sahip yapı elementleridir.

Düzensiz nörofilamentler aksonal transportu bozup aksonal strangulasyon yapmaktadır (65). Sporadik ve ailesel ALS olgularında nörofilamentin ağır sub-ünitinde mutasyon bulunmuştur (74, 75) ALS hastalarının spinal motor nöronlarında mRNA'nın hafif sub-ünitinde azalma görülmüştür (76). ALS

hastalarında görüldüğüne benzer transgenik farede nörofilament sub-  
üniti overekspresyon ve delesyonu aksonal şişme ve motor nöron dejenerasyonu  
ile sonuçlanmıştır (73, 77).

Periferin intermediet filamenttdir. Sporadik ALS hastalarının nöronal  
inklüzyonlarında nörofilamentlerle ilişkilidir. Peripherinin transgenik farede aşırı  
üretimi motor aksonların dejenerasyonu ile ilişkilidir ve inflamatuvar sitokinler  
periferin seviyesini artırabilir (78).

### **2.7.6. Mitokondriyal Bozukluk**

Transgenik mutant fare modelinde mitokondriyal disfonksiyon motor nöron  
zedelenmesinin başka bulguları olmadan önce meydana gelmektedir (79). Mutant  
SOD1'in selektif olarak az etkilenmiş dokulara kıyasta spinal kord  
mitokondrisinde toplanması, transgenik mutant SOD1 farede spinal kord  
patolojisini izah etmektedir (80). İnsan biyokimyasal ve morfolojik çalışmalarında  
da devamlı mitokondrial abnormalite görülmektedir (81,82). Bu abnormaliteler,  
oksidative stresin sonucu olabilir ve onu tetikleyebilir.

### **2.7.7. Viral Enfeksiyonlar**

Poliovirüs, enterovirüsler ve eksojen veya kalıtsal endojen retrovirüslerin  
ALS için etken olduğu ileri sürülmüştür (83-87). Ancak net bir etyolojik ilişki  
saptanmamıştır. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ve Lyme  
hastalığı nadiren ALS-benzeri sendroma neden olabilir (88-89).

### **2.7.8. Apoptozis**

Apoptozisin birçok özellikleri (DNA fragmantasyon, caspase aktivasyonu  
gibi) antiapoptotik protein olan Bcl-2'nin ekspresyonunun bozulmasına bağlıdır  
(90). Bazı kanıtlar ALS'de apoptozisin en son yol olduğunu düşündürmekte ise  
de, önemi tartışmalı olarak kalmaktadır (91,92). Oysaki ALS'nin fare modeli olan  
bir çalışmada mitokondrial apoptotik yolun genetik delesyonu nöronal kaybı  
durdurmuş ve aksonal dejenerasyon, semptom başlangıcı, paralizin gelişimini  
önlemiş ve ilaveten hayatta kalış oranını artmıştır (93).

### **2.7.9. Büyüme Faktörleri**

Büyüme faktörleri, brain derived neurotrophic factor (BDNF), ciliary neurotrophic factor (cntf) ve insülin-like growth factor (IGF-1) ALS etiolojisindeki rolü ve tedavi edici potensiyeli açısından çalışılmıştır (94-97).

Vascular endothelial growth factorün (VEGF) spesifik haplotipi olan hastalar ALS'ye daha yatkın olduğundan, büyüme faktörlerinin ALS etiolojisinde muhtemel rolü olduğunu göstermektedir (98,90). VEGF çıkarılmış farelerin daha erken ve daha çok motor nöron kaybı olmuştur (90). Bu hayvanların VEGF ile tedavisi önemli iyileşme sağlamıştır (100,101).

### **2.7.10. Ailesel ALS**

ALS hastalığı otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı şekilde kalıtsal olabilmektedir. Olguların %90'ı net genetik bağı olmayan sporadik olgulardır. Bununla birlikte, olguların kalan %10'u ailesel katılım göstermektedir. Son birkaç yıl içinde, ALS hastalığının genetik nedenleri ile ilgili bilgilerimizde hızlı bir ilerleme olmuştur. Süperoksit dismutaz 1 – (SOD1) mutasyonuna ek olarak TAR DNA –bağlayıcı protein (TARDBP), Fused in Sarcoma (FUS), Ubiquilin 2(UBQLN2) C9ORF72 ve diğerlerini kodlayan genlerde mutasyon olduğu ve bunların tipik klinik fenotipi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tüm ailesel ALS olgularının %5-10'unda hastalığa neden olan genlerin çoğu belirlenmiştir. Bunların arasındaki FALS olgularının %20'sinde SOD1 genindeki mutasyonun, %4-5'inde TARDBP ve FUS genlerindeki mutasyonların, %30'unda C9ORF72 mutasyonlarının ve geri kalanında alsin, senataxin (SETX), spatacsin, protein B ile ilişkili membran protein ile ilişkili vezikül ve (VAPB), anjiogenin (ANG) Gen 4 ile uyarılan faktör (FIG4) optineurin (OPTN) ve bazı bilinmeyen diğer genlerin mutasyonunun neden olduğu gösterilmiştir.

### **2.8. Tanı**

ALS tanısının klinik standardı El Escorial Dünya Federasyonu Nöroloji Kriteri'dir. Bu, aynı zamanda Airlie House Kriteri olarak da bilinmektedir (9,10).

Bu kriter, tanının doğruluğunu değerlendirmek için araştırma çalışmalarında hastaların uygun seçilmesi amacıyla tasarlanmıştır.

ALS tanısının Revize El Escorial Kriteri için gerekli şartlar aşağıda sunulmuştur:

- Alt motor nöron dejenerasyonunun klinik, elektrofizyolojik veya nöropatolojik muayene ile kanıtı
- Üst motor nöron dejenerasyonunun klinik muayene ile kanıtı
- Hikâye ve muayene ile progresif olarak bulgu ve semptomların bölge içinde veya başka bölgelerde progresif olarak yayılımı

Revize EL Escorial kriterinde olmaması gereken bulgular:

1. Alt motor nöron ve /veya üst motor nöron tutulumunu açıklayabilecek başka bir hastalığı telkin eden elektrofizyolojik veriler.
2. Var olan klinik ve elektrofizyolojik bulguları görüntüleme yöntemleriyle açıklayabilecek veriler.

### **Kesin ALS**

Üç bölgede üst ve alt motor nöron bulguları olması.

### **Olası ALS**

İki bölgede üst ve alt motor nöron bulguları olması.

### **Olası ALS-laboratuvar destekli**

Bir bölgede üst ve alt motor nöron bulguları veya bir bölgede  $\geq 1$  üst motor nöron bulguları+EMG de  $\geq 2$  ektremitede akute denervasyon bulguları.

### **Mümkün ALS**

Bir bölgede üst ve alt motor nöron bulguları.

### **Kesin Ailesel ALS laboratuvar destekli**

Bir bölgede üst ve alt motor nöron bulguları+gen analizi ile belirlenme.

### **Şüpheli ALS**

Üst motor nöron bulgusu yalnızca  $\geq 1$  bölgede.



Alt motor nöron bulgusu yalnızca  $\geq 1$  bölgede.

2008 yılında, El Escorial Kriterlerinin duyarlılığının düşük olduğu ve fasikülasyonlara yeteri kadar önem verilmediği düşüncesinden yola çıkan Awaji ALS Kriteri tanımlanmıştır (14,15). Awaji Kriteri'ne göre, El Escorial kriterleri şöyle tanımlanmıştır:

1. Alt motor nöron kaybı bulguları olan, azalmış interferans, artmış ateşlenme hızı.

2. Reinnervasyon bulguları olan geniş süreli büyük boylu MUP'lerin varlığı.

3. Fibrilasyon ve pozitif keskin dalgaların zayıf kasta olması gerektiği vurgulanmış ve spontan faaliyetlere fasikülasyonlar eklenmiştir.

### **2.8.1. ALS Hastalığının Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi**

Elektromiyografi, ALS'de EMG bulguları, akut ve kronik denervasyon ve reinnervasyon bulgularını içermektedir.

Akut denervasyon bulguları, fibrilasyonlar ve pozitif keskin dalgalarını içerir. Awaji kriterlerine göre nörojenik değişikliklerle birlikte olan fasikülasyonlar, fibrilasyon ve pozitif keskin dalganın eşdeğeridir.

Kronik denervasyon ve reinnervasyon bulguları, azalmış interferans paterni ve nörojenik recruitmentle birlikte büyük amplitüd, uzun devam etme süresi, kompleks motor ünite aksiyon potansiyelini (MUAPs) içerir.

Fasikülasyon potansiyeli denerve kasta da ortaya çıkabilir ve istemli olarak çıkmayan spontan motor ünitelerin görülmesidir.

ALS hastalarının kaslarında görülen EMG anormallikleri hastalık için patognomonik değildir ve devam eden, kronik denervasyon ile giden herhangi bir hastalıkta görülebilir. Oysaki ALS tanısı, radyolojik olarak sinir kökü basısı olmadan benzer anormalliklerin hem proksimal hem de distal kaslarda gözlenmesi ile konur.

### **2.8.2. Sinir İleti Çalışmaları**

Duyu ve motor sinir ileti çalışmaları ALS için genellikle normaldir ama ileri derece atrofik ve denerve kaslarda birleşik kas aksiyon potansiyeli (CMAP)

amplitüdü azalabilir. İleti bloğu yoktur. Belirgin demiyelizasyon veya ileti bloğu saptanması durumunda motor nöropatiler akla gelmelidir.

### **2.8.3. Elektrodiagnostik Kriter**

Genellikle, elektrodiagnostik değerlendirme, iki veya çok ekstremitede duysal ve motor ileti çalışmaları, iğne muayenesi ise 3 ekstremitenin kaslarında, torasik paraspinal bölgede ve bulbar bölgede yapılmalıdır.

Motor ileti bloğu olmamalıdır. Motor ileti hızı kol ve bacakta normal olmalıdır. Ancak motor aksonların kaybı CMAP amplitüdünün düşmesi ile sonuçlanmaktadır, bu durum ileti hızının düşmesi ile ilişkili olabilir.

Duysal amplitüdü ve hızlar, kolda ve bacakta normal olmalıdır. Akut veya kronik kas denervasyonunun kanıtı, pozitif keskin dalga ve fibrilasyon potansiyeli muayene edilen bölgenin birden çok kasında belirgindir. Awaji kriterlerine göre, kronik denervasyon olan kasta fasikülasyonlar, akut veya kronik denervasyon bulgusu olarak kabul edilmektedir.

Kronik denervasyon ve reinnervasyon kanıtı bir veya birçok ekstremitenin kaslarında, aynı zamanda bulbar ve torasik kaslarda mevcut olmalıdır.

Alt motor nöron hastalığının varlığı, yukarıdaki bulguların olması ile anlaşılır. Üst motor nöron tutulumu ise klinik olarak gösterilmelidir.

### **2.8.4. Ardı Sıra Sinir Stimülasyonu**

Ardı sıra sinir stimülasyonu, nöromusküler bileşkenin bütünlüğünü değerlendiren sinir ileti tekniğidir ve miyastenia gravis ve Lambert-Eaton miyastenik sendrom gibi hastalıkların tanısında kullanılır (29,30).

Kronik denervasyon ile birlikte reinnervasyon decrement yanıtına sebep olabilir. Dolayısıyla ALS hastalarında ardı sıra sinir stimülasyonu normal ve anormal olabilir (32-38). Reinnervasyonla birlikte aktif kollateral filizlenme sonucu, yeni oluşmuş, stabil olmayan nöromusküler bileşkede aktarım aralıklı olabilir ve ardı sıra uyarılma sırasında decrement yanıt ortaya çıkabilir ve tanısız karışıklık yaratabilir.

### **2.8.5. Tek-Lif EMG**

Tek lif EMG jitter (nöromusküler bileşke fonksiyonunun ölçümü için) ve lif dansitesini (denervasyonu izleyen reinnervasyonun elektrofizyolojik değerlendirilmesi) ölçmek için kullanılmaktadır. Jitter ölçümü, devam eden reinnervasyon ve yeni oluşmuş, anstabil nöromuskuler bileşke varlığından etkilenebilir (22,39).

Artmış lif dansitesi nonspesifik bir bulgudur, öyle ki denervasyon ve reinnervasyona maruz kalan herhangi bir kasta olabilir. Kollateral filizlenme reinnerve motor ünite bölgesi içinde kas liflerinin sayısını artırmaktadır. Sonuç olarak, denerve/reinnerve kasın herhangi bir bölgesi içinde komşu kas lifleri aynı motor ünitenin bir parçası olma eğilimindedir.

### **2.8.6. Transkranyal Uyarılma**

Transkranyal uyarılma, motor korteks, servikal ve lumbosakral bölge üzerinde magnetik alan yaratan elektrod ile uyarılarak birleşik kas aksiyon potansiyeli elde edilmesi yöntemidir. Kranial ve servikal, kranial ve lumbosakral uyarılma arasındaki latans farkı, santral motor ileti zamanına (SMİZ) denktir ve santral motor yolların ileti durumunu yansıtmaktadır. ALS hastalarında santral motor ileti zamanı uzamaktadır. Başka bir ölçüm olan kortikal uyarılabilirlik artışı ALS'nin erken ve spesifik bir bulgusu olabilir (40).

Transkranyal magnetik stimulasyon deneysel yöntem olarak kalmakta ve rutin olarak klinik tanıda kullanılmamaktadır. Oysaki klinik üst motor nöron bulguları arasında korelasyon tanımlanmıştır (13,41-47). Bir preliminar çalışmada, şüpheli ALS hastalarında kortikal hipereksitabilite görülmüş ve sensitivite 73, spesifisite 81 olarak saptanmıştır. Bu, hastalığın erken döneminde ALS hastalarını non-ALS hastalarından ayırmada yardımcıdır. Gelecekte bu bulguyu destekleyecek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (102).

### **2.8.7.Nörogörüntüleme**

Nörogörüntüleme, beyin MRG'de bulbar bulgu olduğunda, servikal ve lumbosakral MRG'de kollarda ve bacaklarda alt motor nöron bulgusu olduğunda kullanılabilir.

Üst motor nöron hastalığı değerlendirildiğinde, MRG tüm segmentlerde rostaldan kaudala doğru yapılmalıdır. Buna üst motor nöron bulgusu bacaklarda olduğunda beyin, servikal, torakal MRG yapılması da dâhildir. Geleneksel MRG, ALS hastalarında normaldir, ancak kortikospinal traktın T2 ve FLAİR kesitinde sinyal artışı, motor korteksin ise T2 kesitinde hipointens görünümü rapor edilmiştir (104,105).

ALS'de üst motor nöron hastalığını bulmak için deneysel görüntüleme teknikleri, manyetik rezonans spektroskopisi ve diffüzyon ağırlıklı çekimi içermektedir (106-109). MRS, incelenen beyin bölgesinin veya tüm beyinin biyokimyevi ve metabolik bilgisini vermektedir. Üç major pik N-acetyl aspartat (NAA), Cholin-(Cho), creatine (Cr) in-vivo proton magnetik rezonans spektrum görüntülemesinde izlenmektedir. NAA'nın nöronal bütünlük ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

NAA'nın düşük seviyesi veya düşük oranı (NAA/Cr,NAA/Cho veya NAA/Cr+Cho gibi), ALS hastalarının motor korteksi ve kortikospinal traktında görülmüştür (107,108,110,49).

### **2.8.8.Laboratuvar Testleri**

Tam kan sayımı, kalsiyum ve fosfat, karaciğer fonksiyon testleri, troit testleri, kreatin kinaz, sedimentasyon, antinükleer antikor, romatoid faktör, vitamin B12, anti-GM1 antikorunu ölçülmeli; serum protein elektroforezi ve immunofiksasyonu, idrar protein elektroforezi ve immunofiksasyonu yapılmalıdır.ALS'de denervasyon olduğundan serum kreatin kinaz 1000 ünite/L artabilir. Serum kalsiyum düzeyi artmış hastalarda serum paratroid hormonu bakılmalıdır. ALS nadir de olsa primer hiperparatroidizmle birlikte görülebilir (66). Miyelom ve lenfoma araştırmak amacıyla göğüs ve abdomen tomografisi, serumda paraprotein bakmak için 24 saat idrar toplanması ve protein elektroforezi

yapılması önerilir. Kemik iliği biyopsisi için hastaları onkoloji veya hematoloji doktoruna yönlendirmek uygundur. Bazı olgularda Lyme hastalığının endemik olduğu bölgelerde Lyme testi yapılması gereklidir. Klinik olarak radikuler veya nöropatik ağrı ve unilateral periferik fasiyal palsi, Duyusal bulgular ve semptomlar mevcut ise, Beyin MRG'de multipl beyaz cevher hiperintensiteleri görüldüğünde, Beyin ve spinal MRG'de meningeal sinyal değişikliği veya tutulum görüldüğünde, HIV testi yapmak genç, atipik bulguları olan risk grubundaki hastalarda uygundur. Mesleki olarak ağır metallere maruziyet yoksa idrarda ve kanda ağır metal bakılmasına gerek yoktur. Yalnızca kurşun zehirlenmesinin alt motor nöron dominant ALS benzer bulgu verebildiği rapor edilmiştir, ancak uzun süreli mesleki maruziyet sonrasında saptanmıştır (103).

Miyastenia Gravis (asetilkolin reseptör antikoru ve kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) ve Lambert-Eaton miyastenik sendromunda görülen antikorların (voltaj kapılı kalsiyum kanal antikoru) bulber tutulumu veya oküler motilite bozukluğu olan olgularda bakılması uygundur.

HIV, Lyme, CIDP (kronik inflamatuvar demiyelizan polinöropati) kuşkusu olan olgularda LP yapılmalıdır.

2 yıldan az zaman içinde progresif olarak artan alt motor nöron hastalığında, sistemik malign tümör taraması için LP yapıp BOS sitolojisi bakılması gereklidir.

ALS hastalarında BOS'ta nörofilamentlerin artması görülmüştür ve nörofilamentlerin gelecekte ALS'nin BOS biyomarkeri gibi rolü olabileceği düşünülmektedir (103,104).

### **2.8.9.Genetik Testler**

ALS için genetik test rutin olarak yapılmamaktadır. Ancak %5-10 ALS olguları ailesel olduğundan, böyle durumlarda yapılması önerilir. Ailesel ALS'nin en sık görülen formu otozomal dominanttır. FALS ile ilgili 80'e yakın patogenetik mutasyon saptanmıştır.

### **2.8.10.Kas Biyopsisi**

Kas biyopsisi ALS için rutin diagnostik tetkik değildir. Ancak serolojik, klinik, elektrodyagnostik olarak miyopati varsa yapılabilir. ALS'nin kas biyopsisinde nonspesifik reinnervasyonla birlikte denervasyon bulguları vardır. Denerve lifler anguler, büzüşmüş forumdadırlar ve koyu boyanırlar.

### **2.9.Ayrırcı Tanı**

#### **Multifokal motor nöropati-(MMN)**

Eş zamanlı ileti bloğu ile birlikte multifokal motor nöropati olarak da bilinir, çoğu zaman bibrachial paternde alt motor nöron bulguları ile karakterizedir.

MMN'nin tipik klinik prezantasyonu subakut başlangıçlı asimetrik güçsüzlük ve kolda, elde güçsüzlük yapan duysal kayıp olmayan alt motor nöron bulgusudur. MMN'de nöronal tutulum yama şeklindedir, bazı sinirler ciddi derecede etkilendiği halde diğerleri hiç etkilenmemiştir. Motor sinir ileti çalışmaları her zaman olmamakla birlikte, genellikle ileti bloğu vermektedir. Duysal ileti, sinirin aynı segmenti boyunca normaldir. Anti-GM1 antikor pozitifliği % 30-80 olguda gözlenmiştir.

#### **Servikal Radikulomyelopati**

Servikal sinir kökü basısıyla birlikte olan servikal spondilozis, lezyon olan bölgede alt motor nöron bulguları, lezyonun altındaysa üst motor nöron bulguları yapabilmektedir. Bu durum radiküler veya distal duysal anormaliteler ve sfinkter disfonksiyonuna neden olur. Ancak bu bulgular her zaman görülmeyebilir. Servikal MRG tanıyı desteklemektedir.

#### **Benign Fasikülasyonlar**

%70'e yakın hastada spontan fasikülasyonlar görülebilir. Bazı insanlarda kısmen daha çok gözlenmekte ve fokal, yaygın fasikülasyonlarla birlikte kramplar da olmaktadır. Bu hastaların uzun süreli gözlemi, normal nörolojik muayene ve EMG bulgusu, hastalığı ALS'den ayırmaktadır (116-118).

## **İnflamatuvar Miyopati**

İnflamatuvar miyopati, polimiyozit, dermatomiyozit, inklüzyon cisimcikli miyozit inflamatuvar miyopatileri içermektedir. Bu hastalıklarda güçsüzlükle birlikte disfaji görülebilir. Polimiyozit ve dermatomiyozit, proksimal kas güçsüzlüğü ve boyun ekstansiyon güçsüzlüğü şeklinde kendini göstermektedir. İnküzyon cisimcikli miyopati ise, çoğu zaman kuadriseps ve parmak fleksörleri güçsüzlüğü ile seyretmektedir.

Kas biyopsisi bu hastalıkların tanısını koymak için gereklidir. Elektrofizyolojik bulgular miyopatiyi desteklemektedir. Fakat son dönem miyopatide, motor ünite morfolojisi ve tam kasdaki bulgular kronik denervasyon için karakteristik olan bulgularla benzerdir. Polimiyozit ve dermatomiyozit, serum kreatin kinaz yüksekliğine neden olsada bazen yükselme hiç görülmemektedir.

## **Post-Polio Sendromu**

Post polio sendromu, viral polimiyelitten uzun yıllar sonra tam veya kısmi iyileşme sonrası olan durumdur. Nörolojik ve muskuloskeletal yakınmalar ile karakterizedir. Atrofi ile birlikte veya atrofi olmadan progresif güçsüzlük, erken enfeksiyon döneminde tutulan segmentte oluşmaktadır. Üst motor nöron bulguları ise hiç ortaya çıkmaz. Kas ve eklemlerde ağrı ve jeneralize yorgunluk da olabilir. Post polio sendromu klinik bilgiye dayanmaktadır ve yukarıdaki klinik bulguların yavaş progresyonu ile karakterizedir.

## **Monomelik Amyotrophy**

Monomelik amyotrofi, aynı zamanda fokal amyotrofi olarak da adlandırılmaktadır. Çoğu zaman tek elde ve kolda, nadiren bacakta genç yaşta fokal atrofi ve güçsüzlükle başlamaktadır.

Monomelik amyotrofinin Hirayama diye bilinen formunda hastalık bir ve beş yıl içinde (nadir hallerde 8 yıl) (104,111-115,62) progrese olup sonra plato dönemine geçmektedir. Nötral ve fleksiyon pozisyonunda çekilen Servikal vertebral MRG'de nötral pozisyonunda asimetrik kordun düzleşmesi, fleksiyon pozisyonunda duranın anterior yer değişmesi görülmektedir. Ancak bu yaklaşım

tartışmalıdır. Literatürde, servikal boyunluk veya cerrahi dekompresyon ve birleştirmeden söz edilmektedir.

Başka bir formu, O’Sullivan –McLeod sendromu olarak bilinmektedir. Bu sendrom, daha uzun süre (25-40 yıl) içinde progrese olmaktadır. Her ikisi de erkek dominant hastalıktır ve bir, bazen de her iki üst ekstremitenin distali (%90) proksimaline (%10) göre daha sık tutulum göstermektedir. İyileşme gözlenmesi de bu hastalıklar iyi huyludur ve sistemik motor nöron hastalığına progresyon görülmez (69,119-121).

Hastalık genellikle sporadiktir, ancak ailesel monomelic amyotrofi de rapor edilmiştir (112,115,58-60)

Alt ekstremitayı tutan monomelic amyotrofi daha az görülmektedir. Erkek dominanttır ve çoğu zaman asimetric olarak gastrocnemius, peroneal ve hamstring kaslarını tutan bir hastalıktır. Hamstringler quadricepslerden daha çok etkilenmekte; progresyon birkaç yıl boyunca devam etmekte ve sonra plato yapmaktadır (103,111-115).

### **Hereditary spastik parapleji**

Hereditary spastik parapleji, ALS ve PLS’de görülen, bacakların progresif üst motor nöron spastik güçsüzlüğü ile seyreden katılımsal nörolojik hastalıkların major grubudur. Ancak bu gruptaki hastaların üriner urgency ve yüksek ayak kemeri olması ile ALS’den ayrılır. Bazı formları serebellar disfonksiyon, dizatri, optik atrofi, periferik nöropati (SPG7) veya kognitif fonksiyonlarda azalma, üst ekstremitate güçsüzlüğü, nistagmus, korpus kallosumun MRG’de incelenmesi (SPG11) ile ilişkili olabilir.

### **Spinobulbar Musküler Atrofi**

Spinobulbar musküler atrofili (aynı zamanda Kennedy hastalığı olarak da bilinir) erkeklerin Xq11-12 kromozomunun androjen reseptör geninin ekzon 1’inde (CAG)-Citozin-Adenin-Guanin tekrarı artmıştır. X’bağlı bir hastalıktır ve 20-60 yaş arası başlayan yavaş progrese olan fasial, bulbar ve ekstremitate kaslarını asimetric, simetric, proksimal veya distal etkileyen progresif güçsüzlük ve atrofi ile giden bir hastalıktır. Alt motor nöron dejenerasyonu beyin sapı nukleuslarında



ve spinal kordda mevcuttur. Geç başlangıçlı jinekomasti, defektif spermatogenezis, androjen direnci gibi endokrin bozukluklar vardır. Patojenezi hâlâ bilinmemekte, ancak toksik androjen reseptörlerinin kümelenmesi ile motor nöronların zedelenmesi ve ölümünün ilişkili olduğu düşünülmektedir.

### **Miyastenia Gravis**

Miyastenia Gravis, pitoz ve oküler motilite bozukluğu olmadan bazen dizartri ve disfaji ile giden bulber sendromla prezente olmaktadır. Bu prezantasyon bulbar başlangıçlı ALS'yi taklit edebilir. Üst motor nöron bulgularının olmaması, oküler bulguların olması Miyastenia Gravis'in lehine bulgulardır. Ayrıca pitoz ve oküler dismotilite miyastenia için geçerlidir, bulbar ALS ile karıştırılmaz.

Miyastenia Gravis şüphesi olan hastalarda Asetilkolin reseptör bağlayıcı antikor testi yapılmalıdır. Eğer Asetilkolin reseptör bağlayıcı antikor negatif gelirse, kas spesifik tirozine kinaze (MuSK) antikor testi de yapılmalıdır.

Fasial kasların repetitif sinir uyarılması ve tek lif EMG'si, bulber ALS ve bulber tutulumlu MG'de anormal olabilir.

### **Hipertroidizm**

Motor nöron hastalığının hipertroidizmle ilişkisinin kanıtı yoktur. Oysaki tirotoksikoz olan hasta piramidal disfonksiyona bağlı üst motor nöron, periferik nöropatiye bağlı alt motor nöron klinik bulguları verdiği için ALS ile karıştırılabilir.

### **Başka hastalıklar**

Erişkin başlangıçlı spinal musküler atrofi,

Geç başlangıçlı Tay-Sachs hastalığı (GM2 gangliozidozis),

Lenfoproliferatif hastalıkla birlikte motor nöron sendromu,

Radyasyon myelopatisi, radyasyon beyinsapı zedelenmesi,

İntraspinal lezyonlar (siringomyeli, sringobulbi veya tümör)

Lenfoma, akciğer kanseri ve meme kanseri motor nöronların subakut ve kronik indirekt paraneoplastik dejenerasyonuna yol açmaktadır.

## **2.10. ALS tedavisi**

### **2.10.1. Riluzole**

ALS’de sağ kalım üzerine etki ettiği bilinen yegâne ilaçtır. Riluzole üç ayrı mekanizmayla glutamat eksitotoksitesini azaltmaktadır:

1. Glutamik asidin salınımını azaltmaktadır.
2. NMDA reseptörlerini nonkompetitif bloklamaktadır.
3. Voltaj kapılı sodyum kanallarına direkt etki etmektedir.

Ancak Riluzole’un ALS’deki kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Tedavi dozu 2x50 mg’dir. En çok bilinen yan etkileri gastrointestinal yan etkiler, asteni, karaciğer enzimlerinin artması, baş dönmesidir. Nötropeni son derece nadirdir (12). Riluzole tedavisi başladıktan sonra, karaciğer enzimleri ilk 3 ayda her ay olmak şartıyla, sonrasında her 3 ayda bir takip edilmelidir.

### **2.10.2. Edaravone**

Edaravone, ALS patogenizinde rolü olan oksidatif stresi azalttığı düşünülen serbest radikal temizleyicisidir. Edaravonun, bazı ALS hastalarında kontrollü randomize çalışmalarda fonksiyonel kötüleşmeyi yavaşlattığı görülmüştür.

Edaravone, 2015 yılında Kore ve Japonya’da ALS tedavisi için onaylanmıştır. ABD’de kullanılması da FDA tarafından 2017 yılında onaylanmıştır (20). Bu ilaç, erken evre ALS hastalarında iyileşme sağladığı bildirilmiştir (15,21). ALS hastalarında edaravonu riluzole ile birlikte kullanması tavsiye edilmektedir. Edaravonun ALS’nin ileri evrelerine etkisi açısından ileri tetkik gerekmektedir.

Tedavi şekli, 60 mg edaravone İV şekilde 60 dakikada uygulanmaktadır. Tedavi, her gün olmak şartıyla 14 gün uygulanmakta ve ardından 14 gün ara verilmektedir. İdame dozu olarak, sonraki 14 günde 10 gün içinde her gün uygulanmakta ve 14 gün tekrar ara verilmektedir.

En çok gözlenen yan etkileri, tedavi sırasında enjeksiyon yeri reaksiyonu, baş ağrısı ve denge bozukluğudur (20). Edaravone sodyum bisulfit içermektedir ve hassas kişilerde astmatik epizod yapabilmektedir (22).



### 3. GEREÇLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Araştırmanın Tipi

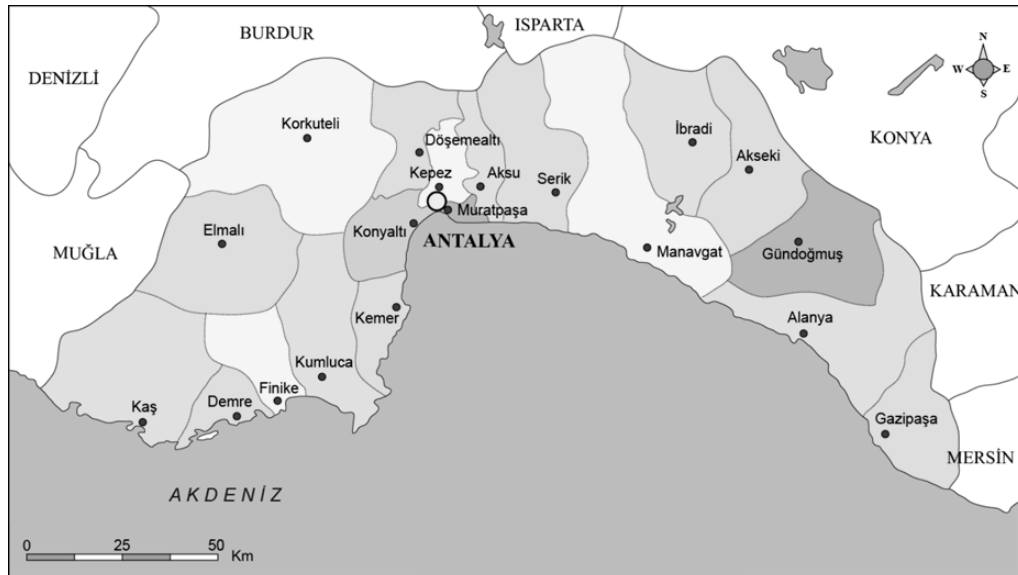
Araştırma kohort (izleme) tipte epidemiyolojik araştırmadır.

#### 3.2. Araştırmanın Yeri ve Tarihi

Araştırma 01 Ocak 2016 – 31 Aralık 2018 tarihleri arasında Antalya İli Merkez İlçelerinde yürütülmüştür. Muratpaşa, Konyaaltı, Döşemealtı, Kepez ve Aksu Merkez ilçe olarak alınmış ve bu ilçe sınırlarında oturan veya yaşayan, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Atatürk Devlet Hastanesi ve Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran tüm ALS hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

#### 3.3. Araştırmanın Evreni ve Hastaların Seçimi

Antalya, Türkiye'nin güneyinde, Akdeniz Bölgesi kıyı şeridinde yer alan büyük bir il olup (Şekil 4.1) 2016 yılı nüfusu 2.328.555 dır. Bu çalışmada 5 büyük ilçe araştırma kapsamına alınmış, yıllara ve cinsiyete göre nüfus özellikleri Tablo 3.1 de verilmiştir. Beş büyük ilçe nüfusu, ALS prevalansı ve insidansı hesaplamaları için kullanılmıştır.



Şekil 4.1. Antalya ili ve ilçeleri

Tablo 3.1. Antalya Merkez ilçelerinin 2016 yılı cinsiyete göre nüfus dağılımı

İlçeler	Kadın	Erkek	Toplam Nüfus
Kepez	249.065	259.058	508.123
Muratpaşa	247.249	239.159	486.408
Konyaaltı	85.053	79.279	164.332
Döşemealtı	28.371	30.080	58.451
Aksu	34.080	35.549	69.629
Toplam	643.818	643.125	1.286.943

Beş büyük ilçe sınırları içerisinde yer alan Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Atatürk Devlet Hastanesi ile özel hastanelerin arşivlerinden G12.2 ICD koduna sahip ALS/MNH tanısı almış ve Eczane arşivlerine göre Riluzole tedavisi alan tüm hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Toplam 82 ALS/MNH tanısına sahip hasta bu araştırmanın katılımcıdır.

#### 3.4. Araştırmada Kullanılan Formlar ve İzleme Yöntemi

Antalya Merkez İlçeleri içerisinde yer alan hastanelerde çalışan tüm nörologlara ulaşılarak, onlara kısa bir eğitim verilmiştir. Bu eğitim etkinliği içerisinde, onlardan Antalya ALS prevalansı ve insidansı çalışması başlıklı (Ek 3) bir anket doldurması istenmiştir.

Hekimlerin doldurduğu soru formları yardımıyla toplanan tüm hastalar, evlerinde ziyaret edilmiş ve 6 ayda bir kez eğitim hemşiresi tarafından izlenmiştir.

Hasta tanımlama ve izleme formları (Ek 4) yardımıyla tüm izlemler standardize edilmiştir.

#### 3.5. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Hasta seçimi Revize EL-Escorial kriterine göre yapılmıştır. Bu kriterlere göre; kesin, muhtemel, olası, ve olası laboratuvar destekli ALS tanısı alan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Ayrıca PLS ve PBP hastaları da çalışmaya dâhil edilmiştir.

HSP, SMA ve PMA hastalığına sahip olanlar çalışmaya kabul edilmemiştir.

### **3.6. Araştırmanın Değişkenleri**

#### **3.6.1. Bağımsız değişkenler**

- Yaş,
- Cinsiyet,
- Semptomların başlangıç yaşı,
- Semptomların başlangıç zamanı ile tanı zamanı arasında geçen süre
- Doğum yeri özellikleri
- Revize EL-Escorial Kriteri
  - Kesin ALS
  - Muhtemel ALS
  - Olası ALS
  - Olası Labaratuvar destekli
- Tutulum yeri
  - Bulbar tutulum varlığı
  - Spinal tutulumu varlığı
- Tanıyı koyan hekimin uzmanlık alanı
- Aile öyküsü

#### **3.6.2. Bağımlı Değişkenler**

- ALS tanısı almak
- Bulbar tutulum
- Ekstremitte tutulumu
- Sağkalım

### **3.7. Veri Toplama Araçları**

Tüm hastalardan araştırmaya başlamadan önce aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Bu araştırmada; hasta kayıt formu, doktor anket formu ve hasta izlemi

ve prognozu için eğitim hemşiresinin kullandığı ALS Fonksiyonel Değerlendirme Ölçeği formu veri toplamak için kullanılmıştır.

Hasta kayıt formu Avrupa Projesi için hazırlanmış, ONWebDUALS-Questionnaire adı verilen soru formunun Türkçeye çevrilmesiyle elde edilmiş ve tamamı araştırmacılar tarafından doldurulmuştur. Bu form 11 bölümden oluşmaktadır.

### **Hasta Kayıt Formunun Özellikleri**

1. Bölüm (general Data): Hastaların genel özelliklerinin yer aldığı bölümdür. Hasta isimleri, doğum tarihleri bu bölüm içerisinde yer almaktadır.
2. Bölüm (Times): Hastaların yaşı, cinsiyeti, yaşadıkları bölgenin özellikleri, semptomların başlangıç tarihi ve noninvaziv ve invaziv ventilasyon ve ölüm tarihlerine bu bölümde yer verilmiştir.

Yaşadıkları yer özellikleri nüfusa göre standardize edilmiştir.

- Köy: 1000'nin altı nüfusa sahip yerleşim yerini
- Kasaba: 1000-5000 nüfusa sahip yerleşim yerini
- Büyük Kasaba: 5000-20.000 nüfusa sahip yerleşim yerini
- Kent: 20.000-100.000 nüfusa sahip yerleşim yerini
- Büyük Şehir: 100.000'nin üzeri nüfusa sahip yerleşim yerini tanımlamaktadır.

3. Bölüm (Disease Features): bu bölümde ALS hastalığının klinik özelliklerine yer verilmiştir. Hastalığın başlangıç tutulum yeri örneğin Bulbar ya da ekstremitelere gibi, hangi motor nöronun tutulumunun hakim olduğu, fasikülasyonların varlığı, kognitif semptomların yani davranışsal ve/veya dil bozukluğu varlığı, hastanın dominant kullandığı eli sorgulanmıştır.
4. Bölüm (Clinical Signs): bu bölümde hastaların çalışmaya alındıkları zaman var olan klinik bulguları sorgulayan sorular yer almaktadır. Hastalarda;
  - Bulber, üstekstremitelere, alt ekstremitelere ve aksiyel kasların üst motor ve alt motor nöron bulgularının varlığı

- Diğer nörolojik bulgular; bradikinezi, istirahat tremoru gibi ekstrapiramidal bulguları,apraksi, postural instabilite, duyuusal değişiklikler
- Revize EL-Escorial Kriteri;
  - Kesin (Definite) ALS: 3 bölgede alt ve üst motor nöron bulgularının olması
  - Olası (Probable) ALS: iki bölgede alt ve üst motor nöron bulgularının olması
  - Olası ALS Laboratuar destekli: bir bölgede üst ve alt motor nöron bulguları veya bir bölgede  $\geq 1$  üst motor nöron bulguları ve EMG'de  $\geq 2$  ekstremitede akut denervasyon bulguları
  - Mümkün (Posibble) ALS: bir bölgede alt ve üst motor nöron bulgularının olması

5. Bölüm (Desease Severity and progression rate) : ALS'nin şiddeti ve progresyon hızı ve yayılma paterni gibi bulgular bu bölümde yer almıştır.

Bu bölüm içerisinde prognozu değerlendirmek için ALS Fonksiyonel Değerlendirme Ölçeği kullanılmıştır.

ALS Fonksiyonel Değerlendirme Ölçeğinde (ALSFDS); konuşma,salivasyon, yutma, el yazısı, yiyecekleri kesme ve aletleri tutabilme, giyinme ve hijyen,yatak içinde dönebilme ve battaniye gibi malzemeleri düzeltmek ,yürüyüş, merdiven çıkmak, nefes alma fonksiyonları değerlendirilmektedir. 0'da 4'e kadar puan verilmiştir. 4: normal, 0 ise; düşük (kötü) fonksiyonu tanımlamaktadır.

6. Bölüm (investigation): Bu bölümde Kreatin Kinaz (CK), BUN, Kreatinin (CR), elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyon testlerinin yer aldığı laboratuar bulgularına ve EMG, beyin ve Spinal MRG sonuçlarına yer verilmiştir.
7. Bölüm (Co-morbidities): bu bölümde hastaların diğer mevcut hastalıklarının olduğu bölümdür. Bu bölümde kalp yetmezliği, diyabet, hipertansiyon hiperkolesterolemi, hipotiroidizm, kanser gibi hastalıklar ile sigara içme durumu sorgulanmıştır.



8. Bölüm (Medications): Hastaların altı aydan fazla kullandığı psikiyatrik, ek takviye, antiepileptik, statin, NSAİD, steroid, immum süpresif ilaçlarının ve riluzole tedavisinin yer aldığı bölümdür.

9. Bölüm (genetic information): Bu bölümde hastaların soy geçmişi ile genetik analizlerine yer verilmiştir.

Genetik analizlerde; SOD 1 mutasyonu, C9orf72 tekrarı ve diğer genetik analiz sonuçları kullanılmıştır.

Soy geçmiş özelliklerinde; ailesinde FTD, Alzheimer, Parkinson gibi hastalıklar varlığı sorgulanmıştır.

10. Bölüm (habits/trauma and surgery): Hastaların düzenli fizik aktivite alışkanlıkları, travma öyküleri ile herhangi bir cerrahi işlem geçirme durumları bu bölümde sorgulanmıştır.

11. Bölüm (Occupations): Bu bölümde hastaların meslekleri sorgulanmış, aynı zamanda kronolojik sıra ile yaptıkları işlere yer verilmiştir.

Bu araştırmada, sitemin dışında izlenen hastaların olabileceği varsayılarak hasta kayıt formunda hastalara, komşularında benzer hastalığı olanların varlığı da sorulmuştur. Yine bu çalışmada hastalara, ilk başvuru yerleri, ilk tanı koyan hekimin uzmanlığı gibi sorularda sorulmuştur.

### **Doktor Anket Formunun Özellikleri**

Araştırmacılar, araştırmanın başlangıcında Antalya ilinde görev yapan tüm nörologlara ulaşmış ve onlarla eğitim toplantısı düzenlemiştir. Bu toplantı sonunda “doktor anket formu” dağıtılarak doktorların takibinde olan hastaların kayıtları alınmıştır. Formda, hastaların iletişim bilgileri ve kısaca hastalık özelliklerine yer verilmiştir. Bu formlarla kayıt altına alınan hastalar ile iletişime geçilerek, hastalardan Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvurması istenmiştir. Başvurmayan hastalar eğitim hemşiresi tarafından izlenebilmek için evlerinde ziyaret edilmiştir.

### **İzleme Formunun Özellikleri**

Kayıt altına alınan tüm hastalar, 3'er aylık aralar ile Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğinde izlenmiştir. Gelemeyen hastalar evlerinde

izlenmiştir. Hastaların her izleminde araştırmacılar tarafından ALSFDS değerlendirmesi uygulanmış, hastalığın prognozu değerlendirilmiştir. Bu izlemler sayesinde bazı ALS benzeri hastalıkların elimine edilmesi sağlanmıştır.

Evde, hemşire tarafından izlenen hastalar da hastalığın progresyonu açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca ev ziyaretleri yapan hemşire, hastanın bakımını üstlenen yakınlarını ya da bakıcılarını eğitmiş ve bilgilendirmiştir. Ev ziyaretlerinin en önemli katkısı ölen olguların kaçırılmaması olmuştur.

### **3.8. İstatistik Analizler**

Veriler Statistical Package for the Social Science (SPSS) for Windows 17.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyrekler ile verilmiştir. Testte verilen yanıtların normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov analiz yöntemi ile test edilmiş olup, bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi ve Varyans Analizi; Parametrik test varsayımları sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grubun olduğu ortalamaların karşılaştırılmasında, farkın kaynaklandığı grubu belirlemek üzere yapılan ikili karşılaştırmalarda Tip I hatayı önlemek üzere Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır ve p değeri (0,05) yapılan ikili karşılaştırma sayısına bölünerek anlamlılık düzeyi belirlenmiştir. Tanısal yöntemler arasındaki uyumu test etmek için korelasyon analizi, genel uyumluluk oranı, kappa değeri ve lineer ağırlıklandırılmış kappa değeri hesaplanmıştır. Kappa istatistiği ilk olarak Cohen (1960) tarafından önerilmiş olup iki araştırmacı arası veya aynı araştırmacının değişik araçları kullandığı durumlarda uyumluluğun belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Kappa katsayısı 0-1 aralığında değer alır ve buna göre, 0,81-1: çok iyi düzeyde uyum, 0,61-0,80: iyi, 0,41-0,60: orta düzeyde, 0,21-0,40: zayıf ve 0,01-0,20: önemsiz düzeyde uyumu tanımlamaktadır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p) <0,05 olarak kabul edilmiştir.

### **3.9. Araştırma İçin Alınan İzin ve Destekler**

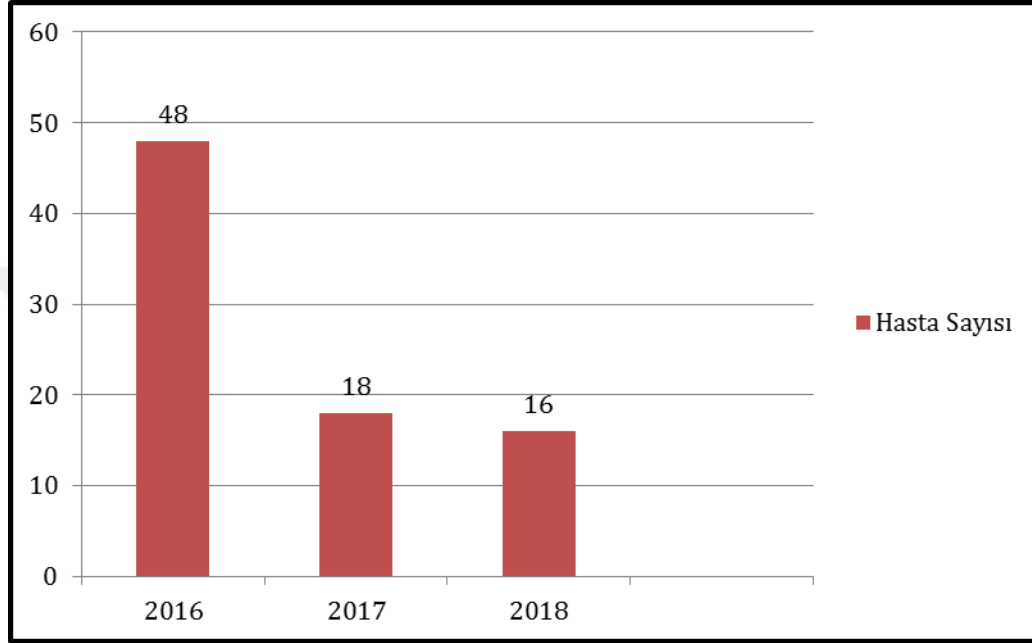
Çalışma için, 14.12.2016 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 670 karar nolu onay alınmıştır (Ek 1).  
Bu çalışmanın bütçesi Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP) tarafından karşılanmıştır. Araştırmanın BAP kodu TTU-2017-2661'dir.



## 4. BULGULAR

### 4.1 Antalya İli Merkez İlçelerinde ALS Epidemiyolojisi

Çalışmaya toplam 82 hasta alınmış olup hasta sayılarının yıllara göre dağılımı Grafik 4.1’de sunulmuştur.



Grafik 4.1. Yıllara göre hasta sayıları dağılımı

ALS hastalarının 48’i 2016 yılı ve öncesinde kaydedilmiş olup 31.12.2016 tarihi itibariyle ALS prevalans hızı 100.000’de 3.73’dür (Tablo 4.1).

Tablo 4.1’ de ALS hastalarının 2016 yılı yaşa, cinsiyete ve Antalya Merkez İlçelerine göre dağılımı yer almaktadır. Tablodan da izlendiği gibi yaş arttıkça prevalans hızı artmaktadır. 70 yaş ve üzeri prevalansı hızı 100.000’de 24.43 (%95 GA, 13.7-40.3) iken, 50 yaş altı prevalans hızı 100.000’de 1.22’dir (%95 GA, 1.02 -3.45).

2016 yılı ALS hastalarının erkeklerdeki prevalans hızı 100.000’de 4.66 (%95 GA, 3.14-6.65) iken, kadınların prevalans hızı 2.80’dir (%95 GA, 1.66-4.42) (Tablo 4.1)

İlçelere göre hasta dağılımı en çok Muratpaşada 20(%41,7),en az Aksuda 2 (%4.2) dir. Prevalans hızı Döşemealtında en büyük, 100.000’de 5.13 (%95 GA

1.06 - 15.0) iken en düşük Aksuda 100.000’de 2.87 (%95 GA 3.50 -10.38) bulunmuştur.

Toplam 2016 yılı için prevalans hızı 100.000 de 3.73 (%95 GA 2.67-4.78) bulunmuştur.

Tablo 4.1. 2016 Yılı ALS hastalarının yaşa, cinsiyete ve Antalya’nın Merkez ilçelerine göre dağılımı

Özellikler	Nüfus	Olgu sayısı (%)*	100.000 nüfusa düşen olgu (prevalans)	%95 Güven Aralığı
<b>Yaş Grupları</b>				
<50 yaş	986.957	12 (25.0)	1.22	1.02 -3.45
50-59 yaş	147.483	9 (18.7)	6.10	2.79-11.6
60-69 yaş	91.116	12 (25.0)	13.17	6.81-23.0
≥70 yaş	61.387	15 (31.3)	24.43	13.7-40.3
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	643.125	18 (37.5)	2,80	1.66-4.42
Erkek	643.818	30 (62.5)	4.66	3.14-6.65
<b>İlçe</b>				
Kepez	508.123	15 (31.3)	2,95	1.65 - 4.87
Muratpaşa	486.408	20 (41.7)	4,11	2.51 - 6.35
Konyaaltı	164.332	8 (16.6)	4,87	2.10 - 9.59
Aksu	69.629	2 (4.2)	2,87	3.50 -10.38
Döşemealtı	58.451	3 (6.2)	5,13	1.06 - 15.0
<b>Toplam</b>	<b>1.286.943</b>	<b>48 (100.0)</b>	<b>3,73</b>	<b>2.67 – 4.78</b>

\*Sütun yüzdesi alınmıştır

31 Aralık 2017 yılı itibariyle 18, 31 Aralık 2018 yılında ise 16 ALS hastası kaydedilmiş olup, 2017 yılı insidansı 100.000’de 1.4 (%95 GA 8.3 – 21.1) iken, 2018 yılı insidansı 100.000’de 1.24 olarak hesaplanmıştır. ALS’nin Antalya ili için 2 yıllık süre prevalansı 100.000’de 6.37 olarak hesaplanmıştır. Tablo 4.2 ve 4.3’de 2017 ve 2018 yılı hastalarının yaşa, cinsiyete ve Antalya Merkez İlçelerine göre dağılımı yer almaktadır.

Tablo 4.2’ de ALS hastalarının 2017 yılı yaşa, cinsiyete ve Antalya Merkez İlçelerine göre dağılımı yer almaktadır. Tablodan da izlendiği gibi 60-69 yaş arası ALS insidans hızı 100.000’de 9.87 (% 95 GA 4.5 - 18.8) hesaplanmıştır. 2017 yılında toplam 18 ALS hastası bulunmaktadır ve bu hastaların 14’ ü erkektir. Erkeklerde insidans hızı 100.000 de 2.17 (%95 GA 1.19 - 3.65) iken, kadınlarınki 100.000’de 0.6 (% 95 GA 1.7 - 15.9) olarak saptanmıştır.

İnsidans hızı en yüksek ilçe Muratpaşa'dır ve hızı 100.000'de 1.9 (%95 GA 8.5 - 35.1) olarak hesaplanmıştır. İnsidans hızı en düşük ilçe ise Aksu olarak saptanmıştır. Aksu'nun insidans hızı "0" dır.

Tablo 4.2. 2017 Yılı ALS hastalarının yaşa, cinsiyete ve Antalya'nın Merkez ilçelerine göre dağılımı

Özellikler	2017 Yılı Nüfusu	Olgu sayısı (%)*	100.000 nüfusa düşen olgu (insidans)	%95 Güven Aralığı
<b>Yaş Grupları</b>				
<50 yaş	986.945	3 (16.7)	0.30	6.0 - 8.9
50-59 yaş	147.474	3 (16.7)	2.03	4.2 - 5.94
60-69 yaş	91.104	9 (49.9)	9.87	4.5 - 18.8
≥70 yaş	61.372	3 (16.7)	4.88	1.01 - 14.3
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	643.107	4 (22.2)	0.6	1.7 - 15.9
Erkek	643.788	14 (77.8)	2.17	1.19 - 3.65
<b>İlçe</b>				
Kepez	508.108	6 (33.3)	1.2	4.3 - 25.7
Muratpaşa	486.388	9 ((50.0)	1.9	8.5 - 35.1
Konyaaltı	164.324	2 (11.1)	1.2	1.5 - 4.4
Aksu	69.627	0 (0.0)	0	0
Döşemealtı	58.449	1(5.6)	1.7	4.0 - 9.50
<b>Toplam</b>	<b>1.286.895</b>	<b>18 (100.0)</b>	<b>1.4</b>	<b>8.3 – 21.1</b>

\*Sütun yüzdesi alınmıştır

Tablo 4.3' de ALS hastalarının 2018 yılı yaşa, cinsiyete ve Antalya Merkez İlçelerine göre dağılımı yer almaktadır. 2018 yılında toplam 16 hasta kaydedilmiş ve insidans hızı 100.000'de 1.24'dür (%95 G 7.1-20.2 ). Tablodan da izlendiği gibi 70 yaş ve üzeri nüfusta insidans hızı 100.000'de 8.14 (% 95 GA 2.65 – 19.0) olarak saptanmıştır.

İnsidans hızının cinsiyete göre karşılaştırılmasında ise; erkeklerdeki insidans hızı 100.000'de 1.7 (% 95 GA 8.5 – 30.6) iken, kadınlardan 0.8 (% 95 GA 2.5 – 18.1) olarak hesaplanmıştır. İlçelere göre insidans hızı değerlendirilmesinde en yüksek hızı Konyaaltı ilçesindedir ve hızı 100.000'de 1.82 (% 95 GA 3.8 – 5.34) olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. 2018 Yılı ALS hastalarının yaşa, cinsiyete ve Antalya'nın Merkez ilçelerine göre dağılımı

Özellikler	2018 Yılı Nüfusu	Olgu sayısı (%)*	100.000 nüfusa düşen olgu (insidans)	%95 Güven Aralığı
<b>Yaş Grupları</b>				
<50 yaş	986.942	4 (25.0)	0.4	1.1 – 10.4
50-59 yaş	147.471	3 (18.8)	2.03	4.2 – 5.94
60-69 yaş	91.095	4 (25.0)	4.4	1.2 – 11.2
≥70 yaş	61.369	5 (31.2)	8.14	2.65 – 19.0
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	643.103	5 (31.3)	0.8	2.5 – 18.1
Erkek	643.774	11 (68.7)	1.7	8.5 – 30.6
<b>İlçe</b>				
Kepez	508.102	6 (37.4)	1.18	4.3 – 25.7
Muratpaşa	486.379	7 (43.8)	1.43	5.8 – 29.7
Konyaaltı	164.321	3 (18.8)	1.82	3.8 – 5.34
Aksu	69.627	0 (0.0)	0	
Döşemealtı	58.449	0 (0.0)	0	
<b>Toplam</b>	<b>1.286.879</b>	<b>16</b>	<b>1.24</b>	<b>7.1 – 20.2</b>

\*Sütun yüzdesi alınmıştır

Tablo 4.4' de ALS hastalarının yaşa, cinsiyete ve Antalya Merkez İlçelerine göre dağılımı yer almaktadır.

Tablo 4.4. ALS hastalarının iki yıllık süre prevalansı

Özellikler	Nüfus	Olgu sayısı (%)*	100.000 nüfusa düşen olgu (2 yıllık süre prevalansı)	%95 Güven Aralığı
<b>Yaş Grupları</b>				
<50 yaş	986.945	19 (23.2)	1.93	1.15-3.00
50-59 yaş	147.474	15 (18.3)	10.17	6.16-16.78
60-69 yaş	91.104	25 (30.1)	27.44	17.75-40.50
≥70 yaş	61.372	23 (28.4)	37.48	23.75-56.22
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	643.107	27 (32.9)	4.20	2.77-6.11
Erkek	643.788	55 (67.1)	8.54	6.43-11.12
<b>İlçe</b>				
Kepez	508.108	27 (32.9)	5.31	3.50-7.74
Muratpaşa	486.388	36 (43.9)	7.40	5.18-10.24
Konyaaltı	164.324	13 (15.9)	7.91	4.21-13.52
Aksu	69.627	2 (2.44)	2.87	0.348-10.37
Döşemealtı	58.449	4 (4.88)	6.84	1.86-17.52
<b>Toplam</b>	<b>1.286.895</b>	<b>82 (100)</b>	<b>6.37</b>	<b>5.06-7.91</b>

Toplam 2 yıllık süre prevalansı 100.000 de 6.37 (%95 GA 5.06 – 7.91) bulunmuştur.

İki yıllık ALS hastaları değerlendirildiğinde, 60-69 yaş arasındaki nüfusta süre prevalans hızı 100.000’de 27.44 ( % 95 GA 17.75-40.50) olarak en yüksektir.

2 yıllık süre prevalansı diğer yıllara benzer olarak erkeklerde 100.000’de 8.54 (%95 GA 6.43-11.12) ve kadınlarda 100.000’de 4.20 (%95 GA 2.77 – 6.11)’dir. .

#### 4.2.Çalışmaya Alınan Hastaların Sosyo-Demografik Özellikleri

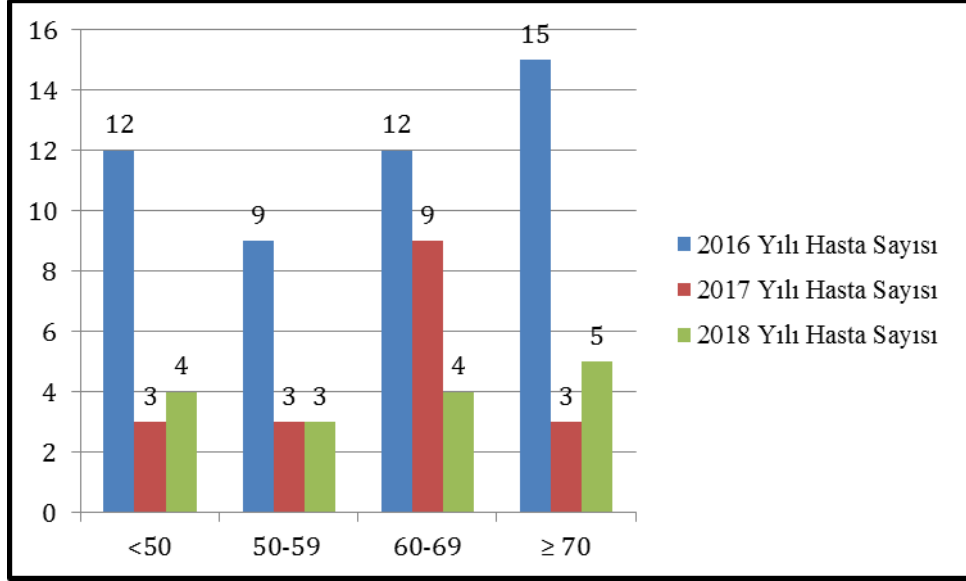
Çalışmaya 55 (% 67.9) erkek, 27 (% 32.1) kadın olmak üzere toplam 82 hasta alınmıştır. Bu hastaların 19’u (% 23.2) 50 yaşın altında, 15’i (%18.3) 50-59 yaş arasında, 25’i (%30.5) 60-69 yaş arasında ve 23’ü (% 28.04) 70 yaş ve üzerindedir. Hastaların yaşadıkları ilçelere göre dağılımı ise; 36’sı (%43.2) Muratpaşa’da, 13’ü (%16) Konyaaltı’nda, 27’si (%33.4) Kepez’de, 4’ü (%4.9) Döşemealtı’nda ve 2’si (%2.5) Aksu’dadır.

Tablo 4.5. Çalışmaya katılan ALS hastalarının sosyo-demografik özellikleri

Özellikler	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kadın	27	32.1
Erkek	55	67.9
Yaş		
<50 yaş	19	23.2
50-59 yaş	15	18.3
60-69 yaş	25	30.5
≥70 yaş	23	28.0
Yaşadıkları İlçe		
Muratpaşa	36	43,2
Konyaaltı	13	16,0
Kepez	27	33,4
Döşemealtı	4	4,9
Aksu	2	2,5
<b>Toplam</b>	<b>82</b>	<b>100</b>

Çalışmaya alınan hastaların en küçük yaşı 33.38, en büyük yaşı ise 84.17 olarak bulunmuştur. Buna göre yaş ortalamaları  $61.52 \pm 13.05$ ’dir. Grafik 4.2’de hastaların yaş gruplarına göre dağılımı izlenmektedir.



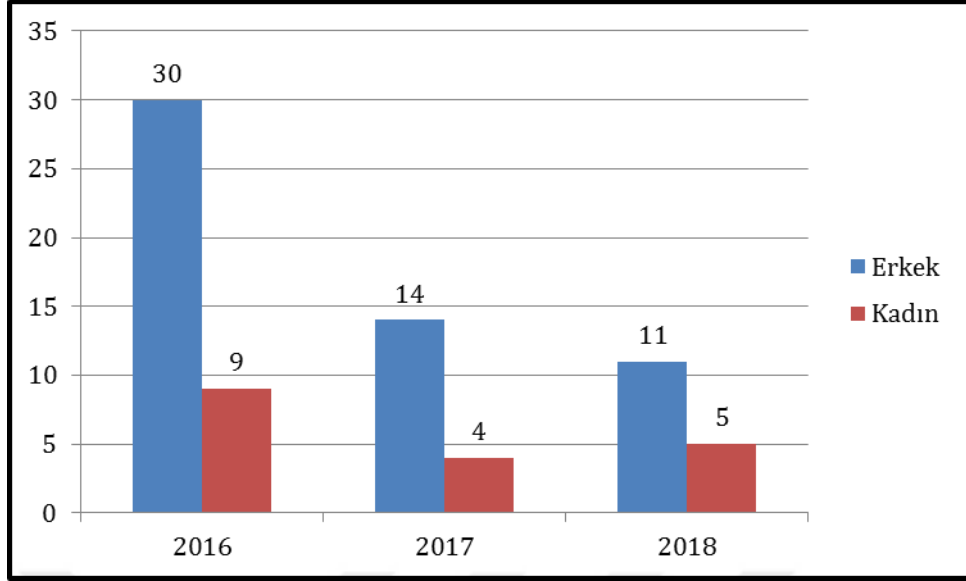


Grafik 4.2 Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Grafik 4.2 de hastaların yıllara ve yaş grubuna göre dağılımı verilmiştir. 2016 yılında toplam 48 hasta vardı ve bu hastaların 12' si 50 yaş altındayken, 9' u 50-59 yaş arasında, 12' si 60-69 yaş arasında ve 15'i ise 70 yaş ve üzerindekiydi.

2017 yılında toplam 18 hasta vardı ve bu hastaların 3' ü 50 yaş altındayken, 3' ü 50-59 yaş, 9' u 60-69 yaş arasında ve 3' ü ise 70 yaş ve üzerindekiydi.

2018 yılında toplam 16 hasta vardı ve bu hastaların 4' ü 50 yaş altındayken, 3' ü 50-59 yaş arasında, 4' ü 60-69 yaş arasında ve 5'i ise 70 yaş ve üzerindekiydi.



Grafik 4.3. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Grafik 4.3' te hastaların yıllara ve cinsiyete göre dağılımı verilmiştir. 2016 yılında kaydedilen hastaların 30'u erkek 9'u kadındı. 2017 yılında kaydedilen hastaların 14'ü erkek, 4'ü kadın ve 2018 yılında erkek hasta sayısı 11'iken, kadın hasta sayısı 5'dir. .

Tablo 4.6. Çalışmaya katılan ALS hastalarının doğum yeri özellikleri

Nüfus Sayıları	Sayı	Yüzde
1000'in altında köy	19	23.5
1000-5000 arasında kasaba	15	18.5
5000-20.000 arasında büyük kasaba	15	18.5
20.000-100.000 arasında şehir	10	12.3
100.000'in üzerinde Büyükşehir	23	27.2
<b>Toplam</b>	<b>82</b>	<b>100</b>

Tablo 4.6'da hastaların doğum yerlerine göre dağılımı yer almaktadır. Buna göre hastaların 23'ü (%27.2) büyükşehir özelliğinde olan illerde doğmuşken, 19'u (%23.5) köylerde doğmuştur.

### 4.3. Çalışmaya Alınan Hastalardaki ALS'ye Ait Özellikler

Çalışmaya katılan hastaların Revize El-Escorial kriterine göre dağılımı tablo 4.7'de verilmiştir. EL-Escorial kriterlerine göre; 62'i (%75.6) hasta kesin ALS olarak nitelendirilmişken, 9'u (%11) muhtemel, 9'u (%11) olası ve 2'si (%2.4) olası- laboratuvar destekli ALS tanısı almıştır.

Tablo 4.7. Revize El –Escorial kriterine göre ALS grupları

Revize El-Escorial kriteri	Sayı	Yüzde
Kesin	62	75.6
Muhtemel	9	11
Olası	9	11
Olası - Laboratuvar Destekli	2	2.4

Çalışmaya alınan erkek hastaların ortalama tanı yaşı  $59.7 \pm 12.3$ 'iken, kadın hastaların  $54.7 \pm 17.1$  bulunmuştur (Tablo 4.8). Hastaların tanı yaşları ortalamaları erkek ve kadınlarda farklılık göstermekle birlikte bu çalışmada bu farklılık anlamlı olarak bulunamamıştır.

Tablo 4.8. Kadın ve erkek hastaların ortalama tanı yaşı

Ortalama Tanı Yaşı Özellikleri	Ortalama (yıl)	SS
Erkek	59.7	12.3
Kadın	54.7	17.1
Tüm ALS Hastaları	58.2	14.1

ALS hastalarının ilk tutulum yerine göre dağılımı Tablo 4.9'da gösterilmiştir. 62 (%75.6) hastada ekstremitte tutulumu, 14 (%17) hastada bulber tutulum, 4 (%4.87) hastada boyun, 2 (%2.43) hastada torasik tutulum saptanmıştır. Hastaların hemem hemen hepsinde tanı ve kayıt sırasında respiratuvar tutulum mevcuttu ve 2 hastada yaygın tutulum vardı.

Tablo 4.9. ALS hastalarının ilk tutulum yerine göre dağılımı\*

Tutulum yeri	Sayı	Yüzde
Ekstremitte	62	75.6
Bulber	14	17.0
Boyun	4	4.87
Torasik	2	2.43
Toplam	82	100

\*Bu tabloda tutulum yeri ayrı ayrı belirtilmiştir.

Çalışmaya toplam 55 erkek, 27 kadın hasta katılmıştır. Dokuz (9) (%16.4) erkek hastada bulber, 46'ı (%83.6) erkek hastada spinal başlangıç varken, kadınların 5'inde (%18.5) bulber, 22'sinde (%81.5) spinal başlangıçlı tutulum vardı. Kadın ve erkek hastalar arasında tutulum yeri açısından fark saptanamamıştır. (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların cinsiyete göre tutulum yeri dağılımı\*

Cinsiyet	Tutulum Yeri				Toplam
	Bulber		Spinal		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Erkek	9	16.4	46	83.6	55
Kadın	5	18.5	22	81.5	27
Toplam	14	17.1	68	82.9	82

\*: Bu tabloda torasik ve boyun tutulumu spinal tutulum içerisinde değerlendirilmiştir.

Ki-kare: 0,059, p: 0,800

Hastalar, farklı sağlık kurumlarında ALS tanısı almıştır. Hastaların %65.8'inin tanısını nörolog koymuştur (Tablo 4.11), hastaların %34.1'inin tanısını ise; iç hastalıkları, fizik tedavi, kulak burun boğaz gibi diğer branş hekimleri koymuştur. Çalışmaya katılan hiçbir hastanın tanısını birinci basamak hekimleri koymamıştır. Ancak 9 hasta birinci basamaktan II ve III. basamağa sevk edilerek tanı almıştır.

Tablo 4.11. Tanıyı koyan hekim

Tanıyı koyan hekimin uzmanlık alanı	Sayı	Yüzde
Nörolog	54	65,8
Diğer branşlar	28	34,14
Toplam	82	100

Ex olan 12 hastanın, tanıdan sonra ortalama yaşama süresi  $45,96 \pm 44,90$  ay olarak saptanmıştır. Tüm hastalar için (82) semptomların başlangıcından tanı konulmasına dek geçen süre ise; ortalama  $19,15 \pm 27,27$  aydır. (Tablo 4.12). İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ölen hastaların ortalama tanı koyma süresi  $24,79 \pm 30,89$  ay iken, yaşayan hastaların ortalama tanı koyma süresi  $18,18 \pm 26,72$  ay olarak bulunmuştur.

Tablo 4.12. Semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre

Tanı konma özellikleri	Ortalama (ay)	SS
Semptom başladıktan sonra	19,15	27,27
Yaşayan hastalara tanı koyma	18,18	26,72
Ölen hastalara tanı koyma	24,79	30,89

Ölen hastaların 8' i spinal, 4'ü bulber başlangıçlı olup, 3' ü kadındı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Ölen hastalarda tutulum yeri

Tutulum yeri	Sayı	Yüzde
Spinal	8	66,7
Bulber	4	33,3
Toplam	12	100

Tanı aldıktan sonra Bulber tutulumlu hastaların ortalama yaşam süresi  $28,75 \pm 22,30$  iken spinal başlangıçlı olanların  $54,56 \pm 51,98$ ' dir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.14).

Ölen hastaların için tanıdan sonraki ortalama yaşam süreleri  $3.27 \pm 3.22$  yıl bulunmuştur.

Hastaların 5 inde aile öyküsü olduğu görülmüştür.

Tablo 4.14. Tutulum yerine göre tanı aldıktan sonra hastaların yaşam süresi

Tutulum yeri	Ortalama (ay)	SS
Spinal	54.56	51.98
Bulber	28.75	22.30

## 5.TARTIŞMA

ALS, kortikal piramidal motor nöronların, spinal kordun ön boynuz hücrelerinin ve beyin sapında yerleşen kranial motor nukleuslardaki motor nöronların kaybı ve kortikospinal ve kortikobulber yolların dejenerasyonu ile giden progresif, dejeneratif bir hastalıktır (30,122-125)

Hastaların çoğu sporadiktir olup %5-%10 kadarı herediterdir. Ailesel olgularda otozomal dominant,otozomal resesif ve X bağılı geçiş bildirilmiştir (30, 126,127).

Patofizyolojik olarak hastalığın tam sebebi henüz bilinmemektedir. Olası patolojik mekanizmalar arasında , oksidatif zedelenme, protein agregasyonu, aksonal taşıma defektleri, glutamat eksitotoksisi, glial hücre patolojisi, mitokondrial hastalıklar ve anormal superoksit dismutaz enzimi birikimi gibi patolojik süreçler bulunmaktadır (30, 126, 127).

ALS tanısı klinik olarak, öykü, nörolojik muayene ve izlem ile konulmaktadır. Elektrofizyolojik bulgular ile biyokimyasal ve radyolojik incelemeler ile başka ALS benzeri hastalıkları dışlayarak kesin tanıya ulaşılmaktadır. ALS benzeri diğer hastalıklar arasında servikal spondilitik miyelopati, multifokal motor nöropati, paraneoplastik süreçler ve Kennedy hastalığı gibi heredoilesel hastalıklar bulunmaktadır (30, 122, 128).

ALS tanısında El Escorial Dünya Nöroloji Federasyonu tarafından yapılmış tanı kriteri kullanılmaktadır (124, 129).

Çevresel faktörlerin ALS patogeneğinde rolü ile ilgili çok çalışma olmasına rağmen bu faktörlerin kesin risk faktörü olması konusunda bilimsel veri yetersizliği mevcuttur (130).

Bazı çalışmalarda sigaranın ALS nin risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür. (20, 22, 131).

İlave olarak erkeklerde ALS nin görülme sıklığının yüksek olması erkeklerin toksinlere ve diğer toksik maddelere maruz kalınan mesleklerde çalışması ve kadınlara kıyasla sigara içme sıklığının yüksek olması ile açıklanılmaya çalışılmaktadır (130).

MNH global ölümlerin yarısından fazlası ve olguların yarıya yakını Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya gibi yüksek gelirli bölgelerde

gözlenmektedir. MNH dan ölümler diğer dünya bölgelerinde daha azdır. Global olarak 1990-2016 yılına kadar yaşa standartize prevalansa göre tüm yaşlarda prevalans daha da artmıştır ve global prevalansın büyük kısmının artması yaşlı nüfusun artmasından dolayı olduğu düşünülmektedir. Yaşa standardize insidansta coğrafik farklılık yüksek sosyo ekonomik indeksi olan ülkelerde düşük ve orta sosyo ekonomik indeksi olan ülkelere kıyasla daha yüksektir. Bu bulguda gelişmiş ülkelerdeki kesin tanı konulabilmesi ve hastalık değerlendirme gücünün yükseklik ve güvenilirliğin etkili olduğu düşünülmektedir. Yani MNH yaşa standartize insidansın yüksek SDI bölgelerinde artması, tanı koymanın iyileşmesinden ve yaşa standartize prevalansın artmasıysa yaşam süresinin uzamasından dolayı olduğu düşünülmektedir.

Kısacası yüksek SDI ülkelerinde yaşa standartize insidansın coğrafik farklılığı düşük ve orta SDI ülkeleri ile kıyasla farklı olması kısmen daha kesin olgu bulma ve doğru tanı koyma özelliklerinden dolayı olması mümkündür.

ABD ve Batı Avrupanın sağlık sisteminin kalitesinin farklı olduğu bölgelerinde MNH nın prevalansında önemli derecede coğrafik farklılık görülmüştür. Oysaki,Asya Pacific bölgesinin yüksek SDI ülkelerinde MNH tanısının konulması düşük SDI ülkelere kıyasta daha mümkün olduğu halde ,insidans yüksek SDI ülkeleri olan Batı Avrupa ve Kuzey Amerikadan düşük bulunmuştur. Bu coğrafik heterojenite MNH nın insidans ve prevalansındaki farklılığın etnik ve soyun farklılığından kaynaklandığını ve bariz görünen SDI ile ilişkisinin gerçekçi olmadığını düşündürmektedir.

Gelişmiş tanı yöntemleri sonucu yüksek SDI ülkelerinde MNH nın yaşa standartize insidansı çalışma dönemi boyunca artmıştır. Yaşa standartize prevalans ise sağ kalımın artması nedeniyle artmıştır. Kısmen non –invaziv ventilasyon yaşam süresini artırdığından çok –disiplinli MNH merkezlerinin genel pratiğine dahil edilmesi sıklığı arttırmıştır. Ek olarak halkın MNH hakkında ve progresif güçsüzlüğün yaşlanma belirtisi olmadığı konusunda bilgilendirilmesinin artması da bir faktör olabilir.

MNH nın prevalansı kısmen 50 yaşdan sonra artmakta ve 85 yaşında pik yapıp erkeklerde hızlı düşüş yapmaktadır. Kadınlarda ise 70-85 yaş arası sıklık eğrisi düzleşmekte ve genellikle 85 yaştan sonra düşmektedir. 85 yaşından sonra



hızlı düşüş yaşlılarda daha kompleks klinik bulgular ve komorbidite başka hastalıklardan ölüm (kardiovasküler, demans) ile karışmakta ve yeterli değerlendirme yapılamamasına neden olmaktadır. Prevalansın düşmesi aynı zamanda yaşlı hastalarda bulber başlangıçlı tutulumun daha yüksek olup ve hastaların erken kaybedilmesi nedeniyle de olabilir.

Tüm yaş gruplarında MNH prevalansı erkeklerde kadınlara kıyasta daha yüksektir ve erkek kadın oranı 1990-2016 yılları arasında hiç değişmemiştir.

ALS insidansının yapılan Avrupa çalışmalarında zaman geçtikçe artmasına rağmen bu oran diğer Avrupa çalışmalarındakine benzer bulunmuştur. ALS nin önceki çalışmalarında rapor edilen cinsiyet oranı değişikliği kadınların çevresel faktörlere örneğin sigaraya maruz kalmasının artması ile ilişkilendirilmektedir.

Bizim çalışmamız prospektif kohort (izleme) tipte epidemiyolojik bir araştırma olup Antalya İlinin 5 merkez ilçesinde (Muratpaşa, Konyaaltı, Kepez, Döşemealtı, Aksu) Revize El-Escorial Kriterine göre ALS tanısı alan hastaları kapsamaktadır.

Çalışmaya 31.12.2016-31.12.2018 tarihleri arasında kayıt edilen hastalar alınmıştır. 2017 yılı insidans hızı 100.000 de 1.4 (% 95 GA 8.3 – 21.1), 2018 yılı insidans hızı 100.000 de 1.24 (%95 GA 7.1 – 20.2) bulunmuştur. 2006-2010 yılı Türkiye Trakya çalışmasında kaba insidans 100.000 de 1.9 (%95 GA 1.8-2. 2) olarak bulunmuştur. Trakya bölgesi, çalışmanın yapıldığı Antalya ya göre daha kuzeydeki bir yaşam alanıdır. Aradaki farkın bağıntısı konusunda bunun bir etken olup olmadığı kesin olarak söylenemez ise de Dünyada daha kuzey yerleşimli ülkelerdeki insidansın yüksekliği ile bağıntı ister istemez kurulmaktadır (18).

Ancak Türkiye ile aynı enlemde yerleşen İtalya'nın eski yerleşimli şehirlerinden olan Liguirada 2009-2010 yıllarında kaba insidans 3.22/100,000 (95% CI 2.66-3.90) bulunmuştur (132) .

Dolayısıyla enlem farkının insidans üzerindeki etkisi şüpheli olarak kalmaktadır ki Liguara bölgesi yaşlı nüfusun fazlalığı ile dikkati çekmekte ve dolayısıyla demografik özelliklerin insidans üzerindeki etkisi daha belirgin olduğunu desteklemektedir. Ancak Antalya bölgesinde ise yaşlı nüfus sıklığı Liguara daki kadar yüksek değildir.

2009 yılı nisan ve 2010 yılı mart aylarında Japonya’da yapılan çalışmada kaba insidans 100.000 de 2.2 (95% CI 2.1–2.3) bulunmuştur (133).

Antalya ilindeki insidansın diğer bölgeler göre daha düşük çıkmasının bir nedeni de tanıda daha sıkı ve katı davranılmış olması bir etken olabileceği kanısındayız.

2002-2006 yıllarında İranda yapılan çalışmada kaba insidans 0.42/100.000 kişi/yıl bulunmuştur (134). Güney doğu komşumuzdaki bu düşük oran da hasta kayıt ve izlem sistemi ve metodolojik farklılıklar ile açıklanabilir kanısındayız.

Almanyanın Swabia bölgesinde kaba insidans yıllık 100.000 kişiye 2.6 bulunmuştur (135).

Avrupada EURALS tarafından 1028 ALS olgusu toplanmıştır ve insidans 100.000 de 2.2 hesaplanmıştır (4).

Doğu Asyada insidans 100.000 de 0.89 , Güney Asyada 0.79 olmasına rağmen Afrikanın, Latin Amerikanın ve Asyanın büyük kısmında herhangi popülasyon bazlı çalışmalar yapılmamıştır. Avrupada ve Kuzey Amerikada ALS insidans hızı yıllık her 100.000 kişiye 1.5-2.7 arasında değişmektedir (6-9).

Global olarak yıllık tüm yaşlarda MNH nin insidansı 0.78 (%95 UI 0.71-0.86) hesaplanmıştır. Ancak buraya tüm Motor nöron hastalıkları (ALS, SMA, HSP, PLS, PMA, PBP) katılmıştır (17).

Coğrafik farklılık tartışma konusudur. ALS hastalığında Türkiye’de ve Dünyada yapılan epidemiyolojik çalışmalarda insidans hızının farklı olması kısmen C9orf72 geninin dağılımı ve çevresel risk faktörlerindeki değişime bağlı izlenimi vermektedir. ALS sıklığının hızlı bir şekilde Guam, Kii ve Batı Guinea dan yok olması çevresel faktörlerin ve hayat tarzının önemli olduğunun altını çizmektedir (4).

Bizim çalışmada diğer çalışmalarda olduğu gibi yaş arttıkça ALS insidansının arttığı ve özellikle erkeklerde kadınlara kıyasla insidans hızının yüksek olduğu bulunmuştur

70 yaş ve üzeri prevalansı hızı 100.000’de 24.43 (%95 GA, 13.7-40.3) iken, 50 yaş altı prevalans hızı 100.000’de 1.22 (%95 GA, 1.02 -3.45) olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda erkek kadın oranı 2.03 saptanmıştır. Erkek kadın oranı sporadik ALS için 1.3 den 1.5 e kadar değişmektedir ve 74 yaşında pik yapıp ondan sonra düşme eğilimi göstermektedir (6). Bizim çalışmada hastalar 60-69 yaş arasında pik yapıyordu ve ondan sonra düşme eğilimi gösteriyordu ki bu sonuçlar Antalya bölgesinde yaşlı nüfusun göreceli olarak az olmasından dolayı kaynaklanabilir. Trakya çalışmasında erkek kadın oranı 1.5 saptanmıştır. İtalyanın Liguria bölgesinde yapılan çalışmada erkek kadın oranı 1.34, Almanya'nın Swabia bölgesinde 1.1, tüm Avrupada 1.3, Japonyada 1.5, Amerikada 1.6 bulunmuştur. Bizim çalışmamızla diğer çalışmaları kıyasladığımızda Antalya ilinin erkek nüfusunun kadınlara göre daha fazla olmasının dolaylı bir sonucu olarak ALS erkek kadın oranı yüksek bulunmuş olabilir.

Bizim çalışmada 2 yıllık süre prevalansı 100.000 de 6.37 (%95 GA 5.06 – 7.91) bulunmuştur. Trakya çalışmasında kaba nokta prevalans 100.000' de 7.3 bulunmuştur. ABD' de Ocak 2015 tarihinden 31 Aralık 2015 tarihine kadar yapılan çalışmada hesaplanan prevalans 100.000' de 5.2 olmuştur. Bu çalışmada en düşük prevalans (100.000' de 0.5) 18-39 yaş, en yüksek prevalans (100.000' de 20.2) 70-79 yaş arasında olmuştur. 2014 yılında olduğu gibi 2015 yılında da prevalans erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (9).

Prevalans beyaz ırkta (100.000 de 5.4 olgu) siyah ırka kıyasla yüksek bulunmuştur. Japonya'da 2009 Nisan ayından 2010 Mart ayına kadar yapılan çalışmada prevalans hızı 100.000 de 9.9 olmuştur. Global olarak tüm dünyada tüm yaşlarda MNH prevalansı 4.5 bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda prevalans hızınının diğer ülkemiz çalışmasına göre düşük bulunmuştur ancak hastaları 3 ayda bir kontrol ettiğimiz (evlerinde ve hastanede) ve hastalarımızın ölümlerini daha kesin olarak kaydetme şansımız olduğu için böylesi bir farklılık ile karşılaştığımız kanısındayız.

Trakyada yapılan çalışmada ortalama başlama yaşı 56 bulunmuş ve bizim çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yeni yayınlanan meta analiz çalışmasında ortalama tanı yaşı Avrupada, Kuzey Amerikada ve Doğu Asyada 59-65 arasında değiştiğini göstermektedir. Aynı zamanda ortalama tanı yaşı İsrail, İran ve Libyada düşük bulunmuştur (136).

İtalyada Liguira çalışmasında erkekler için ortalama başlangıç yaşı 65 (33-81 arasında değişmektedir), kadınlar için 68 (48-85 yaş arasında değişmektedir) bulunmuştur.

Çalışmamızda erkeklerin %9 (%16.4)'ü bulber,%46 (%83.6)'sı spinal başlangıçlıydı. Kadınların ise %5 (%18.5)'i bulber, %22 (%81.5)'si spinal başlangıçlı tutulumu sahipti. Toplam 14 hasta bulber, 68 hasta spinal tutulumlu hasta mevcuttu. Bulber tutulum kadınlarda daha yaygındı ve bu sonuç yapılan diğer çalışmalar ile benzerdi (137,140,141).

Marin ve arkadaşları (136); bulber tutulumunu hastalarının 1/3'ünde rapor etmişlerdir. Kuzey Avrupa ile (% 45.4) karşılaştırıldığında bulber tutulumu Kuzey Amerika, Doğu Asya, İsrail ve İranda'ya göre % 15 azaldığını not etmiştir. Aynı zamanda bulber tutulumun kadınlarda yaygın olduğunu ve yaş arttıkça arttığını vurgulamıştır ve bu kadınların daha uzun yaşadıkları ile ilişkilendirilmiştir (140,141).

Çalışmamızda 82 hastanın semptomlar başlamasından tanı konulmasına dek geçen süre ortalama 19,15 (SS=27,27) aydı. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ölen hastalara ortalama tanı koyma süresi 24,79 (SS=30,89) ay iken yaşayan hastalara tanı koyma süresi 18,18 (SS=26,72) aydı. Trakya çalışmasında semptom başlamasından tanıya kadar geçen süre 12 (SS=11.2) aydı. Türkiye'nin Kuzeyinde yapılan çalışmada semptom başlamasından tanı konulmasına dek olan süre ortalama olarak 14.26 ay, erkeklerde 10.27 ay, kadınlarda 17.91 aydır. Tanıdaki gecikme kadınlarda önemli ölçüde uzun bulunmaktadır (p=0.001). Altı hastamız ALS tanısı almadan önce spinal disk herniasyonu ve tuzak nöropati nedeniyle opere olmuştur (16.2%). Bu altı hastanın 5' i kadın 1' i erkekti ve 3 kadın hasta KTS nedeniyle, 2 kadın hasta servikal ve lomber diskopati nedeniyle,1 erkek hasta ise lomber disk herniasyonu nedeniyle opere olmuştu. Semptom başlangıcından 12 ay içinde tanı alan hastaların yaşama süresi, 12 ay sonra tanı alanların yaşam süresinden kısaydı (p=0.02,erkek için p=0.01 kadın için, Mann-Whitney U-test). Bu sonuç ALS hastalığının ilk önce minör şikayetlerle başlayıp sonrasında daha büyük nörolojik şikayetler geliştirmesinden dolayıdır. Genellikle klinisyenler ALS hastalarını daha çok kadınlarda görülen ilk başta Karpal Tunel Sendromu, başka tuzak nöropatiler veya

diskopatilerle karıştırıyorlar ve ALS hastalığının tanısı gecikmiş oluyor izlenimi edindik.

Hastalar, farklı sağlık kurumlarında ALS tanısı almıştır. Hastaların %65.8'inin tanısını nörolog koymuştur. Hastaların %34.1'inin tanısını ise iç hastalıkları, fizik tedavi, kulak burun boğaz gibi diğer branşlar koyarken birinci basamakta tanı alan hiç hasta bulunmamaktadır. Ancak 9 hasta birinci basamaktan II ve III. basamağa sevk edilerek tanı almıştır. Bu sebepten dolayı hastalara tanı koyma gecikmiştir.

2000-2011 yıllarında Massachusetts Genel Hastanesinde ALS olguları taranmış ve 300 hasta çalışmaya katılmıştır. Şikayet başlamasından tanıya kadar geçen süre ortalama olarak 11.5 ay hesaplanmıştır. Altmış yaş üstü ( $p=0.001$ ) hastalar, ekstremitte başlangıcı olanlar ( $p=0.010$ ) ve sporadik olgularda ( $p=0.043$ ) tanı koyma süresi uzamıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tahminen hastaların yarısı (%52) alternatif tanı almış ve her hasta ALS tanısı onaylanana kadar ortalama olarak 3 farklı doktora görülmüştür. Tanı genelde ALS uzmanı veya (%85) genel nörolog (%12) tarafından koyulmuştur. FALS (Ailesel ALS) hastalarında SALS (Sporadik ALS) hastalarına kıyasla yanlış tanı koyma ( $p=0.002$ ) ve uzman doktora gitme ( $p=0.003$ ) çok az olmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Atmış yaş üstü olan hastalar genç hastalara kıyasla daha çok uzman doktora gitmektedir. ( $p=0.04$ )

ALS hastalığında tanı koymanın gecikmesi çok nedenli olabilir. Öncelikle ilk semptom başlamasından ilk doktor ziyaretine kadar uzun süre uzamaktadır (yaklaşık 4 ay). Bu gecikme hastalığın yavaş ve sinsi gidişatından ve hastaların tam fonksiyon kaybı olana kadar beklemesinden dolayı olabilir. İkinci olarak ALS başka hastalıkları taklit edebildiğinden hastaların yarısından çoğu alternatif tanılar almakta ve tanı onaylanana kadar zaman geçmektedir. Bizim çalışmamızda da hastalar tanı konulana dek en az 3 doktor tarafından görülmüşlerdir (142).

Bizim çalışmamıza katılan hastalar El-Escorial kriterine göre 62 (%75.6)' si kesin, 9 (%11)'u muhtemel, 9 (%11)' u olası, 2 (%2.4)' si olası laboratuvar destekli ALS tanısı almıştır. Trakya'da yapılan çalışmada El-Escorial kriterine göre 87 (%60) kesin, 36 (%24.8) olası ve olası laboratuvar destekli ve 22 (%15.2)'si muhtemel ALS tanısı almıştır. Liguirada yapılan çalışmada revize El

Escorial kriterine göre %27 kesin, olası %27.8, olası laboratuvar destekli %17.3 muhtemel ALS % 6.7 olgu tespit edilmiş ve % 21 hasta ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. El-Escorial kategorisi ve semptomların başlama yeri ile ilgili önemli korelasyon vardır. Bulber başlangıçlı ALS hastalarının (%53.5) ü kesin ALS tanısı almış ve yalnızca %14.3 üne muhtemel ALS tanısı konulmuştur. Bulber ALS tanısı alan hastaların semptomları ileri yaşta başlamıştır (ortalama 69.8, erkek 68, kadın 72.5) ve başlama yaşı 75 yaşın üstündedir.

Bizim çalışmamızda tanı aldıktan sonra Bulber tutulumlu hastaların yaşam süresi 28,75 (SS=22,30) ay iken spinal başlangıçlı olanların 54,56 (SS=51,98) aydır ( $p>0.05$ ). Ölen hastalar için tanıdan sonraki yaşam süreleri 3.27 (SS=3.22) yıl bulunmuştur. Liguira çalışmasında tanıdan sonra toplam yaşam süresi 30 ay, semptom başlanmasından sonra 45 ay olmuştur. Başlama yeri yaşam süresi ile önemli derecede ilişkilidir. Ortalama yaşam süresi bulber başlangıçlı hastalarda 19.5 ay, spinal başlangıçlı hastalarda 30.4 ay bulunmuştur.

Türkiye'nin Kuzeyinde yapılan çalışmada 25 hastanın (15 erkek 10 kadın) tanıdan sonra ortalama yaşam süresi 41.06 aydı, erkeklerde 36 ay, kadınlarda 48 ay olmuştur ( $p=0.039$ ). 2,3,4,6 yıllık sağ kalım süresi ise %95, %60, %13, %0.7 olarak hesaplanmıştır. Kadın hastalarda semptom başlangıcından tanıya kadar olan sürenin gecikmesi ve tanıdan sonra sağ kalım süresinin uzun olması ALS hastalığında kadın cinsiyetin pozitif prognostik faktör olduğunu düşündürmektedir. Önceki çalışmalarda hastalığın minör semptomlarla başlaması, daha yavaş ilerlemesi ve tanının gecikmesi hastalar için iyi prognoz olduğunu düşündürmektedir (122,143-146).

Kadın ve erkeklerde ALS nin farklı olması daha öncede bahsedildiği gibi ekzojen toksinlere farklı biyolojik cevap verilmesi ve kadın ve erkek sinir sisteminin farklı yapıya sahip olması sebebinden kaynaklanabilir (147). Kadın ve erkeklerde ALS nin klinik gidişatındaki farklılıklar zedelenmenin başlangıcındaki farklılıklarla ilgili de olabilir. Aynı zamanda estrogenin koruyucu androjenlerin zedeleyici rolünden de bahsedilmiştir ki kadınlarda geç başlangıç ve hastalık oranının 80 li yaşlarda erkeklere yaklaşması estrogenin koruyucu etkisinin bu yaşta yok olması ile ilişkili olabilir (122, 148).

Sonuç olarak bu çalışmada ALS'nin 2 yıllık süre prevalansı yüz binde 6.37 (%95 GA 5.06 – 7.91) olarak hesaplanmış ve yıllık insidansı ise; 2017 yılı için yüz binde 1.4 (% 95 GA 8.3 – 21.1), 2018 yılı için yüz binde 1.24 (%95 GA 7.1 – 20.2) olarak saptanmıştır.



## 6.SONUÇ

Hastane kayıtlarına dayanan ancak nüfus temelli ve tekrarlanan ev ziyaretleri ile desteklenen bu çalışmada ALSnin 2017 yılı insidans hızı 100.000 de 1.4 (% 95 GA 8.3 – 21.1), 2018 yılı insidans hızı 100.000 de 1.24 (%95 GA 7.1 – 20.2) bulunmuştur. İki yıllık süre prevalansı 100.000 de 6.37 (%95 GA 5.06 – 7.91) olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular Antalya ilindeki ALS insidans ve prevalansının Dünyadaki dağılım sınırları içinde olduğunu göstermiştir. Hastalar erkek ağırlıklı bir dağılım göstermekte ve yaş ile prevalansı tüm dünyada olduğu gibi artmaktadır.





## 7.ÖZET

**Antalya İl Merkezinde ALS insidans ve prevalans çalışması, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Antalya, 2019**

**Giriş:** Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)'nin epidemiyolojik özellikleri, son 30 yılda klinik ALS kavrayışındaki değişiklikler ve motor nöron hastalıklarının yeni sınıflandırma sistemindeki son öneriler nedeniyle hızlı bir gelişim göstermiştir. Klinikte bu değişikliklerin çoğu öncelikle Avrupa'da son 20 yılda yapılan nüfus bazlı ALS çalışmaları sonucunda belirlenmiştir. Tüm bilgiler, ALS riskinin farklı ülke ve etnik gruplarda farklı olduğunu kanıtlamaktadır. EURALS (Avrupa Kayıt Konsorsiyumu) tarafından tüm Avrupada 24 milyon insanı kapsayan genel popülasyona göre yıllık 100.000 kişide hesaplanan insidans 2.2 bulunmuştur (ALS olgu sayısı 1028). Bunun yanısıra başka popülasyon bazlı çalışmalarda, örneğin Doğu Asya'da yıllık 100.000 kişide 0.89 ve Güney Asyada yıllık 100.000 kişide 0.79 olmak üzere daha düşük insidans hızlarıyla karşılaşmaktayız. Afrikanın, Latin Amerikanın ve Asyanın büyük kısmında her hangi bir popülasyon bazlı çalışma yapılmamıştır.

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı Türkiye'nin nüfus açısından büyük illerinden olan Antalya'da 2 yıllık zaman süresinde (31.12.2016-31.12.2018) ALS' nin insidansı ve prevalansını hesaplanmaktadır.

**Yöntem:** Çalışmaya Antalya'nın 5 merkez (Muratpaşa, Konyaaltı, Kepez, Döşemealtı, Aksu) ilçesinde yaşayan hastalar alındı. Yaklaşık 10 yıldır Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöromusküler Hastalıklar Polikliniğinde takip edilen hastaların yanı sıra, araştırma bölgesindeki tüm hastane ve nöroloji merkezlerinden, doktor kayıtlarına dayanacak şekilde olgular toplandı. Kayıtlı her hasta belirtilen adreste en az bir kez, çoğunda ise iki kez ziyaret edildi ve yeniden tanı kriterlerine göre değerlendirildi. Tanı değişikliği olan olgular çalışma dışına çıkarıldı. Şüpheli olgulara ikinci kez ziyaret yapıldı. Tanısı El Escorial Kriterlerine göre konulan her hasta için demografik ve klinik bilgiler toplandı.

**Bulgular:** Toplam olarak 82 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan 55' i (67.9%) erkek, 27' si (32.1%) kadındı. Erkek kadın oranı 2.03 olarak bulundu. Ortalama

tanı yaşı  $61.5 \pm 13.5$  idi. Revize El Escorial Kriterine göre hastaların %75,6' sını kesin ALS, %11,0' ını olası ALS, %11,0' ını muhtemel ALS ve % 2,4' ü olası laboratuvar destekli ALS idi. 14 olgu bulber (%17,1), 68 olgu (%82,9) spinal başlangıçlıydı. Tanıya kadar geçen zaman süresi  $19.2 \pm 27.3$  aydı. Çalışmanın sonunda hastaların 70' i yaşıyordu. 2017 yılı için 100.000 kişiye göre hesaplanmış insidans hızı 1.4, 2018 yılı için 1.24 bulunmuştur. İki yıllık süre prevalansı 6.37 olarak hesaplanmıştır.

**Sonuç:** Bu çalışma Türkiye' de Antalya İli' nde ALS' nin klinik ve epidemiyolojik özelliklerini inceleyen ilk çalışmadır. Antalya bölgesinde ALS insidansı ve prevalansı Avrupa ülkeleri ile kıyaslanabilir. Erkek kadın oranının daha yüksek olması dikkati çekmektedir. Prevalans Trakya bölgesindeki çalışmaya göre düşük bulunmuştur. Antalya' daki insidansın Avrupa' daki sıklık ile Asya' daki sıklık arasında bir değerde olması ise hastalığın coğrafi geçiş bölgesi özelliğini desteklemektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Epidemiyoloji, Amyotrofik Lateral Skleroz, Popülasyon Bazlı Çalışma, İnsidans, Motor Nöron Hastalığı

## 8. ABSTRACT

### INCIDENCE AND PREVALENCE OF ALS IN ANTALYA, TURKEY, in 2017-2018

**Introduction:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) epidemiology has rapidly developed in the last 30 years alongside with the changes in concepts in the field of clinical ALS as well as due to the recent proposals of a new classification system for motor neuron diseases. Many of these changes in the clinical scenario have evolved through the results of ALS population-based studies conducted in the last 20 years primarily in Europe. All the evidences converge to show that ALS risk is different across continents and ethnicities. In a European registry consortium named EURALS, ALS incident cases were drawn from a source population comprising almost 24 million people across Europe (ALS cases: 1028) and the estimated incidence was 2.2 per 100,000 person-years (py) for the general population. In contrast, other population-based studies have measured the lowest incidence in East Asia to be 0.89 per 100,000 py and in South Asia to be 0.79 per 100,000 py. A large part of Africa, Latin America and Asia do not have any population-based studies.

**Purpose:** The aim of our study was to investigate the incidence and prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Antalya, Turkey in a three-year time period (01.01.2016 - 31.12.2018).

**Methods:** Study population included residents of five provinces (Muratpaşa, Kepez, Döşemealtı, Aksu, Konyaaltı) in the Antalya region. Cases were ascertained from all of the neurologic centers and hospitals of five provinces. Demographic and clinical information was collected for each patient. Newly diagnosed ALS patients who are fulfilling the El Escorial revised diagnostic criteria were enrolled into the study.

**Findings:** We identified a total of 82 patients (55 (67.9%) males, 27(32.1%) females), with a male/female ratio of 2.03. The mean age at diagnosis was  $61.52 \pm 13.53$ . According to El Escorial criteria, 75.6% of the cases were

definite ALS, 11.0% were probable, 11.0% were possible, and 2.4% were probable laboratory supported ALS. 14 cases were bulbar (17.1%), 68 cases (82.9%) were spinal onset. Mean time delay from onset to diagnosis was  $19.15 \pm 27.27$  months. There were 70 living ALS patients at the end of the study. In 2017 the incidence rate of ALS was 1.4 per 100,000 population/year, in 2018 the incidence rate was 1.24 per 100,000 population/year. Two yearly prevalence was calculated as 6.37 per 100,000 population.

**Conclusion:** This is the first study to provide fundamental data about demographic and clinical characteristics of ALS in Antalya region in Turkey. Incidence and prevalence of ALS in Antalya region in Turkey appear to be comparable with European countries in the EURALS registry.

**Key words:** Epidemiology, amyotrophic lateral sclerosis, population based study, incidence, motor neuron diseases

## 9. KAYNAKLAR

1. Rowland LP. How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. *Arch Neurol* 2001;58(3):512.
2. Gordon PH. Amyotrophic lateral sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging Dis* 2013;4(5):295-310.
3. Abe K, Itoyama Y, Sobue G, Tsuji S, Aoki M, Doyu M, Hamada C, Kondo K, Yoneoka T, Akimoto M, Yoshino H, Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Edaravone ALS Study Group Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15(7-8):610.
4. Logroscino G, Piccininni M: Amyotrophic Lateral Sclerosis Descriptive Epidemiology: The Origin of Geographic Difference. *Neuroepidemiology* 2019;52:93-103.
5. Clinical epidemiology of ALS in Liguria, Italy Article in *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, October 2012.
6. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *Journal of the neurological sciences* 2001; 191(1-2): 3-9.
7. Logroscino, G, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2010; 8(4): 385-390.
8. Jordan H, Rechtman L, Wagner L, Kaye WE Amyotrophic lateral sclerosis surveillance in Baltimore and Philadelphia. *Muscle Nerve* 2015 Jun;51(6):815-21.
9. Mehta P, Kaye W, Raymond J, Wu R, Larson T, Punjani R, ... & Horton K. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis—United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2018; 67(7): 216.
10. Roberts AL, Johnson NJ, Chen JT, Cudkowicz ME, Weisskopf MG. Race/ ethnicity, socioeconomic status, and ALS mortality in the United States. *Neurology* 2016; 87(22): 2300-2308.
11. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology* 2007; 68(13): 1002-1007.
12. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, White LA. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013; 41(2): 118-130.
13. Chancellor AM, Warlow CP. Adult onset motor neuron disease: worldwide mortality, incidence and distribution since 1950. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1992; 55(12): 1106-1115.

14. Noonan CW, White MC, Thurman D, Wong LY. Temporal and geographic variation in United States motor neuron disease mortality, 1969–1998. *Neurology* 2005; 64(7): 1215-1221.
15. Murphy M, Quinn S, Young J, Parkin P, Taylor B. Increasing incidence of ALS in Canterbury, New Zealand: a 22-year study. *Neurology* 2008; 71(23): 1889-1895.
16. Chiò A, Magnani C, Schiffer D. Gompertzian analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in Italy, 1957–1987; application to birth cohorts. *Neuroepidemiology* 1995; 14(6): 269-277.
17. Logroscino G, et al. Global, regional, and national burden of motor neuron diseases 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 2018, 17.12: 1083-1097.
18. Turgut N, Saracoglu VG, Kat S, Balci K, Güldiken B, Birgili O, Kabayel L. An epidemiologic investigation of amyotrophic lateral sclerosis in Thrace, Turkey, 2006–2010. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2018; 1-7.
19. Aksoy D, Cevik B, Solmaz V, Kurt SG. Clinical, demographic and prognostic features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis in Northern Turkey. *International Journal of Neuroscience* 2014; 124(1): 68-73.
20. Armon C. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology* 2009; 73(20): 1693-1698.
21. Gallo V, Bueno-De-Mesquita HB, Vermeulen R, Andersen PM, Kyrozis A, Linseisen J, ... & Peeters PH. Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Annals of neurology* 2009; 65(4): 378-385.
22. Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Wokke JHJ, Huisman MHB, ... & Van den Berg LH. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. *Neurology* 2007; 69(15): 1508-1514.
23. Armon C, Kurland LT, Daube JR, O'Brien PC. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1991; 41(7): 1077-1077.
24. Felmus MT, Patten BM, Swanke L. Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1976; 26(2): 167-167.
25. Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, Wang Y, Van Belle G. Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity: a population-based case-control study. *Archives of neurology* 1998; 55(2): 201-206.
26. Scarmeas N, Shih T, Stern Y, Ottman R, Rowland LP. Premorbid weight, body mass, and varsity athletics in ALS. *Neurology* 2002; 59(5): 773-775.
27. Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005; 128(3): 472-476.

28. Veldink JH, Kalmijn SMDP, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JHJ, Van den Berg LH. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology* 2005; 64(2): 241-245.
29. Perl DP, Gajdusek DC, Garruto RM, Yanagihara RT, Gibbs CJ. Intranuclear aluminum accumulation in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinsonism-dementia of Guam. *Science* 1982; 217(4564): 1053-1055.
30. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2001; 344(22): 1688-1700.
31. Mitchell JD. Heavy metals and trace elements in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologic clinics* 1987; 5(1): 43-60.
32. Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Hu H, Sandler DP. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2002; 311-319.
33. Gresham LS, Molgaard CA, Golbeck AL, Smith R. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational heavy metal exposure: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1986; 5(1): 29-38.
34. Haley RW. Excess incidence of ALS in young Gulf War veterans. *Neurology* 2003; 61(6): 750-756.
35. Horner RD, Kamins KG, Feussner JR, Grambow SC, Hoff-Lindquist J, Harati Y, ... & Howard D. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology* 2003; 61(6): 742-749.
36. Weisskopf MG, O'reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkovicz M, Ascherio A. Prospective study of military service and mortality from ALS. *Neurology* 2005; 64(1): 32-37.
37. Gallo V, Wark PA, Jenab M, Pearce N, Brayne C, Vermeulen R, ... & Vahdaninia M.. Prediagnostic body fat and risk of death from amyotrophic lateral sclerosis: the EPIC cohort. *Neurology* 2013; 80(9): 829-838.
38. Fondell E, Fitzgerald KC, Falcone GJ, O'reilly EJ, Ascherio A.. Early-onset alopecia and amyotrophic lateral sclerosis: a cohort study. *American journal of epidemiology* 2013; 178(7): 1146-1149.
39. Seals RM, Hansen J, Gredal O, Weisskopf MG. Physical trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study using Danish national registries. *American journal of epidemiology* 2016; 183(4): 294-301.
40. Eaglehouse YL, Talbott EO, Chang Y, Kuller LH. Participation in physical activity and risk for amyotrophic lateral sclerosis mortality among postmenopausal women. *JAMA neurology* 2016; 73(3): 329-336.
41. Su FC, Goutman SA, Chernyak S, Mukherjee B, Callaghan BC, Batterman S, Feldman EL. Association of environmental toxins with amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA neurology* 2016; 73(7): 803-811.
42. Tseng CC, Chang SJ, Tsai WC, Ou TT, Wu CC, Sung WY, ... & Yen JH. Increased incidence of amyotrophic lateral sclerosis in polymyositis: a

- nationwide cohort study. *Arthritis care & research* 2017; 69(8): 1231-1237.
43. Visser AE, Rooney JP, D'ovidio F, Westeneng HJ, Vermeulen RC, Beghi E, ... & Van Den Berg LH. Multicentre, cross-cultural, population-based, case-control study of physical activity as risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(8): 797-803.
  44. Beard JD, et al. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's disease among different occupation groups—United States, 1985–2011. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 2017, 66.27: 718.
  45. Rose MR. Gulf War service is an uncertain trigger for ALS. *Neurology* 2003; 61(6).
  46. Beeldman E, Raaphorst J, Twennaar MK, de Visser M, Schmand BA, de Haan RJ. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(6): 611-619.
  47. Woolley SC, Strong MJ. Frontotemporal dysfunction and dementia in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologic clinics* 2015; 33(4): 787-805.
  48. Olney RK, Murphy J, Forsheo DBSN, Garwood E, Miller BL, Langmore S, ... & Lomen-Hoerth C. The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology* 2005; 65(11): 1774-1777.
  49. Geser F, Martinez-Lage M, Robinson J, Uryu K, Neumann M, Brandmeir NJ, ... & Clark CM. Clinical and pathological continuum of multisystem TDP-43 proteinopathies. *Archives of neurology* 2009; 66(2): 180-189.
  50. Hammad M, Silva A, Glass J, Sladky JT, Benatar, M. Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology* 2007; 69(24): 2236-2242.
  51. Feller TG, Jones RE, Netsky MG. Amyotrophic lateral sclerosis and sensory changes. *Virginia medical monthly* 1966; 93(6): 328.
  52. Isaacs JD, Dean AF, Shaw CE, Al-Chalabi A, Mills KR, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis with sensory neuropathy: part of a multisystem disorder?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2007; 78(7): 750-753.
  53. Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, De Carvalho M, Johnsen B, Fawcett PRW, Labarre-Vila A, ... & Schofield IS. Generalised sensory system abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis: a European multicentre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2007; 78(7): 746-749.
  54. Amoiridis G, Tsimoulis D, Ameridou I. Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology* 2008; 71(10): 779-779.
  55. Ravits J, Paul P, Jorg C. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology*. 2007;68(19):1571.



56. Ravits J, Laurie P, Fan Y, Moore DH. Implications of ALS focality: rostral–caudal distribution of lower motor neuron loss postmortem. *Neurology* 2007; 68(19): 1576-1582.
57. Haeusler AR, Donnelly CJ, Periz G, Simko EA, Shaw PG, Kim MS, ... & Rothstein JD. C9orf72 nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease. *Nature* 2014; 507(7491): 195.
58. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, ... & Rahmani Z. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362(6415): 59.
59. Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Current neurology and neuroscience reports* 2006; 6(1): 37-46.
60. Chiò A, Traynor BJ, Lombardo F, Fimognari M, Calvo A, Ghiglione P, ... & Restagno G. Prevalence of SOD1 mutations in the Italian ALS population. *Neurology* 2008; 70(7): 533-537.
61. Gurney ME. Transgenic-mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1994; 331(25): 1721-1722.
62. Reaume AG, Elliott JL, Hoffman EK, Kowall NW, Ferrante RJ, Siwek DR, ... & Scott R. Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. *Nature genetics* 1996; 13(1): 43.
63. Harraz MM, Marden JJ, Zhou W, Zhang Y, Williams A, Sharov VS, ... & Engelhardt JF. SOD1 mutations disrupt redox-sensitive Rac regulation of NADPH oxidase in a familial ALS model. *The Journal of clinical investigation* 2008; 118(2): 659-670.
64. Boillée S, Cleveland DW. Revisiting oxidative damage in ALS: microglia, Nox, and mutant SOD1. *The Journal Of Clinical Investigation* 2008; 118(2): 474-478.
65. Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, Rouleau GA. Oxidized/misfolded superoxide dismutase-1: the cause of all amyotrophic lateral sclerosis?. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2007; 62(6): 553-559.
66. Rothstein JD, Tsai G, Kuncel RW, Clawson L, Cornblath DR, Drachman DB, ... & Coyle JT. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology* 1990; 28(1): 18-25.
67. Shaw PJ, Forrest V, Ince PG, Richardson JP, Wastell HJ. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration* 1995; 4(2): 209-216.
68. Lin CLG, Bristol LA, Jin L, Dykes-Hoberg M, Crawford T, Clawson L, & Rothstein JD. Aberrant RNA processing in a neurodegenerative disease: the cause for absent EAAT2, a glutamate transporter, in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron* 1998; 20(3): 589-602.

69. Rothstein JD, Van Kammen M, Levey AI, Martin LJ, Kuncl R. Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology* 1995; 38(1): 73-84.
70. Dunlop J, McIlvain HB, She Y, Howland DS. Impaired spinal cord glutamate transport capacity and reduced sensitivity to riluzole in a transgenic superoxide dismutase mutant rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neuroscience* 2003; 23(5): 1688-1696.
71. Morrison BM, Morrison JH, Gordon JW. Superoxide dismutase and neurofilament transgenic models of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Experimental Zoology* 1998; 282(1-2): 32-47
72. Lin H, Schlaepfer WW. Role of neurofilament aggregation in motor neuron disease. *Annals of neurology* 2006; 60(4): 399-406.
73. Collard JF, Côté F, Julien JP. Defective axonal transport in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1995; 375(6526): 61.
74. Figlewicz DA, Krizus A, Martinoli MG, Meininger V, Dib M, Rouleau GA, Julien JP. Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Human molecular genetics* 1994; 3(10): 1757-1761.
75. Al-Chalabi A, Andersen PM, Nilsson P, Chioza B, Andersson JL, Russ C, ... & Nigel Leigh P. Deletions of the heavy neurofilament subunit tail in amyotrophic lateral sclerosis. *Human molecular genetics* 1999; 8(2): 157-164.
76. Wong NK, He BP, Strong MJ. Characterization of neuronal intermediate filament protein expression in cervical spinal motor neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2000; 59(11): 972-982.
77. Côté F, Collard JF, Julien JP. Progressive neuronopathy in transgenic mice expressing the human neurofilament heavy gene: a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell* 1993; 73(1): 35-46.
78. Sterneck E, Kaplan DR, Johnson PF. Interleukin-6 induces expression of peripherin and cooperates with Trk receptor signaling to promote neuronal differentiation in PC12 cells. *Journal of neurochemistry* 1996; 67(4): 1365-1374.
79. Kong J, Xu Z. Massive mitochondrial degeneration in motor neurons triggers the onset of amyotrophic lateral sclerosis in mice expressing a mutant SOD1. *Journal of Neuroscience* 1998; 18(9): 3241-3250.
80. Liu J, Lillo C, Jonsson PA, Velde CV, Ward CM, Miller TM, ... & Brännström T. Toxicity of familial ALS-linked SOD1 mutants from selective recruitment to spinal mitochondria. *Neuron* 2004; 43(1): 5-17.
81. Cassarino DS, Bennett Jr JP. An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutations and oxidative

- pathology, protective nuclear responses, and cell death in neurodegeneration. *Brain Research Reviews* 1999; 29(1): 1-25.
82. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2005; 58(4): 495-505.
  83. Swanson NR, Fox SA, Mastaglia FL. Search for persistent infection with poliovirus or other enteroviruses in amyotrophic lateral sclerosis-motor neurone disease. *Neuromuscular Disorders* 1995; 5(6): 457-465.
  84. Nix WA, Berger MM, Oberste MS, Brooks BR, McKenna-Yasek DM, Brown RH, ... & Pallansch MA. Failure to detect enterovirus in the spinal cord of ALS patients using a sensitive RT-PCR method. *Neurology* 2004; 62(8): 1372-1377.
  85. Jubelt B, Lipton HL. ALS: persistent scientists do not find persisting enteroviruses. *Neurology* 2004; 62(8):1250.
  86. Steele AJ, Al-Chalabi A, Ferrante K, Cudkowicz ME, Brown RH, Garson JA. Detection of serum reverse transcriptase activity in patients with ALS and unaffected blood relatives. *Neurology* 2005; 64(3): 454-458.
  87. McCormick AL, et al. Quantification of reverse transcriptase in ALS and elimination of a novel retroviral candidate. *Neurology* 2008; 70(4): 278-283.
  88. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Journal of the neurological sciences* 1998; 153(2): 182-191.
  89. Moulignier A, Moulonguet A, Pialoux G, Rozenbaum W. Reversible ALS-like disorder in HIV infection. *Neurology* 2001; 57(6): 995-1001.
  90. Spooren WP, Hengerer B. DNA laddering and caspase 3-like activity in the spinal cord of a mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)* 2000; 46(1): 63-69.
  91. Martin LJ. Neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis is apoptosis: possible contribution of a programmed cell death mechanism. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 1999; 58(5): 459-471.
  92. He BP, Strong MJ. Motor neuronal death in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is not apoptotic. A comparative study of ALS and chronic aluminium chloride neurotoxicity in New Zealand white rabbits. *Neuropathology and applied Neurobiology* 2000; 26(2): 150-160.
  93. Reyes NA, et al. Blocking the mitochondrial apoptotic pathway preserves motor neuron viability and function in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *The Journal of clinical investigation* 2010; 120(10): 3673-3679.
  94. Bradley WG. A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS. *Neurology* 1999; 52(7): 1427-1433.

95. Miller RG, et al. A placebo-controlled trial of recombinant human ciliary neurotrophic (rhCNTF) factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of neurology* 1996; 39(2): 256-260.
96. Lai EC, Felice KJ, Festoff BW, Gawel MJ, Gelinas DF, Kratz R, ... & Rudnicki SA. Effect of recombinant human insulin-like growth factor-I on progression of ALS: a placebo-controlled study. *Neurology* 1997; 49(6): 1621-1630.
97. Borasio GD, Robberecht W, Leigh PN, Emile J, Guilloff RJ, Jerusalem F, ... & Dobbins T. A placebo-controlled trial of insulin-like growth factor-I in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1998; 51(2): 583-586.
98. Lambrechts D, et al. VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death. *Nature genetics* 2003; 34(4): 383.
99. Terry PD, Kamel F, Umbach DM, Lehman TA, Hu H, Sandler DP, Taylor JA. VEGF promoter haplotype and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Journal of Neurogenetics* 2004;18(2):429.
100. Azzouz M, Ralph GS, Storkebaum E, Walmsley LE, Mitrophanous KA, Kingsman SM, ... & Mazarakis ND. VEGF delivery with retrogradely transported lentivector prolongs survival in a mouse ALS model. *Nature* 2004; 429(6990): 413.
101. Storkebaum E, et al. Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. *Nature neuroscience* 2005; 8(1): 85.
102. Menon P, Geevasinga N, Yiannikas C, Howells J, Kiernan MC, Vucic S. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *The Lancet Neurology* 2015; 14(5): 478-484.
103. Jackson CE, Amato AA, Bryan WW, Wolfe GI, Sakhaee K, Barohn RJ. Primary hyperparathyroidism and ALS: is there a relation?. *Neurology* 1998; 50(6): 1795-1799.
104. Chan S, Shungu DC, Douglas-Akinwande A, Lange DJ, Rowland LP. Motor neuron diseases: comparison of single-voxel proton MR spectroscopy of the motor cortex with MR imaging of the brain. *Radiology* 1999; 212(3): 763-769.
105. Oba H, Araki T, Ohtomo K, Monzawa S, Uchiyama G, Koizumi K, Nogata Y, Kachi K, Shiozawa Z, Kobayashi M. Amyotrophic lateral sclerosis: T2 shortening in motor cortex at MR imaging. *Radiology* 1993; 189(3): 843-846.
106. Turner MR, Grosskreutz J, Kassubek J, Abrahams S, Agosta F, Benatar M, Filippi M, Goldstein LH, et al. Towards a neuroimaging biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology* 2011; 10(5): 400-403.
107. Wang S, Melhem ER, Poptani H, Woo JH. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotherapeutics* 2011; 8(1):63.

108. Verma G, Woo JH, Chawla S, Wang S, Sheriff S, Elman LB, McCluskey LF, Grossman M, Melhem ER, Maudsley AA, Poptani H. Whole-brain analysis of amyotrophic lateral sclerosis by using echo-planar spectroscopic imaging. *Radiology*. 2013 Jun ;267(3):851-7.
109. Hornberger M, Kiernan MC. Emergence of an imaging biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: is the end point near? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jun; 87(6):569.
110. Govind V, Sharma KR, Maudsley AA, Arheart KL, Saigal G, Sheriff S. Comprehensive evaluation of corticospinal tract metabolites in amyotrophic lateral sclerosis using whole-brain 1H MR spectroscopy. *PLoS One*. 2012; 7(4):e35607.
111. Rowland LP. Progressive muscular atrophy and other lower motor neuron syndromes of adults. *Muscle Nerve*. 2010;41(2):161.
112. Hirayama K, Tsubaki T, Toyokura Y, Okinaka S. Juvenile muscular atrophy of unilateral upper extremity. *Neurology* 1963;13:373.
113. Hirayama K. Juvenile non-progressive muscular atrophy localized in the hand and forearm--observations in 38 cases. *Rinsho Shinkeigaku* 1972;12(7):313.
114. Hosokawa T, Fujieda M, Wakiguchi H, Oosaki Y. Pediatric Hirayama disease. *Pediatr Neurol* 2010;43(2):151.
115. Hirayama K, Tomonaga M, Kitano K, Yamada T, Kojima S, Arai K. Focal cervical poliopathy causing juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: a pathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(3):285.
116. Mitsikostas DD, Karandreas N, Coutsopetras P, Piperos P, Lygidakis C, Papageorgiou C. Fasciculation potentials in healthy people. *Muscle Nerve* 1998;21(4):533.
117. de Carvalho M, Swash M. Fasciculation potentials: a study of amyotrophic lateral sclerosis and other neurogenic disorders. *Muscle Nerve* 1998;21(3):336.
118. Blexrud MD, Windebank AJ, Daube JR. Long-term follow-up of 121 patients with benign fasciculations. *Ann Neurol* 1993;34(4):622.
119. Di Muzio A, Delli Pizzi C, Lugaresi A, Ragno M, Uncini A. Benign monomelic amyotrophy of lower limb: a rare entity with a characteristic muscular CT. *J Neurol Sci* 1994;126(2):153.
120. Gourie-Devi M, Nalini A. Long-term follow-up of 44 patients with brachial monomelic amyotrophy. *Acta Neurol Scand* 2003;107(3):215.
121. Verma A, Bradley WG. Atypical motor neuron disease and related motor syndromes. *Semin Neurol* 2001;21(2):177.
122. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:3.

123. Borasio GD, Miller RG. Clinical characteristics and management of ALS. *Semin Neurol* 2001;21(2):155–66.
124. Shook SJ, Pioro EP. Racing against the clock: recognizing, differentiating, diagnosing, and referring the amyotrophic lateral sclerosis patient. *Ann Neurol* 2009;65(Suppl 1):10–6.
125. Venizelos AP, Brown HG, Fisher MA. Rapidly fatal neuropathies and an ALS clinical presentation. *Acta Neurol*
126. Federici T, Boulis NM. Gene-based treatment of motor neuron diseases. *Muscle Nerve* 2006;33(3):302–23.
127. Venkova-Hristova K, Christov A, Kamaluddin Z. Progress in therapy development for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Res Int* 2012;2012:187234.
128. Bedlack RS. Amyotrophic lateral sclerosis: current practice and future treatments. *Curr Opin Neurol* 2010;23(5):524–9.
129. Brooks BR, Miller RG, Swash M, El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293–9.
130. Das K, Nag C, Ghosh M. Familial, environmental, and occupational risk factors in development of amyotrophic lateral sclerosis. *N Am J Med Sci* 2012;4(8):350–5.
131. de Jong SW, Huisman MH, Suttedja NA, Smoking, alcohol consumption, and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2012;176(3):233–9.
132. Scialò C, et al. Clinical epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Liguria, Italy: an update of LIGALS register. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 2016, 17.7-8: 535-542.
133. Doi Y, Atsuta N, Sobue G, Morita M, Nakano I. Prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *J Epidemiol.* 24(6):494-9.
134. Sajjadi M, Etemadifar M, Nemati A, Ghazavi H, Basiri K, Khoundabi B, Mousavi SA, Kabiri P, Maghzi AH. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Isfahan Iran. *European journal of neurology*; 17(7): 984-989.
135. Uenal H, Rosenbohm A, Kufeldt J, Weydt P, Goder K, Ludolph A, et al. Incidence and Geographical Variation of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Southern Germany – Completeness of the ALS Registry Swabia. *PLoS One* 2014; 9(4): e93932.
136. Marin B, Logroscino G, Boumédiène F, Labrunie A, Couratier P, Babron MC. Clinical and demographic factors and outcome of amyotrophic lateral sclerosis in relation to population ancestral origin. *Eur J Epidemiol.* 2016;31:229–45.
137. Gubbay SS, Kahana E, Zilber N, Cooper G, Pintov S, Leibowitz Y. Amyotrophic lateral sclerosis. A study of its presentation and prognosis. *J Neurol.* 1985;232:295–300.

138. Testa D, Lovati R, Ferrarini M, Salmoiraghi F, Filippini G. Survival of 793 patients with amyotrophic lateral sclerosis diagnosed over a 28-year period. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004;5:208–12.
139. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain*. 1995;118:707–19.
140. del Aguila MA, Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 2003;60:813–9.
141. Beghi E, Millul A, Micheli A, Vitelli E, Logroscino G, SLALOM Group. Incidence of ALS in Lombardy, Italy. *Neurology*. 2007;68:141–5.
142. Paganoni S, Macklin EA, Lee A, Murphy A, Chang J, Zipf A, Cudkowicz M, Nazem Atassi. Diagnostic timelines and delays in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 2014; 15: (5-6), 453-456.
143. Mandrioli J, Faglioni P, Nichelli P, Sola P. Amyotrophic lateral sclerosis: prognostic indicators of survival. *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7(4):211–20.
144. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *J Neurol* 2006; 253:1428–36.
145. McCombe PA, Henderson RD Effects of gender in amyotrophic lateral sclerosis. *Gend Med* 2010;7(6):557–70.
146. Thijs V, Peeters E, Theys P, Demographic characteristics and prognosis in a Flemish amyotrophic lateral sclerosis population.
147. Osamu I., Kano MD, Keisuke Arasaki MD, Ken Ikeda MD, Yasuo Iwasaki MD. Slower disease progression and prolonged survival in contemporary patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neuro* 2007;64(3):458–9.
148. Blasco H, Guennoc AM, Veyrat-Durebex C, Amyotrophic lateral sclerosis: a hormonal condition? *Amyotroph Lateral Scler* 2012;13(6):585–8.

## 10. EKLER

### Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

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

2016

#### KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Hilmi UYSAL	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Antalya İl Merkezinde ALS İnsidans ve Prevelans Çalışması	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 670	14.12.2016
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	
Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.		

  
Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı


  
Prof.Dr. Arda TAŞATARGİL  
Başkan

  
Öğr. Gör. Dr. M. Leyent ÖZGÖNÜL  
Başkan Yardımcısı

  
Prof. Dr. Murat CANPOLAT  
Üye

  
Prof. Dr. Dilma ANAN  
Üye

  
Prof. Dr. Necmiye HADİMOĞLU  
Üye

  
Prof. Dr. Selahattin KUMRU  
Üye

  
Doç. Dr. Gelsüm Özge KAYSAL  
Üye

  
Doç. Dr. Dijle KİPMEN KORGUN  
Üye (İzinli)

  
Doç. Dr. Oğuz DURSUN  
Üye

  
Yrd. Doç. Dr. Mehtap TÜRKAY  
Üye (Yardımcı Araştırmacı)

  
Yrd. Doç. Dr. Banu NUR  
Üye

  
Dr. Ünal HÜLÜR  
Üye (İzinli)

  
Turgut ALTUN  
Üye

  
Av. Mustafa AÇIKEL  
Üye (İzinli)



## Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu

### AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye /katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katıldığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarda, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım

Gönüllünün / Katılımcının Adı-Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....  
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı-Soyadı :

İmzası :

Tarih :

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-Soyadı :

İmzası :

Görevi :

Tarih :

### Ek 3. Doktor Anket Formu

#### ANTALYA İL MERKEZİNDE ALS / MNH İNSİDANS VE PREVALANS ÇALIŞMASI 2017-2018

Tarih:

Doktor Adı Soyadı:

Kurum/hastane;

Tel:

e-mail:

#### Hasta bilgileri;

Hasta kodu; (No, Ad ve soyad baş harfleri, Örneğin 1AB gibi)

Cinsiyeti:

Yaşı:

Tutulumu:

Üst motor nöron tutulumu ;	Var	Yok
Alt motor nöron tutulumu;	Var	Yok
Bulber	Var	Yok
Üst ekstremité	Var	Yok
Alt ekstremité	Var	Yok
Torakal	Var	Yok
Yeni olgu:	Evet	Hayır
Hastalığın başlama zamanı:		
Aile öyküsü:	Var	Yok
Ek hastalıkları (DM, HT vb...):	Var	Yok
EMG:	Var	Yok
Radyolojik inceleme MRG :	Var	Yok

Yukarıdaki formu doldurduktan sonra Prof. Dr. Hilmi UYSAL'a ulaştırmanızı rica ediyoruz. Bu çalışma aynı zamanda Dr. Pervin ELİYEVA'nın uzmanlık tezi çalışmasıdır ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınmıştır. Katkılarınızdan dolayı teşekkür ederiz.

İletişim bilgileri;

E-mail: [uysalh@akdeniz.edu.tr](mailto:uysalh@akdeniz.edu.tr)  
[pervineliveva@yahoo.com](mailto:pervineliveva@yahoo.com)

Telefon: 2496181 / 0533 238 56 05

#### Ek 4. Hasta Kayıt Formu

No	1-GENEL BİLGİLER					
1	ONWebDUALS site					
2	Hekimin bilgiyi kayd ettiği tarih					
3	Hastanın kod adı					
4	Konsültasyon tarihi(gün-ay-yıl)					
	2-ZAMAN			Not feasible	Not available	Not relevant
5	Doğum tarihi-(gün-ay-yıl)					
6	Cinsiyet(K kadın,E erkek)	K/E				
7	Etnik kökeni(k-beyaz ırk,siyah ırk,sarı ırk)	beyaz/siyah/sarı				
8	Doğum yeri(şehir/köy) (bir seçim)	...../..... <1000 sakini olan köy 1000-5000 sakini olan köy 5000-20.000 sakini olan küçük kent 20.000-100000 sakini olan orta kent >100000 olan büyük kent				
8'	Doğum yeri özellikleri (bir seçim)	köy/şehir				
9	annesinin doğum yeri(şehir/köy)	...../..... <1000 sakini olan köy 1000-5000 sakini olan köy 5000-20.000 sakini olan küçük kent 20.000-100000 sakini olan orta kent >100000 olan büyük kent				
10	Babasının doğum yeri(şehir/ülke)	...../..... <1000 sakini olan köy 1000-5000 sakini olan köy 5000-20.000 sakini olan küçük kent 20.000-100000 sakini olan orta kent >100000 olan büyük kent				
10'	Doğum yeri özellikleri (bir seçim)	köy/şehir				
11	ilk semptomların tarihi(ay-yıl) (zyıflık,kuvvetsizlik ve ya kognitif değişiklikler)					
12	ALS ile ilişkili semptomlardan dolayı ilk medikal konsültasyon (gün-ay-yıl)					
13	Tanı tarihi(gün-ay-yıl) Hastanın tanı hakkında bilgilendirilmesi					
14	İnvaziv ve Non-İnvaziv ventilasyon tarihi ≥23 saat/gün(gün-ay yıl)					
15	Ölüm tarihi(gün-ay-yıl)					
	3-HASTALIK ÖZELLİKLERİ			Not feasible	Not available	Not relevant
16	Başlama bölgesi-(çok seçim) zayıflıkla ilgili ilk semptomlar	ekstremiteler, bulbar, boyun, torakal, abdominal, respiratuvar, jeneralize				
17	Başlangıçta ÜMN/AMN baskınlığı	ÜMN/AMN				
18	Ekstremitte başlangıcı	yok üst ekstremitte alt ekstremitte	baskın taraf sol, sağ simetrik	baskın bozukluk distal proksimal		

ONWebDUALS-Questionnaire-PATIENT/ 2015				
19	Fasikülasyon başlangıcı	Var/Yok		
20	Kilo kaybı(kilosunun >10%) Evet/Hayır Eğer varsa, ne zaman (tek seçim)	hastalık başlangıcından <6 ay önce hastalık başlangıcından 6-12 ay önce hastalık başlangıcından 12-24 ay önce hastalık başlangıcından 24-36 ay önce		
21	Başlangıçta emosyonel labilite (semptom ve ya klinik belirti)	Var/Yok		
22	Başlangıçta kognitif semptomlar Evet/Hayır eğer varsa ,nasıl (çok seçim)	davranış semptomları dil defisiti diğer		
23	Kullandığı el(sol,sağ,herikisi)	sol,sağ,herikisi		
4-KLİNİK BELİRTİLER (çalışmaya katıldığında)			Not feasible	Not available
4.1 Bulbar bölge				
24	Bulbar ÜMN belirtisi (çok seçim)	dilde spastisite çene klonusu canlı çene refleksi		
25	Bulbar AMN belirtisi (çok seçim)	dilde atrofi dilde fasikülasyon zayıf orbicularis oris kası yüz kası fasikülasyonu masseter atrofi		
4.2.Üst ekstremiteler				
26	ÜMN belirtisi	Hiperrefleksi Parmak fleksiyonu/Hoffman işareti Spastisite		
27	AMN belirtisi	Atrofi ve zayıflık Fasikülasyonlar Hiporefleksi		
4.3 Alt ekstremiteler				
28	ÜMN belirtisi (çok seçim)	Hiperrefleksi Babinski işareti Spastisite		
29	AMN belirtisi (çok seçim)	Atrofi ve zayıflık Fasikülasyonlar Hiporefleksi		
4.4 Axial kaslar				
30	boyun zayıflığı	Var/Yok		
31	torasik kas fasikülasyonu	Var/Yok		
32	istirahat halinde solunum sıkıntısı ve ya küçük eforlarla tetiklenen solunum sıkıntısı	Var/Yok		
33	ortopne	Var/Yok		
34	paradoksal solunum	Var/Yok		
35	zayıf öksürük	Var/Yok		
4.5 Tanı kategorisi				
36	Revised El Escorial Criteria (tek seçim)	Definite, Probable; Possible; Probable laboratory supported		
36	Progresif Kas Atrofisi(PMA) Primer Lateral Skleroz(PLS) Monomelic(M) Progresif Bulbar Palsi(PBP)	Var/Yok Var/Yok Var/Yok Var/Yok		

ONWebDUALS - Questionnaire - PATIENT 2015

ONWebDUALS - Questionnaire - PATIENT 2015					
	<b>4.6 Diğer Nörolojik Bulgular</b>				
37	Emosyonel labilite	var/yok			
38	Ekstrapiramidal bulgular istirahat tremoru	Üst ekstremiteler/Alt ekstremiteler/yok			
38'	Ekstrapiramidal bulgular bradikinezi	Üst ekstremiteler/Alt ekstremiteler/yok			
39	Duysal değişiklikler	Üst ekstremiteler/Alt ekstremiteler/yok			
40	Apraksi(fasial)	Var/Yok			
41	Apraksi(üst ekstremiteler)	Var/Yok			
42	Nutt Unexpected Retropulsive Test	Pozitif/Negatif			
43	Geniş tabanlı yürüyüş (hasta desteksiz yürüebiliyorsa)	Var/Yok			
44	Kognisyon-Kalitatif değerlendirme	Normal/Anormal			
45	Kognisyon-ECAS değerlendirme	...../...../.....			
46	Depresyon -Kalitatif değerlendirme (Pessimizm ve zevk aldığı aktivitelerde ilgisinin)	Normal/Anormal			
47	Depresyon -.ALS depression inventory observed value	...../.....			
<b>5-HASTALIK ŞİDDETİ VE PROGRESYON HIZI</b>					
48	Yayıma paterni Bulbar-1 Sağ üst ekstremitte-2 (2a-distal;2b-proksimal) Sol üst ekstremitte -3 (3a-distal;3b-proksimal) Sağ alt ekstremitte -4 (4a-distal;4b-proksimal) Sol alt ekstremitte-5 (5a-distal;5b-proksimal) Respiratuar semptomlar-6 Boyun-7 Torakal/abdominal-8 Diskognisyon  <b>Progresyonu bu şekilde yazın</b> →(mes:1-3a-6); eğer 2bölge aynı zamanda etkilenmişse (mes.1-3a/6)proksimal ve distal ayırt edilemediğinde sadece rakam yazın(mes3)	..... ..... ..... .....			
49	<b>Bölge 1den bölge 2 ye yayılım süresi</b> (aylar)(bölgeler=bulbar,servikal,lumbo-sakral,torasik,diskognisyon)	.....			
50	<b>Bölge 2'den bölge 3 e yayılım süresi</b> (aylar)(bölgeler yukarıdaki gibi)	.....			
51	ALSFRS-R(current) Bulbar subscore(n-1+2+3)(B) Upper limb subscore (n-4+5+6)(UL) Global subscore (n-7)(G) lower limb subscore (n-8+9)(LL) Respiratory subscore (n-10+11+12)(R)	1. 2. 3. 4.	5. 6. 7. 8.	9. 10. 11. 12.	

ONWebDUALS - Questionnaire - PATIENT 2015					
52	ALSFRS-R-rate decay=48 current ALSFRS-R disease duration from first symptoms to current date(months)				
	<b>6-TETKİKLER</b> (çalışmaya katılmadan önceki 6 ay içinde)		<b>Not feasible</b>	<b>Not available</b>	<b>Not relevant</b>
53	CK seviyesi /normal aralık	...../.....(.....)			
54	Albumin seviyesi /normal aralık	...../.....(.....)			
55	Kreatinin seviyesi /normal aralık	...../.....(.....)			
56	Total Kolesterol seviyesi /normal aralık	...../.....(.....)			
57	HDL Kolesterol seviyesi /normal aralık	...../.....(.....)			
58	LDL Kolesterol seviyesi /normal aralık	...../.....(.....)			
59	Trigliserit seviyesi /normal aralık	...../.....(.....)			
60	Diagnostik EMG (bulbar bölge)	Normal/Anormal(motor ünitelerin kaybı+fasikülasyon potansiyelive ya fibs-sw			
61	Diagnostik EMG (üst ekstremiteler)	Normal/Anormal(motor ünitelerin kaybı+fasikülasyon potansiyelive ya fibs-sw			
62	Diagnostik EMG(alt ekstremiteler)	Normal/Anormal(motor ünitelerin kaybı+fasikülasyon potansiyelive ya fibs-sw			
63	Diagnostik EMG-sinir ileti çalışmaları duyuşsal nöropati	Var/Yok			
64	Beyin MRG	Normal(N)/Tümör(T)/Inme(SVO)/Multipl Skleroz(MS)/Travma(Tr)/Hipoksi(H)			
65	Spinal kord MRG normal(N)/tümör(T)/inme(SVO)/multipl skleroz(MS)/travma(Tr)/hipoksi(H)	Servikal..... Torakal..... Lumbo-sakral.....			
66	FVC(%predicted values)				
67	VC (%predicted values)				
68	Maksimal inspiratuvar basınç (%predicted values or value in cm H2O)				
69	Maksimal ekspiratuvar basınç (%predicted values or value in cm H2O)				
70	SNIP-absolute value (cm H2O)				
71	Nokturnal oksimetri (ortalama değer%)				
72	nokturnal oksimetri<90% (total zamanın %si)				
	<b>7-KOMORBİDİTELER</b> (geçmişte ve şimdi)		<b>Not feasible</b>	<b>Not available</b>	<b>Not relevant</b>
73	Hipertansiyon	Var/Yok			
74	Diyabet-tip1/2	Var(tip 1 ve ya tip 2 )/Yok			
75	Hiperkolesterolemi	Var/Yok			
76	Hipertrigliseritemi	Var/Yok			
77	Hipertiroidizm	Var/Yok			
78	Hipotiroidizm	Var/Yok			
79	Otoimmun römatojik hastalık	Var/Yok			
80	Otoimmun intestinal hastalık	Var/Yok			
81	SVO	Var(iskemik ve ya hemorajik ve ya bilinmeyen)/Yok			
82	Kalp-iskemi	Var/Yok			
83	Kalp-aritmi	Var/Yok			

ONWebDUALS - Questionnaire - PATIENT 2015

84	<b>Kalp-yetmezliği</b>	Var/Yok			
85	<b>Kanser(primer)</b> (çok seçim)	Yok/Var Beyin (B) ;Boyun (BO) ;Meme (M);Akciğer (A) ;Torakal (T) ;Gastrik(G) ;Kolon (K) ;Rektum(R) ;Başka abdominal (AB) ;Prostat (P) ;Uterus (U) ;Başka pelvik (PE) ;Spinal (S) ;Kemik kanseri (KE)ve Üst eks sarkoması (SÜ) ;Kemik kanseri ve alt eks sarkoması (SA) ;Deri (D) ;Lösemi (LÖ),Lenfom (LE) ;Başka kan kanserleri (KK)			
85'	<b>Metastazlar(yukardaki liste)</b>				
86	<b>Kanser tedavisi-kemoterapi</b> (eğer mümkünse ilacin adı)	Var/yok			
87	<b>kanser tedavisi-boyun ve baş radyoterapisi</b> (eğer mümkünse ilacin adı)	Var/Yok Var/Yok			
88	<b>Sigara</b> başlama yılı bırakmış bırakma yılı günde kaç sigara ve paket	Var/Yok ..... Var/Yok .....			
<b>8-MEDİKASYON (jenerik isim)</b>			Not feasible	Not available	Not relevant
89	<b>Psikiatrik(&gt;6 ay)</b> (eğer mümkünse adı)	Evet/Hayır .....			
90	<b>Takviye(&gt;6 ay)</b>	Evet/Hayır .....			
91	<b>Riluzole</b> başlama tarihi yan etkiler	Evet/Hayır .....			
92	<b>Antiepileptik ilaçlar(&gt;6 ay)</b> (eğer mümkünse adı)	Evet/Hayır .....			
93	<b>Statinler(&gt;6 ay)</b> (eğer mümkünse adı)	Evet/Hayır .....			
	<b>NSAİ(&gt;6 ay)</b>	Evet/Hayır .....			
94	<b>Steroidler(&gt;6 ay)</b> (eğer mümkünse adı)	Evet/Hayır .....			
94'	<b>İmmunosupresorlar(&gt;6 ay)</b> eğer mümkünse adı)	Evet/Hayır .....			
<b>9-GENETİK BİLGİ</b>					
96	<b>SOD1 mutasyonu(özelleştir)</b>	Evet.....Hayır			
97	<b>Anomal C9orf72 tekrar ekspansiyonu</b>	Evet/Hayır			
98	<b>Diğer genler</b> <b>hasta başka genetik çalışmalara</b> <b>katılmışmıdır(özelleştir)</b>	Evet/Hayır Evet.....Hayır			
99	<b>Ailede ALS öyküsü(çok seçim)</b>	yok anne baba çift yumurta ikiz erkek kardeşler tek yumurta ikiz erkek kardeşler çift yumurta ikiz kız kardeşler tek yumurta ikiz kız kardeşler başka aile bireyleri			

100	Ailede FTD öyküsü	yok anne baba çift yumurta ikiz erkek kardeşler tek yumurta ikiz erkek kardeşler çift yumurta ikiz kız kardeşler tek yumurta ikiz kız kardeşler başka aile bireyleri .....			
101	Ailede Alzheimer öyküsü	yok anne baba çift yumurta ikiz erkek kardeşler tek yumurta ikiz erkek kardeşler çift yumurta ikiz kız kardeşler tek yumurta ikiz kız kardeşler başka aile bireyleri .....			
102	Ailede Parkinson öyküsü	yok anne baba çift yumurta ikiz erkek kardeşler tek yumurta ikiz erkek kardeşler çift yumurta ikiz kız kardeşler tek yumurta ikiz kız kardeşler başka aile bireyleri .....			
103	Ailede Multipl Skleroz öyküsü	yok anne baba çift yumurta ikiz erkek kardeşler tek yumurta ikiz erkek kardeşler çift yumurta ikiz kız kardeşler tek yumurta ikiz kız kardeşler başka aile bireyleri .....			
104	Ailede başka ağır hastalıklar	1..... 2..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7..... 8.....			
105	Ebeveynlerin ve kardeşlerin ölüm sebebi	1.Anne:Yaşıyor Evet/Hayır ..... 2.Baba:Yaşıyor Evet/Hayır ..... 3..... 4..... 5..... 6..... 7.....	Yaşı ..... ..... ..... ..... ..... ..... .....		
106	Annenin kardeşlerinin sayısı ve annesinin doğum sırası (mes 7 çocuktan 2.si 2/7)				
107	Babanın kardeşlerinin sayısı ve babanın doğum sırası(mes 7 çocuktan 2.si 2/7)				
108	Anne ve baba akrabalığı	Var/Yok			
109	Kardeşlerin sayısı ve hastanın doğum sırası(mes 7 çocuktan 2.si 2/7) Tek yumurta ikiz ile birlikte Çift yumurta ikiz ile birlikte	..... Evet/Hayır Evet/Hayır			
<b>10-ALİŞKANLIKLAR/TRAVMA VE AMELİYAT</b>					
110	Düzenli fiziksel egzersiz	Evet/Hayır			
111	Yoğun fiziksel egzersiz>1 yıl 1:150 dak/hafta orta aerobik faaliyet(hızlı yürüme ;yüzme gibi) 2:75 dak/hafta şiddetli aerobik faaliyet(aerobik dansetme ve koşma gibi)	<b>Hangi spor</b> Basketbol (BA);Boks (BO);Travma (T);Bisiklet sürme (BS);Dans etmek (D);Dalış (DA);Hızlı yürüme (HY);Kılınçoynatma (K);Fitnes (F);Futbol (FU);Golf (G);Handbol (H);Hokkey (HO);Amerikan futbolu (AF);Koşu (KO);Kayakçılık (KA);Yüzme (Y);Tennis (TE);Voleybol (V);Ağırlık kaldırma (AK) Başkaları:	<b>Ne zmandan beri (yıl )</b> mes:DA:10,KA 25 (dalış 10 yıl,kayakçılık 25 yıl)		
		<b>Hangi spor</b> basketbol (BA);boks (BO);Travma (T);Bisiklet sürme (BS);Dans etmek (D);Dalış (DA);Hızlı yürüme (HY);Kılınçoynatma (K);Fitnes (F);Futbol (FU);Golf (G);Handbol (H);Hokkey (HO);Amerikan futbolu (AF);Koşu (KO);Kayakçılık (KA);Yüzme (Y);Tennis (TE);Voleybol (V);Ağırlık kaldırma (AK) başkaları:	<b>Ne zmandan beri (yıl )</b> mes:DA:10,KA 25 (dalış 10 yıl,kayakçılık 25 yıl)		



112	Hafif fiziksel egzersiz>1 yıl (yukarıdaki intensivlik<)	hangi spor Basketbol (BA);Boks (BO);Travma (T);Bisiklet sürme (BS);Dans etmek (D);Dalış (DA);Hızlı yürüme (HY);Kılınçoynatma (K);Fitnes (F);Futbol (FU);Golf (G);Handbol (H);Hokkey (HO);Amerikan futbolu (AF);Koşu (KO);Kayakçılık (KA);Yüzme (Y);Tenis (TE);Voleybol (V);Ağırılık kaldırma (AK) başkaları:	Ne zmandan beri (yıl )			
113	Düzenli spesifik diyet>1 yıl (belirtin)	yok Akdeniz (A);Vejetaryen (VT);Vegan (VG); Glütenden fakir (GF);Yüksek protein (YP);Düşük karbohidrat (DK);Paleo (yüksek protein yüksek yağ,düşük karbohidrat)				
114	Hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde <b>kafa/boyun travması</b> (eğer hasta hospitalize edilmişse)	Var(kafa ve ya boyun)/Yok				
115	Hastalık başlangıcından > 5 yıl <b>kafa/boyun travması</b> (eğer hasta hospitalize edilmişse)	Var(kafa ve ya boyun)/Yok				
116	Hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde <b>başka travmalar</b> (eğer hasta hospitalize edilmişse) servikal (S) torakal (T) lumbosakral (LS)	Var(S,T,L-S)/Yok				
117	Hastalık başlangıcından > 5 yıl <b>başka travmalar</b> (eğer hasta hospitalize edilmişse) servikal (S) torakal (T) lumbosakral (LS)	Var(S,T,L-S)/Yok				
118	Hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde spinal ameliyat servikal (S) torakal (T) lumbosakral (LS)	Var(S,T,L-S)/Yok				
119	Hastalık başlangıcından > 5 yıl <b>spinal ameliyat</b> servikal (S) torakal (T) lumbosakral (LS)	Var(S,T,L-S)/Yok				
120	Hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde <b>ekstremitte ameliyatı</b> üst ekstremitte alt ekstremitte	Var(ÜE,AE)/Yok				
121	Hastalık başlangıcından > 5 yıl <b>ekstremitte ameliyatı</b> üst ekstremitte alt ekstremitte	Var(ÜE,AE)/Yok				
122	Hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde <b>abdominal ameliyat</b>	Evet/Hayır				
123 J	Hastalık başlangıcından > 5 yıl <b>abdominal ameliyat</b>	Evet/Hayır				
124	Hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde <b>torakal ameliyat</b>	Evet/Hayır				
125	Hastalık başlangıcından > 5 yıl <b>torakal ameliyat</b>	Evet/Hayır				

ONWebDUALS - Questionnaire - PATIENT 1 2015				
126	Hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde <b>pelvik ameliyat</b>	Evet/Hayır		
127	Hastalık başlangıcından > 5 yıl <b>pelvik ameliyat</b>	Evet/Hayır		
128	Hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde <b>baş/boyun ameliyat</b>	Evet/Hayır		
129	Hastalık başlangıcından > 5 yıl <b>baş/boyun ameliyat</b>	Evet/Hayır		
130	Hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde <b>kan transfüzyonu</b>	Evet/Hayır		
131	Hastalık başlangıcından > 5 yıl <b>kan transfüzyonu</b>	Evet/Hayır		
132	Hastalık başlangıcından > 5 yıl <b>kan donörü</b>	Evet/Hayır		
133	Hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde <b>elektrik şoku</b> (eğer hasta hospitalize edilmişse)	Evet/Hayır		
134	Hastalık başlangıcından > 5 yıl <b>elektrik şoku</b> (eğer hasta hospitalize edilmişse)	Evet/Hayır		
135	Hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde <b>emosyonel stres</b> (işini kaybetme, yakın aile bireylerinden birinin hastalığı ve kaybı)	Evet/Hayır		
136	Hastalık başlangıcından >5 yıl <b>emosyonel stres</b> (işini kaybetme, yakın aile bireylerinden birinin hastalığı ve kaybı)	Evet/Hayır		
<b>11-MEŞGULİYETLER</b>				
137	<b>Esas meşguliyet</b> hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde			
138	<b>Esas meşguliyet</b> hastalık başlangıcından > 5 yıl			
139	<b>2.Meşguliyet</b> Hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde			
140	<b>2.Meşguliyet</b> hastalık başlangıcından > 5 yıl			
141	<b>Yaşadığı yer</b> hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde	...../..... <1000 sakini olan köy 1000-5000 sakini olan köy 5000-20.000 sakini olan küçük kent 20.000-100000 sakini olan orta kent >100000 olan büyük kent		
141'	<b>Yaşam yeri özellikleri</b> hastalık başlangıcından önceki 5 yıl içinde(çok seçim)	?????		
142	<b>Yaşadığı yer</b> hastalık başlangıcından > 5 yıl	...../..... <1000 sakini olan köy 1000-5000 sakini olan köy 5000-20.000 sakini olan küçük kent 20.000-100000 sakini olan orta kent >100000 olan büyük kent		
142'	<b>Yaşam yeri özellikleri</b> hastalık başlangıcından > 5 yıl (çok seçim)	????		

**Ek 5. Amiyotrofik Lateral Skleroz Fonksiyonel Derecelendirme Skalası (ALSFDS)**

**AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ FONKSİYONEL  
DERECELENDİRME SKALASI (ALSFDS)**

**1- KONUŞMA**

Normal konuşma 4

Saptanabilir konuşma bozukluğu 3

Tekrarlamalarla anlaşılabilen konuşma 2

Sessiz iletişim ile beraber konuşma 1

Anlamlı bir konuşma yok 0

**2- SALYA**

Normal 4

Az, fakat ağızda belirgin salya artışı; gece salya akması 3

Ağızda orta derecede salya artışı; minimal salya akması 2

Ağızda belirgin salya artışı ile birlikte salya akması 1

Sürekli mendil kullanacak kadar artmış salya akması 0

**3- YUTMA**

Normal 4

Erken yutma problemleri, ara sıra tıkanma 3

Alınan gıdaların kıvamında değişiklik 2

Beslenme tüpüne ihtiyaç duyma 1

Ağız yolu ile beslenememe; parenteral veya enteral beslenme 0

**4- EL YAZISI**

Normal 4

Yavaş veya baştan savma gibi; bütün kelimeler okunaklı 3

Bazı kelimeler okunamıyor 2

Kalem tutabiliyor, fakat yazamıyor 1

Kalemi kavrayamıyor 0

**5A- GASTROTOMİZİS; ÇATAL BIÇAK KULLANMA**

Normal 4

Yavaş ve beceriksiz, fakat yardım gerektirecek düzeyde değil 3

Yavaş ve beceriksiz olsa da çoğu yiyecekleri kesebilir; bazen yardıma ihtiyaç duyabilir 2

Yiyecekler başkası tarafından kesilmekte fakat halen yavaş da olsa kendisi yiyebilir 1

Başkası tarafından besleniyor 0

## **5B- GASTROTOMİLİ; ÇATAL BIÇAK KULLANMA**

Normal 4

Beceriksiz fakat bağımsız olarak bütün işlemleri yapabiliyor 3

Sadece gastrotomiye açıp kapamak için yardıma ihtiyaç duyuyor 2

Bakıcı desteğine azda olsa gereksinim duyuyor 1

İşlemin her aşamasında bağımlı 0

## **6- GİYİNME VE KENDİNE BAKIM**

Normal 4

Az ya da çok çaba ile bağımsız ve tam kendine bakım 3

Bazen yardıma veya destek yöntemlerine gereksinim duyuyor 2

Kendine bakım için yardımcıya gereksinim duyuyor 1

Tam bağımlı 0

## **7- YATAKTA DÖNME VE ÖRTÜNME**

Normal 4

Biraz yavaş ve beceriksiz fakat yardım gerekmiyor 3

Güçlkle de olsa dönebiliyor ve örtünebiliyor 2

Eylemi başlatsa bile yatakta dönemiyor ve örtünemiyor 1

Yapamıyor 0

## **8- YÜRÜME**

Normal 4

Erken evre ambulasyon güçlükleri var 3

Yardımla yürüyebiliyor 2

Sadece nonambulator fonksiyonel hareket var 1

Amaçlı bacak hareketi yok 0

## **9- MERDİVEN ÇIKMA**

Normal 4

Yavaş 3

Hafif dengesizlik veya yorgunluk var 2

Yardıma gereksinim duyuyor 1

Çıkamıyor 0

### **10- DİSPNE**

Yok 4

Yürümekle ortaya çıkan dispne 3

Yemek, banyo, giyinme gibi günlük yaşam aktivitelerinin bir veya birkaçında ortaya

çıkan dispne 2

Oturur veya yatarken istirahat halinde ortaya çıkan dispne 1

Mekanik solunum desteği gerektiğini düşündüren belirgin solunum güçlüğü var 0

### **11- ORTOPNE**

Yok 4

Bazen uyku esnasında ortaya çıkan nefes darlığı (yatarken rutin olarak 2'den fazla yastığa gereksinim duymuyor) 3

Uyku sırasında ikiden fazla sayıda yastığa gereksinim var 2

Ancak oturarak uyuyabiliyor 1

Ortopne nedeniyle uyuyamıyor 0

### **12- SOLUNUM YETMEZLİĞİ**

Yok 4

Aralıklı BİPAP kullanma gereksinimi var 3

Geceleri sürekli BİPAP uygulaması gereksinimi var 2

Gece ve gündüz sürekli BİPAP uygulaması gereksinimi var 1

Entübasyon veya trakeostomi yoluyla invaziv mekanik ventilatör kullanmaya gereksinimi var 0

**TOPLAM PUAN ...../48**