

Bölüm 8

AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ TANISINDA VE TEDAVİSİNDE GÜNCEL GELİŞMELER

Recep YEVGİ¹

GİRİŞ

Amyotrofik lateral skleroz (ALS), beyin ve omurilikte motor nöron dejenerasyonu sonucu ortaya çıkan ilerleyici kas güçsüzlüğü ile karakterize nörodegeneratif bir hastalıktır. ALS ilk kez 19.yüzyılın sonlarında Jean-Martin Charcot tarafından saf bir motor nöron hastalığı olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ise artık birçok farklı klinik, genetik ve nöropatolojik özelliği olan multisistem nörodegeneratif bir hastalık olarak kabul edilmektedir. ALS 'nin fizyopatolojisi günümüzde kesin olarak bilinmese de artmış oksidatif stres, inflamasyon, bazı toksik proteinlerin agregasyonu, mitokondrial disfonksiyon, RNA metabolizma bozuklukları ve RNA toksisitesi gibi bazı süreçlerin hastalığın gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir.

ALS insidansının 2-5/100.000, prevalansının ise 2-7/100.000 olduğu düşünülmektedir. ALS; 70 yaşından önce erkek cinsiyette daha fazla görülürken, 70 yaş sonrası kadın/erkek oranı eşitlenmektedir. Tüm ALS'lerin yaklaşık %90'ı sporadik iken %10'unu ise ailesel formlar oluşturmaktadır. Sigara kullanımı, alkol kullanımı, ağır metal maruziyeti, manyetik alan maruziyeti, elektrik çarpması gibi faktörler ALS gelişimi için risk faktörü olarak öne sürülse de kesinleşmiş bir kanıt günümüzde henüz bulunamamıştır. ALS'nin futbolculuk, atletizm, tarım işçiliği, askeri personel gibi bazı meslek gruplarında daha sık oranda görüldüğünü değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bağirsak mikrobiotasında meydana bazı değişikliklerin de ALS gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (1,2).

¹ Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, recep.yevgi@atauni.edu.tr

AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ TANISI

Tipik olarak ALS sınırlı bir vücut bölgesinden başlar ve daha sonra bulber, ekstremiteler, torasik ve solunum kaslarını içerecek şekilde ilerler. ALS; vakaların üçte ikisinde spinal başlangıçlı olarak, yaklaşık üçte birinde ise bulber başlangıçlı olarak ortaya çıkar. Spinal başlangıçlı ALS' de ilk semptomlar genellikle distal bir ekstremitede güçsüzlük ve atrofi şeklinde kendini gösterirken, bulber başlangıçlı ALS'de ise konuşma ve yutma güçlüğü ilk semptomlar olabilir. Klasik ALS'de üst (ÜMN) ve alt motor nöron (AMN) tutulumuna ait nörolojik muayene bulgularının bir arada görülmesi oldukça tipiktir. Bilindiği üzere nörolojik muayenede kaslarda atrofi, fasikülasyon, flask güç kaybı görülmesi ve derin tendon reflekslerinin azalması ya da kaybolması AMN tutulumunun göstergeleri iken derin tendon reflekslerinde artış, patolojik refleksler ve spastisite ise ÜMN tutulumunu gösterir. Klasik ALS, her ne kadar basit anlamda ÜMN ve AMN bulgularının birlikte görüldüğü bir hastalık olsa da, son yıllarda ALS hakkındaki bilgi birikimimizin artması ile ALS'nin daha heterojen ve kompleks bir sendrom olduğu ortaya çıkmıştır. ÜMN veya AMN bulgularının bölgesel dağılımına göre birçok farklı ALS fenotipi tanımlanmıştır. Günümüzde hastalıkların tanısına yönelik birçok teknolojik ilerleme kaydedilmesine rağmen ALS tanısı halen temel olarak nörolojik muayene ve muayeneyi destekleyen elektrofizyolojik bulgulara dayanmaktadır. ALS tanısı için ilk kez 1990 yılında tanımlanan El Escorial tanı kriterleri, 2000 yılında güncellenerek revize El Escorial kriterleri olarak günümüzde kullanılmaktadır. Revize El Escorial kriterlerine göre ALS; klinik kesin ALS, klinik muhtemel ALS, laboratuvar destekli- klinik muhtemel ALS, klinik olası ALS şeklinde kategorilere ayrılmıştır (3).

Revize El Escorial Kriterleri

Bulunmalı

Klinik, elektrofizyolojik test veya nöropatolojik inceleme ile AMN bulgularının gösterilmesi

Klinik muayene ile ÜMN bulgularının gösterilmesi

Öykü veya muayene ile belirlenen, bir bölge içinde veya diğer bölgelere yayılan ilerleyici belirti veya bulgu

Bulunmamalı

AMN ve ÜMN bulgularını açıklayabilecek diğer hastalıklara ait elektrofizyolojik veya patolojik kanıtlar

Gözlenen klinik ve elektrofizyolojik bulguları açıklayan başka hastalıklara ilişkin nörogörüntüleme kanıtları

Klinik Kesin ALS

Bulber ve iki spinal bölgede ÜMN ve AMN bulgularının klinik kanıtı veya Üç spinal bölgede ÜMN ve AMN bulguları

Klinik Muhtemel ALS

ÜMN bulgularının AMN bulgularına göre daha rostralde olduğu en az iki bölgede ÜMN ve AMN bulgularının klinik kanıtı

Laboratuvar Destekli- Klinik Muhtemel ALS

Bir bölgede ÜMN ve AMN belirtilerinin veya bir bölgede tek başına ÜMN belirtilerinin klinik kanıtı ve en az iki bölgede elektrodiagnostik kriterlere göre AMN bulguları.

Klinik Olası ALS

- Bir bölgede ÜMN ve AMN'nin klinik kanıtı veya
- İki veya daha fazla bölgede ÜMN belirtileri veya
- AMN belirtileri ÜMN belirtilerinin rostralindedir

El Escorial kriterlerinin bir miktar karmaşık ve kafa karıştırıcı olması, ileri düzeyde uzmanlık gerektirmesi ve klinik kesin ALS tanı kriterlerini özellikle başlangıçta birçok hastanın sağlayamaması ve bu durumun özellikle hastalar açısından kafa karışıklığı yaratması gibi dezavantajları mevcuttur. El Escorial kriterleri; bu sebeple birçok klinisyen tarafından günlük klinik uygulamada pratik bulunmamakla birlikte, bilimsel çalışma ve araştırmalar için ortak görüş sağlaması açısından önemli bulunmaktadır.

El Escorial kriterlerinin bazı dezavantajlarını gidermek ve ALS tanısını daha hızlı koyabilmek için daha sade kriterler içeren Gold Coast kriterleri 2019 yılında kabul edilmiştir (4).

Gold Coast Kriterleri

- Öykü veya tekrarlanan klinik değerlendirme ile belgelenen ve öncesinde normal motor fonksiyonun görüldüğü ilerleyici motor bozukluk
- Bir ekstremitede veya vücut segmentinde ilerleyici ÜMN ve AMN semptom ve bulguları, veya en az iki vücut segmentinde ilerleyici AMN semptom ve bulguları, ve

- AMN ve/veya ÜMN dejenerasyonu belirtilerini açıklayabilecek başka hastalık süreçlerinin elektrofizyolojik, nörogörüntüleme ve patolojik kanıtlarının bulunmaması

Gold Coast kriterleri daha önce tanımlanmış olan olası, muhtemel ve kesin ALS gibi tanı kategorilerini yürürlükten kaldırmaktadır. Gold Coast kriterlerinin bir başka avantajı ise sadece izole AMN belirtileri olan hastalarda ALS tanısının koyulabilmesine imkan tanınmasıdır. Gold Coast kriterleri ALS'de erken ve kesin bir şekilde tanı koymayı kolaylaştırmaktadır. Ayrıca yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda ALS tanısında Gold Coast kriterlerinin özgüllük ve duyarlılığının revize El Escorial kriterleri ile benzer olduğu hatta progressif musküler atrofi ve primer lateral skleroz gibi motor nöron hastalığı formlarını ayırt etmekte daha üstün olduğu gösterilmiştir (5,6).

MOTOR NÖRON HASTALIĞI KLİNİK FENOTİPLERİ

Progressif musküler atrofi: Progressif müsküler atrofi (PMA) baskın olarak AMN tutulumu olan bir sendromu ifade eder. Tüm motor nöron hastalarının yaklaşık %5'ini PMA oluşturmaktadır. Yaklaşık %30 hastada ilerleyen dönemlerde ÜMN bulgularının mevcut AMN bulgularına eşlik etmesi beklenir. PMA'lı bazı hastalarda hiçbir zaman klinik olarak ÜMN belirtileri görülmemeyebilir. Bazen spinal musküler atrofi (SMA) ile klinik olarak karışabilir. PMA'nın genellikle asimetric olması ve daha hızlı ilerlemesi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Saf AMN bulguları ile seyreden PMA olgularının prognozunun daha iyi olduğu düşünülmektedir (7).

Primer lateral skleroz: Primer lateral skleroz (PLS) saf ÜMN bulgularının görüldüğü bir sendromdur. 4 yıl boyunca klinik ve elektrofizyolojik olarak AMN bulgularının ortaya çıkmaması durumunda PLS tanısı artık kesinleşebilir. Tüm motor nöron hastalarının yaklaşık %5'ini PLS oluşturmaktadır. PLS, ALS'ye göre daha yavaş ilerlemesi, işlevselliğin ve solunum işlevinin daha uzun süre korunması, daha az kilo kaybı ve normal yaşam süresi beklentisi ile karakterizedir. PLS başlangıçta simetrik alt ekstremitte tutulumu ile prezente olduğunda spastik paraparezi kliniğini taklit edebilir. Bazı PLS'li hastalarda nörojenik mesane ve idrar retansiyonu görülebilir (8).

'Flail arm' sendromu: En az 1 yıl boyunca üst ekstremitelerin proksimallerinde sınırlı kalan simetrik AMN tutulumu vardır. Alt ekstremiteler normal

olabilir ya da reflekslerde artış ve hipertoni gibi ÜMN tutulum bulguları görülebilir. Erkeklerde daha sık görülür. Diğer formlara göre daha yavaş progresyon gösterir, sağ kalım süresi klasik ALS'den daha uzundur (9).

'Flail leg' sendromu: : En az 1 yıl boyunca alt ekstremitelerin distallerinde simetrik bir AMN tutulumu vardır. ÜMN belirtilerinin genellikle zaman içerisinde tabloya eklenmesi beklenir. Klasik ALS'ye göre progresyonu daha yavaştır.

Respiratuar tip: Nefes darlığı gibi solunum sistemine ait semptomlar ile prezente olur. Üst ve alt ekstremitelerde ÜMN ve AMN bulguları daha sonra tabloya eklenir. Prognozu genellikle kötü seyretmektedir.

Mills hemiplejik varyantı: Nadir görülen fenotiptir. Sadece bir vücut yarımına izole olmuş ÜMN ve AMN belirtilerinin birlikte görüldüğü motor zaaf ile kendisini gösterir. Sıklıkla bacakta başlar ve zaman içerisinde ipsilateral kola doğru yayılır. Progresyonu klasik ALS'ye göre daha yavaştır (10).

Kaşektik Form: Klasik ALS'de görülen AMN ve ÜMN bulguları olmaksızın, açıklanamayan kilo kaybı ile başlar. Oldukça nadir görülen bir fenotiptir. Hızlı progresyon gösterir ve prognozu genellikle kötüdür.

ALS VE NON-MOTOR SEMPTOMLAR

ALS artık sadece motor sistemle sınırlı bir hastalık olarak değil, vakaların en az yarısında bilişsel alanlar başta olmak üzere birçok sistemi etkileyebilen multisistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

ALS-Frontotemporal Demans Birlikteliği

ALS ile frontotemporal davranışsal ve yürütücü işlev bozukluğu arasında günümüzde artık iyi bilinen bir ilişki vardır. ALS'de, bilişsel sorunlar genellikle motor işlev bozukluğundan önce başlamaktadır. ALS'li hastaların yaklaşık yüzde 15'inde frontotemporal demans (FTD) görülür. ALS-FTD birlikteliği ailesel veya sporadik ALS formlarının her ikisine de eşlik edebilir. ALS-FTD birlikteliği olan hastaların normal kognitif işleve sahip ALS hastalarına göre progresyonlarının daha hızlı olduğu ve ortalama yaşam süresininin 12-18 ay kadar daha kısa olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (11,12).

ALS ve Ekstrapiramidal Sistem Semptomları

Bazı ALS hastalarında tremor, rijidite, bradikinezi, postural instabilite gibi ekstrapiramidal sistem tutulumuna ait semptomlar görülebilir. ALS ve parkinson

hastalığının birlikte görüldüğü duruma ALS-Parkinson hastalığı kompleksi de denilmektedir. Bu hastalarda ekstrapiramidal sistem tutulum bulguları genellikle motor nöron semptomlarından birkaç yıl önce başlamaktadır. Levodopaya ve diğer dopamin agonistlerine yanıt genellikle iyi ve prognozu klasik ALS'den farklı değildir. ALS'li hastaların %15-25'inde ekstrapiramidal sistem tutulumunu gösteren bulgular görülebilir (13,14).

ALS ve Otonomik Sistem Semptomları

ALS hastalarının yaklaşık %25-30'unda otonomik semptomlar görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur. En sık görülen otonomik semptomlar gastrointestinal ve üriner sistem disfonksiyonudur. Yutma güçlüğüne bağlı beslenme bozuklukları, hareketlilikte azalma gibi faktörlerin gastroparezi, konstipasyon gibi gastrointestinal semptomlara katkıda bulunabileceği öne sürülse de ALS'li hastalarda otonomik bozukluklara açıklama sağlayabilecek bazı anatomik değişiklikler gösterilmiştir. Onuf çekirdeği korunduğu veya çok az etkilendiği için mesane problemleri genellikle ALS'de beklenmez. İnkontinans olmaksızın üriner urgency ALS'li hastalarda ortaya çıkabilir, ancak bu durum genellikle kas gevşetici ve antikolinergiklerin kullanımına bağlıdır. Kardiyovagal ve sudomotor disfonksiyon yine sık olarak bildirilmektedir. Bu semptomlar birçok olguda genellikle hafif şiddettedir (15).

ALS ve Duyusal Semptomlar

ALS'de elektrofizyolojik olarak tespit edilebilen gerçek bir duyusal nöropati oldukça nadirdir. ALS'li hastaların %50'sinde subjektif duyusal belirtilerin ve %10'unda nesnel duyusal belirtilerin meydana geldiği bildirilmiştir (16).

ALS VE GENETİK

Tüm ALS'lerin yaklaşık %10'unu ailesel formların oluşturduğu bilinmektedir. Günümüzde ALS ile ilişkili olduğu gösterilen 40'dan fazla gen tanımlanmış bulunmaktadır.1993 yılında ALS ile ilişkisi saptanan ilk gen olan SOD1'in tanımlanması ALS fizyopatolojisinde gözlerin genetiğe çevrilmesine yol açmıştır. 2011 yılında, hem ailesel ALS'de hem de sporadik ALS hastalarının bazılarında C9orf72 tekrar genişlemelerinin keşfedilmesiyle ALS'nin genetik zemini daha da güçlendi. Günümüzde ALS ile ilişkili en sık görülen mutant genler SOD1, C9orf72, TARDBP ve FUS genleridir.

SOD1: ALS ile ilişkili ilk gen olarak tanımlanmıştır. Ailesel ALS vakalarının %20'sinden, sporadik ALS vakalarının yaklaşık %1-4'ünden sorumludur. SOD1 geninin günümüzde 180'den fazla farklı mutasyonu bildirilmiştir ve bu mutasyonların çoğu otozomal dominant kalıtım paternine sahiptir. Genellikle AMN tutulum bulguları belirgindir. Bilişsel bozukluklar genellikle beklenmez.

C9orf72: Ailesel ALS vakalarının %40'ından, sporadik ALS vakalarının yaklaşık %5-7'sinden sorumludur. Otozomal dominant kalıtım paternine sahiptir. Hem ALS hem de FTD'nin altında yatan en yaygın genetik neden, C9orf72 genindeki GGGGCC heksanükleotid tekrar genişlemesidir. Sağlıklı bireyler normalde 2-25 arasında GGGGCC tekrarına sahipken, ALS-FTD hastaları bu tekrarlardan 500-3500 arasında sahip olabilir. Tekrar uzunluğunun prognoz ile ilişkisi gösterilememiştir.

FUS: FUS gen mutasyonları ailesel ALS vakalarının %4-6'sında, sporadik ALS vakalarının yaklaşık %1-2'sinde tespit edilmiştir. Mutasyon tipine bağlı olarak otozomal dominant veya resesif olarak kalıtılır. Bu mutasyonların çoğu FUS geninin ekzon 5-6 ve ekzon 14-15'inde yer almaktadır. ALS, FUS gen mutasyonu olan bireylerde erken ya da geç yaşlarda ortaya çıkabilir. FTD ve parkinsonizm eşlik edebilir.

TARDBP: Ailesel ALS vakalarının %5'inde, sporadik ALS vakalarının yaklaşık %2'sinde tespit edilmiştir. Bu gende 40'dan fazla mutasyon tanımlanmıştır. Otozomal dominant veya resesif olarak kalıtılır. TARDBP patojenik varyantlarına sahip ALS hastaları daha erken başlangıç yaşına sahiptir. Üst ekstremitte başlangıcı siktir ve daha yavaş progresyon gösterme eğilimindedir. Bazı hastalarda bilişsel bozukluk veya FTD gelişir.

Aile öyküsü olmayan sporadik ALS'li hastalarda da bazen patojenik genetik varyantlar tespit edildiğinden, tüm hastalarda en azından SOD1 ve C9orf72 için genetik test yapılması önerilmektedir. ALS'li hastalarda genetik test yapmanın faydalarından birisi de genetik testlerin bazen prognostik bilgi sağlayabilmesidir. Örneğin C9orf72 patojenik varyantının tespit edilmesi ALS ile FTD gelişimi açısından yüksek risk anlamına gelirken, SOD1 patojenik varyantının bulunması hızlı ilerleme ve semptomların başlangıcından sonra sadece birkaç yıllık ortalama yaşam beklentisi nedeniyle kötü bir prognoza işaret eder. Ayrıca erken dönemde olan ve tanı konulmakta zorluk çekilen bazı hastalarda, ALS ilişkili patojenik genetik varyantlardan herhangi birinin tespit edilmesi tanıyı laboratuvar destekli muhtemel ALS seviyesine yükseltebilir.

TEDAVİ

Riluzol: Bir anti-glutamaterjik ajan olan riluzolün ALS hastaları üzerinde olumlu sonuçlarının gösterilmesi ALS tedavisi için önemli bir dönüm noktası olmuştur. Riluzol FDA tarafından 1995 yılında ALS için onay alan ilk ilaçtır. Riluzol glutamatın presinaptik salınımını ve voltaj bağımlı sodyum kanallarını inhibe ederek oksidatif stresi azaltır, motor nöronların aşırı uyarılmasını engelleyebilir ve eksitotoksik nöronal hücre ölümünü azaltabilir. 50 mg dozunda günde iki kez tablet formunda oral olarak kullanılır. Mide bulantısı, kusma ve karaciğer enzim seviyelerinde yükselme gibi yan etkileri görülebilir. Özellikle erken başlangıçlı ve bulber tutulumu olan hastalarda daha etkin olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Riluzolün sağ kalımı, mevcut fonksiyonel durumda herhangi bir iyileşme sağlamaksızın 3 ay kadar uzattığı gösterilmiştir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda trakeostomi süresini geciktirdiği ve ALS'nin ilerlemesini yavaşlattığı da değerlendirilmektedir.

Edaravon: Edaravon, oksidatif stresi azaltarak hücre sağ kalımını artırabilen bir peroksijen ve peroksinitrit serbest radikal temizleyicisidir. İlacın ALS hastalarında motor gerilemeyi yavaşlattığı, ön boynuz motor nöronlarında oksidatif stres ve SOD1 agregasyon biyobelirteçlerini azalttığı ve motor nöron sağkalımını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, edaravonun ALS hastaları üzerindeki etkilerini inceleyen farklı çalışmaların çelişkili sonuçlar bildirmesi, edaravonun ALS'deki etkinliğine kuşku ile yaklaşılmasına yol açmıştır. Japonya ve Amerikada yapılan ayrı çalışmalarda edaravonun revize amyotrofik lateral skleroz fonksiyonel derecelendirme ölçeği (ALSFRS-R) skorundaki düşüşü yavaşlattığı ve hayatta kalma süresini 6 ay uzattığı belirtilirken; Almanya ve İtalyada yapılan farklı çalışmalarda edaravonun progresyon hızı, ventilasyona kadar geçen süre veya sağkalım üzerinde klinik olarak anlamlı bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir. Edaravon, Amerikan İlaç Ajansı (FDA) ve Japon İlaç ve Tıbbi Cihazlar Ajansı tarafından ALS tedavisi için sırasıyla 2015 ve 2017 yıllarında onaylanmışken, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından ise henüz onaylanmamıştır.

Sodyum fenilbütirat- Taurursodiol (Tauroursodeoksikolik asit): Bu kombinasyon ikili bir UPR-Bax apoptoz inhibitörüdür. Sodyum fenilbütiratın bir şaperon regülatörü olan DJ-1'i upregüle ederek endoplazmik retikulum stresini iyileştirdiği, taurursodiolün ise mitokondride apoptoz eşiğini artırmak için bax translokasyonunu önlediği düşünülmektedir. Bu şekilde sodyum fenilbutirat ve taurursodiolün endoplazmik retikulum stresini ve mitokondriyal disfonk-

siyonu azalttığı düşünülmektedir. İlacın ALSFRS-R skorlarındaki düşüşü azalttığı, hastalık ilerlemesini plaseboya kıyasla yavaşlattığı ve yaşam süresini 6-7 ay kadar uzattığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. 3 gr sodyum fenilbütirat ve 1gr taurursodial içeren saşe formu mevcuttur. İlk 3 hafta boyunca günde 1 kez oral olarak alınması daha sonra günde iki kez olacak şekilde alınması önerilmektedir. Tedavinin en yaygın yan etkileri mide bulantısı, ishal, karın ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonudur. Sodyum fenilbütirat- taurursodiol Haziran 2022'de Kanada sağlık otoritesi tarafından şartlı olarak onaylandı. FDA ve EMA tarafından ise değerlendirmeleri sürmektedir.

Yukarıda bahsedilen riluzol, edaravon ve sodyum fenilbütirat- taurursodiol ALS tedavisi için günümüzde çeşitli kurumlardan onay almış farmakolojik ajanlardır. ALS tedavisi ile ilgili günümüzde yaklaşık 50 kadar farmakolojik ajanın test çalışmaları hala devam etmektedir. Bu ajanlardan özellikle metilkobalamin, meksiletin, masitinib ve tofersenin ön çalışmaları umut verici gözükmektedir. Bununla birlikte kök hücre çalışmaları, gen tedavisi çalışmaları ve monoklonal antikor çalışmaları gelecek vaat eden tedavi alternatifleri olarak halen devam etmektedir. Ancak günümüzde bu grup tedavilerden onay almış ve kesin klinik faydası gösterilmiş herhangi bir ajan bulunmamaktadır (17-19).

ALS'DE SEMPTOMATİK TEDAVİLER

Solunum yönetimi: ALS'de nefes darlığı, diyaframın ve yardımcı solunum kaslarının zaman içerisinde ilerleyici zayıflığına bağlı olarak ortaya çıkar. Başlangıçta nefes darlığı özellikle yatar pozisyonda ortaya çıkarken ilerleyen dönemlerde mekanik ventilasyon gerektirecek düzeyde ağır olabilir. ALS hastalarında her 3 ayda bir kez solunum fonksiyon testi yapılması önerilmektedir. Solunum fonksiyonunu izlemek için en sık kullanılan yöntem vital kapasitenin ölçümüdür. Hipoksi ve hiperkarbi solunum yetmezliğinin geç bulgularıdır. Bu durum mekanik ventilasyon veya diğer solunum desteği biçimlerine duyulan ihtiyacın erken belirlenmesinde dezavantaj oluşturabilir. ALS'de solunum semptomlarının doğru olarak yönetilmesinin yaşam kalitesi ve hayatta kalma süresi üzerinde olumlu etkisi vardır. Hastaların solunum sistemi invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon, portabl aspirasyon cihazı ve üfleme cihazı gibi semptomatik rahatlama sağlayan yöntemler ile desteklenmelidir. Diyafram pili uygulamasının, firenik sinirin aksonal nöropatisine yol açarak ALS hastalarında yaşam süresini kısalttığı belirlenmiştir. Bu sebeple günümüzde artık terk edilen bir uygulamadır.

Beslenme ve Diyet Yönetimi: Beslenme, prognozla yakından ilişkilidir ve aşırı kilo kaybı ALS'de kötü prognozla ilişkilidir. Kilo kaybının ve malnutrisyonun en önemli sebebi genellikle ortaya çıkan disfajidir. Disfaji hastaların yeterli kaloriyi almakta zorluk çekmesine yol açmaktadır. Hafif disfajisi olan hastalarda katı gıdaların ve sıvıların kıvamının değiştirilmesi başlangıçta faydalı olabilir. Gıda kıvamındaki değişikliklere rağmen sonuç alınamayan hastalar için perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) açılması önerilmektedir. PEG işleminin vital kapasitesi %50'nin altına düşmemiş ve preterminal fazda olmayan hastalara vakit kaybetmeden yapılması önerilmektedir. Yüksek kalorili beslenme hızlı ilerleyen hastalar için yararlı olabilir.

Kas-İskelet Sistemi Semptomları

Spastisite: Spastisite, ALS hastalarının çoğunda görülen yaygın bir semptomdur. Spastisiteyi engellemek için en yaygın kullanılan ilaçlar baklofen ve tizanidindir. Baklofen, oral uygulamanın etkisiz olduğu şiddetli spastisitesi olan hastalarda intratekal pompa aracılığıyla da uygulanabilir. Kannabinoidlerin ALS hastalarında spastisiteyi azaltabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Botulinum toksin enjeksiyonları oral tedavinin etkili olmadığı durumlarda yararlı olabilir. Kas güçsüzlüğünün ileri seviyede olduğu ALS hastalarında bir miktar spastisite görülmesi postürün ve eklem hareketlerinin korunmasında hastaya fayda sağlayabilir. Spastisiteyi azaltmak için yukarıda bahsedilen ajanların yüksek dozlarda kullanılmasının bu hastalarda fiziksel inaktivasyon gibi problemlere yol açabileceği de unutulmamalıdır.

Kas Krampları: Kas krampları, ALS hastalarında şiddetli ağrıya yol açarak hastanın günlük yaşam konforunu düşüren problemlerden biridir. Kas krampları için yaygın olarak kullanılan farmakolojik ajanlar meksiletin, fenitoin, karbamazepin ve levitirasetamdir. Meksiletinin ALS hastalarında, kas kramplarında doza bağımlı önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Meksiletin aynı zamanda sınıf 1b anti-aritmik bir ilaç olduğu için kardiyolojik açıdan stabil olmayan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Kinin sülfat, bradikardi ve Q-T aralığında uzama gibi kardiyak yan etkilere neden olabileceğinden ALS hastalarında kramp tedavisi için kullanımı önerilmemektedir.

Siyalore: ALS hastalarında sık görülen ve oldukça rahatsız edici semptomlardan biridir. Bulber başlangıçlı ALS hastalarında ve hastalığın geç evrelerinde daha sık olarak görülür. Siyalore tedavisinde ilk tercih atropin, amitriptilin, skopolamin ve glikopirolat gibi antikolinergik ilaçlardır. Anti-kolinergiklerin

ağız kuruluğu, kabızlık, bradikardi, kalp iletim bozuklukları gibi yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Farmakolojik tedavilerin başarısız olduğu veya yan etki görülen hastalarda, tükürük bezlerine botulinum toksin enjeksiyonu yapılması faydalı olabilir. Baş ve boyun bölgesine botulinum toksin enjeksiyonu dikkatli yapılmalıdır, hastada yutma problemi gelişmesi gibi komplikasyonlara yol açılabilir. Çok şiddetli, kontrol altına alınmayan siyalore olgularında tükürük bezlerine düşük doz radyoterapi verilmesi faydalı olabilir.

Ağrı: Hastalığın herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilir ve belirli bir patern olmaksızın vücudun herhangi bir bölümünü tutabilir. Birincil ağrı nöropatik ağrı, spastisite ve kramplardan kaynaklanan ağrıyı içerirken, ikincil ağrı esas olarak nosiseptiftir ve kas güçsüzlüğü ve atrofisinin ilerlemesi, eklemlerde ve bağ dokusunda dejeneratif değişikliklere neden olan uzun süreli hareketsizlik ve uzun süreli evde mekanik ventilasyon ile ortaya çıkar. ALS hastalarında ağrı insidansının %19 ila %80 arasında değiştiği gösterilmiştir. Hastalık ilerledikçe hem ağrı insidansı hem de ağrı şiddeti artma eğilimindedir. Ağrının türüne bağlı olarak, farmakolojik tedaviler gabapentin, pregabalin, amitriptilin, non-steroid antiinflatuar ilaçlar ve opioidleri içerir. ALS hastalarında ağrı tedavisini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir (20,21).

Duygudurum Bozuklukları: Depresyon, ALS hastalarında sık görülen bir durumdur ve hastaların %28-48'inde tespit edilmiştir. Depresyon genellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) veya trisiklik antidepressanlar ile tedavi edilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde psödobulber duygulanım bozukluğuna rastlanmıştır. Bu hastalarda sıklıkla kontrol edilemeyen ağlama veya gülme nöbetleri görülür. Dekstrometorfan ve kinidin kombinasyonu ALS'li hastalarda psödobulber semptomları %50'ye varan oranda azaltabilmektedir.

Bilişsel Bozukluk: Bilişsel bozukluk, özellikle de FTD, ALS'li hastalarda en engelleyici durumlardan biridir. FTD için şu anda FDA tarafından onaylanmış, hastalığı modifiye edici tedaviler bulunmamaktadır. Bununla birlikte, frontotemporal demansın bazı semptomları farmakolojik olarak tedavi edilebilir. Sitalopram, paroksetin, sertralin gibi SSRI'lar inhibisyon kaybını, aşırı yemeyi ve kompulsif davranışları kontrol etmeye yardımcı olabilir. Aynı şekilde huzursuzluk ve ajitasyonu azaltmak için olanzapin, katiapin ve aripiprazol gibi antipsikotikler faydalı olabilir. Bakım verenlerin FTD semptomları hakkında eğitimi, hastaların evde yönetimine yardımcı olmak için yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Blacher E, Bashiardes S, Shapiro H, et al. Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice. *Nature*. 2019;572(7770):474-480. doi:10.1038/s41586-019-1443-5
2. Niccolai E, Di Pilato V, Nannini G, et al. The Gut Microbiota-Immunity Axis in ALS: A Role in Deciphering Disease Heterogeneity?. *Biomedicines*. 2021;9(7):753. doi:10.3390/biomedicines9070753
3. Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders*. 2000;1(5):293-299. doi:10.1080/146608200300079536
4. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clinical Neurophysiology*. 2020;131(8):1975-1978. doi:10.1016/j.clinph.2020.04.005.
5. Hannaford A, Pavey N, van den Bos M, et al. Diagnostic Utility of Gold Coast Criteria in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Annals of neurology*. 2021;89(5):979-986. doi:10.1002/ana.26045
6. Shen D, Yang X, Wang Y, et al. The Gold Coast criteria increases the diagnostic sensitivity for amyotrophic lateral sclerosis in a Chinese population. *Translational neurodegeneration*. 2021;10(1):28. doi:10.1186/s40035-021-00253-2
7. Rowland LP. Progressive muscular atrophy and other lower motor neuron syndromes of adults. *Muscle Nerve*. 2010;41(2):161-165. doi:10.1002/mus.21565
8. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, et al. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. *Neurology*. 2009;72(22):1948-1952. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a8269b
9. Schito P, Ceccardi G, Calvo A, et al. Clinical features and outcomes of the flail arm and flail leg and pure lower motor neuron MND variants: a multicentre Italian study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2020;91(9):1001-1003. doi:10.1136/jnnp-2020-323542
10. Malin JP, Poburski R, Reusche E. Clinical variants of amyotrophic lateral sclerosis: hemiplegic type of ALS and Mills syndrome. A critical review. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 1986;54(4):101-105. doi:10.1055/s-2007-1001856
11. Chiò A, Moglia C, Canosa A, et al. Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. *Neurology*. 2019;93(10):e984-e994. doi:10.1212/WNL.0000000000008063)
12. Watanabe Y, Raaphorst J, Izumi Y, et al. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. *Journal of neurology*. 2020;267(5):1321-1330. doi:10.1007/s00415-019-09655-9
13. Pradat PF, Bruneteau G, Munerati E, et al. Extrapyramidal stiffness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Movement Disorders*. 2009;24(14):2143-2148. doi:10.1002/mds.22762
14. Desai J, Swash M. Extrapyramidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1999;67(2):214-216. doi:10.1136/jnnp.67.2.214

15. Piccione EA, Sletten DM, Staff NP, et al. Autonomic system and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2015;51(5):676-679. doi:10.1002/mus.24457
16. Rubio MA, Herrando-Grabulosa M, Navarro X. Sensory Involvement in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(24):15521. doi:10.3390/ijms232415521
17. Johnson SA, Fang T, De Marchi F, et al. Pharmacotherapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Approved and Upcoming Agents. *Drugs*. 2022;82(13):1367-1388. doi:10.1007/s40265-022-01769-1
18. Aschenbrenner DS. New Drug Approved For ALS. *The American journal of nursing*. 2023;123(1):22-23. doi:10.1097/01.NAJ.0000911516.31267.67
19. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et al. Trial of Sodium Phenylbutyrate-Taurur-sodiol for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2020;383(10):919-930. doi:10.1056/NEJMoa1916945
20. Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurology*. 2017;16(2):144-157. doi:10.1016/S1474-4422(16)30358-1
21. Kwak S. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: a narrative review. *Journal of Yeungnam medical science*. 2022;39(3):181-189. doi:10.12701/jyms.2022.00332

