



**Amyotrofik Lateral Skleroz: Klinik Özellikler
ve Güncel Tedavi Yaklaşımları**
Amyotrophic Lateral Sclerosis: Clinical Features
and Current Treatment Approaches

Tuba Tülay Koca

Malatya Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Malatya, Turkey

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis also known as Lou Gehring's disease, is the most common motor neuron disease characterized by motor neuron degeneration in the primary cortex, brainstem and spinal cord. This leads to widespread paralysis, respiratory insufficiency and death within an average of 3-5 years from disease onset. Majority of cases is sporadic and only 10% have a family story. One of the most interesting discovery in the field of neurodegeneration in recent years is genetic mutation in the C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72) gene, the most common mutation found to be causative of frontotemporal dementia, amyotrophic lateral sclerosis and concomitant of these two diseases. Currently curative therapy for amyotrophic lateral sclerosis is lacking. To date, one medication, Riluzole, has been proved to prolong survival, approximately 3-5 months, in amyotrophic lateral sclerosis. Researches aim to slow disease progression by targeting known pathophysiological pathways or genetics defects. Only symptomatic care to improve quality of life and survival is suggested. These includes respiratory and nutrition support; dysphagia and gastrostomy management; communication and mobility programs; spasticity prevention; pain medication; management of cognitive dysfunction, depression, mood disorders (especially apathy), fatigue, sleep disturbance and prevention of deep venous thrombosis.

Key words: Motor neuron diseases, amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia, riluzole, treatment.

ÖZET

Amyotrofik lateral skleroz, ayrıca Lou Gehring hastalığı olarak da bilinir, primer korteks, beyinsapı ve



spinal kordda motor nöron dejenerasyonu ile karakterize en sık görülen motor nöron hastalığıdır. Bu tutulum sonucu yaygın paralizi, solunum yetmezliği ve hastalık başlangıcından ortalama 3-5 yıl içinde ölüme yol açar. Vakaların çoğu sporadiktir ve sadece %10'unda aile öyküsü vardır. Son yıllarda nörodejenerasyon alanında en ilginç keşiflerden biri frontotemporal demans, amyotrofik lateral skleroz ve iki hastalığın birlikteliğinin nedeni olarak düşünülen C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72) mutasyonudur. Günümüzde amyotrofik lateral skleroz için küratif tedavi yoktur. Şimdiye kadar tek bir ilaç, Riluzol, amyotrofik lateral skleroz'da sağ kalımı uzatmayı, yaklaşık 3-5 ay, başarabilmiştir. Araştırmacılar bilinen patofizyolojik yollar ve genetik defektleri hedef alarak hastalık ilerleyişini durdurmayı hedeflemektedirler. Sadece semptomatik bakım yaşam kalitesini ve sağ kalımı artırmak için önerilmektedir. Solunum ve beslenme desteği; disfaji ve gastrostomi kontrolü; iletişim ve mobilite programları; spastisitenin önlenmesi; ağrı medikasyonu; kognitif disfonksiyon, depresyon ve duygudurum bozukluklarının (özellikle apati) kontrolü, yorgunluk, uyku bozukluğu ve derin ven trombozunun önlenmesini içermektedir.

Anahtar kelimeler: Motor nöron hastalıkları, amyotrofik lateral skleroz, frontotemporal demans, riluzol, tedavi

Giriş

ALS (amyotrofik lateral skleroz) ilk olarak 1870'li yıllarda Jean-Martin Charcot tarafından motor nöronlarda dejenerasyona yol açan yaşa bağlı bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. Hastalık asıl olarak santral sinir sisteminde fokal olarak başlar ve acımasızca yayılır¹. ALS motor nöron hastalıkları içinde sınıflandırılır. Motor nöron hastalıkları motor nöronların selektif ve progresif yıkımı ile karakterize nörolojik bozukluklardır. En sık görüleni Lou Gehrig hastalığı olarak da bilinen ALS'dir².

ALS geri dönüşümü olmayan paralizi ve 5 yıl içinde ölüme sonuçlanan hızlı ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Günlük 100 mg Riluzol'un tedavide kullanımı hastalığın sağ kalımını sadece 3-5 ay kadar uzatabilmektedir. Yapılan pek çok çalışma beklenen efektif tedavi ihtiyacına yanıt verememiştir. İskelet kası, enerji metabolizması ve hücre replasmanı odaklı yeni tedavi önlemleri hakkında çalışmalar mevcuttur. Beslenme önlemleri ile ilgili çalışmalar olduğu gibi, hücresel terapi strajedileri de geliştirilmektedir. Bunlar hastalık patofizyolojisi ile ilgili kök hücre çalışmaları, nöronları veya destek hücreleri ile ilişkili gen terapisi, nörotrofik faktörlerin salınımı ile yapılan destek terapisi, direk hücre replasmanları ile

yapılmaktadır. Gelecekteki gen terapileri bilinen mutasyonlardaki gen ekspresyonlarını azaltmak ve hatta ağırege proteinlerin yayılımını azaltma yollarını test etme üzerine olacaktır³.

Yapılan pek çok çalışmaya rağmen halen etyopatogenezi aydınlatılmamış ve bu nedenle efektif tedavisi olmayan; hasta ve aileler için yıkıcı bir hastalık olan ALS hakkında güncel bilgiler ışığında bilgiler vermeyi amaçladım.

Etyoloji ve Epidemiyoloji

ALS %0.2 sıklıkta nadir olarak görülen bir hastalıktır. Görülme sıklığı yaş, coğrafya, çevresel faktörler ve genetik değişkenlerine bağlı olarak değişmektedir⁴. Diğer yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıklar gibi ALS de genetik ve çevresel tetikleyiciler ile meydana gelir. Genetik faktörlere ek olarak ileri yaş, sigara, atletizm sporadik olgulardan sorumlu tutulmaktadır¹.

ALS en sık görülen motor nöron hastalığı ve 3. sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Vakaların sadece %10'u ailesel iken; geri kalanı sporadiktir. Ailesel olgulardaki genetik tetikleyiciler özellikle SOD1 (süperoksit dismutaz1), FUS, TARDBP, OPTN, VCP, UBQLN2, PFN1 ve C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72) mutasyonları gibi iyi tanımlanmıştır. Sporadik olgular ise halen açıklanamamaktadır^{5,6}.

Son yıllarda ALS'nin genetiği hakkında yapılan güncel buluşlar toksik mutant protein etkisi, RNA metabolizmasındaki disregülasyon üzerinedir. Son yıllardaki en önemli buluş C9orf72'deki intronik heksanükleotit tekrar genişlemeleri ile frontotemporal demans (FTD) birlikteliğidir. Özellikle ALS aile öyküsü olmayanlardaki C9orf72 mutasyonunun yüksek prevalansı sporadik ve ailesel formların ayırımında yardımcı olacaktır⁷.

Birincisi nörotoksik süreci tetikleyen proteinin instabilitesinden sorumlu SOD1 geni; ikincisi motor nöronlarda RNA'nın işlenmesinde bozulmaya neden olan TDP43, FUS ve C9orf72 genleri olmak üzere iki alanda genetik anlamda ispatlanmış bozukluklar tespit edilmiştir. Birkaç çalışmada ayrıca ALS'de nonnöronal hücrelerin (mikroglia, astroglia, oligodendroglia) de dejeneratif sürece katkıda buldukları gösterilmiştir. Güncel veriler akson ve motornöron terminal uçlarındaki moleküler olayların da önemini vurgulamaktadır⁸. Reaktif astrosit ve mikroglia hücreleri, hatta makrofaj ve T lenfosit infiltrasyonu ile karakterize nöroinflamasyon nörodejenerasyonda non-nöronal hücrelerin önemine dikkat çekmektedir. Motor hücreler, astrositler ve immün hücreler (mikroglia, T lenfositler) arasında karşılıklı iletişim söz

konusudur. Burdan yola çıkarak motor nöronlar çevresini proinflamatuvar durumdan nöroprotektif duruma modüle edilme amacı ile bu hücre popülasyonunun transplantasyonu tedavi seçeneği olarak düşünülebilir⁹.

ALS'nin genetik ve çevresel interaksiyonlar sonrası olduğu kabul görmüş bilimsel bir konsensustur. Fakat %10'luk bölümün geride kalan yüzdesi üzerinde pek net veriler elde edilememiş; genetik-çevresel etkileşim sonucu olduğu varsayılmıştır. Motor nöron hasarı ile hastalığa yol açan siyanobakteriler, kurşun, böcek ilacı, tarımsal kimyevi maddeler, sigara, yoğun fiziksel aktivite, travma ve elektromagnetik alan gibi çevresel ve yaşam stili ile ilişkili faktörler üzerinde durulmaktadır¹⁰. Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, ALS ve retinal dejenerasyon gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişimine yol açan prenatal ve postnatal hayattaki çevresel maruziyetler son yıllardaki çalışmaların konusu olmaktadır. Bu faktörler hangi moleküler mekanizmalar ile epigenetik değişikliklere yol açarak nörodejenerasyonu başlatıyorlar bilinmemektedir¹¹.

ALS hastalarında çeşitli gen mutasyonları tespit edilmesi ve FTD hastaları ile sıkı genetik ve klinik ilişkinin varlığı her iki hastalık için ailelere genetik danışmayı önermektedir. Bu sayede aynı bireydeki farklı gen mutasyonları, zayıf geno/fenotipik mutasyonlar, fenotipik pleitrofi gibi patojenite ve penetrans hakkında bilgi edinilmiş olunacaktır¹². C9orf72 genindeki mutasyonun sporadik ve FTD, ALS ve ALS-FTD birlikteliği ile ilişkisi son yılların en önemli buluşlarından. Günümüzde ALS ve ALS-FTD aynı hastalık spektrumunda olduğu düşünülmektedir¹³.

Yapılan çalışmalarda Bakır (Cu) dishomeostazisi Alzheimer, ALS ve Menkes hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Bu mortal sendromlar beyinde nöronların ciddi hasarı ve sinaptik yetmezlik ile karakterizedir. Bakırın hücrede birikiminin diğer metallerde olduğu gibi reaktif oksijen metabolitlerinin birikimine ve programlı hücre ölümüne neden olduğu düşünülmektedir¹⁵.

Kafa travmasının ALS etyolojisinde düşünülmesini nedeni profesyonel futbol oyuncularının birkaçında ALS'ye bağlı ölümlerin görülmesidir. Bu nedenle ALS ve futbol arasında ilişki olduğu varsayılmıştır. Bu birkaç faktör ile açıklanmaktadır. Baş bölgesine tekrarlayıcı travmalar, egzersiz, dallı zincirli aminoasitler gibi diyetel takviyeler ile nonsteroid antiinflamatuvar ajanların kullanımı bunlardan bazılarıdır¹⁶.

Patofizyoloji

ALS hem motor nöronlar hem de çevre gliyal hücrelerde gerçekleşen mitokondriyal disfonksiyon, hatalı-katlanmış protein agregasyonu, oksidatif stres, eksitoksisite, inflamasyon ve apoptozisi içeren kompleks patofizyolojik bir süreci izlemektedir¹. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), hipoksi ve ALS arasındaki ilişkinin ortaya konmasından sonra oksidatif stres, anjiogenik faktörler bilimsel araştırmaların ana konusu olmuştur. Deneysel fare modelleri VEGF promotörün kaybı ve SOD1'deki mutasyon sonucu kas atrofileri ve güçsüzlüğüyle karakterize ALS benzeri tablo ile sonuçlanmıştır. Alt ekstremitede gelişen motor dejenerasyon motor nöron dejenerasyonu, vaskülarite ve anjiogenik moleküller arasındaki önemli ilişkiyi ortaya koymaktadır. Buradan yola çıkarak diyebiliriz ki VEGF gibi moleküller ALS için tanısıl, tedavi ve prognostik anlamda önemli olabilir¹⁷. Oksidatif stresin ise presinaptik uçta fonksiyon bozukluğuna yol açarak motor nöron hasarına neden olabileceği düşünülmektedir¹⁸.

Motor nöron düzeyinde 'nöroinflamasyon' belirgin bir patolojik bulgudur ve mikrogliyal aktivasyon, astrogliosis, monosit ile T-hücre aktivasyonu ile karakterizedir. Hayvan modellerinde ve ALS hastalarında hem doğal hem de adaptif immün yanıtlar hastalık progresyonunu etkilerler, hastalığın farklı evrelerinde nöroprotektivite ve nörotoksisiteyi uyarırlar. Hasarlı nöronlardan ilk çıkan erken immün yanıtlar tamir ve kurtarma ile ilgili sinyalleri içerir. Hastalık ilerledikçe yararlı immün yanıtlardan (mikroglia M2 ve regülatör T hücreleri içerir), ölümcül immün yanıtlara (mikroglia M2 ve Th1 hücreleri içerir) kayma gerçekleşir. Hastalık sürecindeki immün sistemdeki dinamik değişimlerin daha iyi anlaşılması ile ALS'de efektif tedavi rejimleri geliştirilebilecektir¹⁰. ALS'nin bir diğer önemli özelliği motor nöronlar ve çevresindeki hücrelerde proteinöz, yaygın, sitoplazmik inklüzyonların birikimidir¹⁹.

Hücrel ve hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar sonucu elde edilen güncel veriler, motor nöronlar ve gliyal hücreler başta olmak üzere komşu hücreler ile olan komplike patolojik ilişkilerin ALS oluşumda rol oynadığını desteklemektedir. Burdan yola çıkarak gliyal hücre odaklı tedavi stratejileri hastalık önemi için geliştirilebilir²⁰.

ALS gelişimdeki motor nöron hasarına kan beyin bariyerindeki (KBB) değişikliklerin olası anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir. KBB'deki bozulma mutant SOD1 geni taşıyan fare modelleri ve familial ALS hastalarındaki mikrovasküler patolojinin en önemli bulgusudur²¹.

Klinik Özellikler

ALS korteks, beyin sapı ve spinal korddaki istemli kas grublarının kontrolünden sorumlu motor nöronların ilerleyici hasarı ile karakterizedir. ALS üst ve alt motor nöronlarda kayıplarla seyredir. Zamanla ilerleyici kas atrofisi ve diffüz paraliz gelişir. Ölüm solunum yetmezliğindedir^{9,22}.

Klinik tanı üst ve alt motor nöron disfonksiyonuna ait progresif semptomlar ile başlar ve EMG ile desteklenir. Hastalık heterojendir fakat hastaların çoğunluğu hastalık başlangıcından 3 yıl içinde solunum yetmezliğinden ölür¹. Medikal tedavi kısıtlı olmasına rağmen solunum, beslenme ve mobilite desteğinin hastalık sürecine etkisi büyüktür²². Kas güçsüzlüğü fiziksel aktivitede ciddi kısıtlılık meydana getirebilir ve kullanılmama atrofileri le kardiyovasküler yetersizlikler gelişebilir. Hastada mobilite kısıtlılığına bağlı depresif semptomlar, isteksizlik gelişebilir²³.

Hastalığın başlangıcından ortalama 3-5 yıl içinde ölüm gerçekleşir. Ailesel vakalarda hastalığın genetik zemini iyi anlaşılmalı başlansa da halen altta yatan patoloji bilinmemektedir ve efektif tedavisi yoktur. Neden bilinmediği için tedavinin şekillendirimi de zorluk teşkil etmektedir²⁴. Özellikle FTD olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar ile klinik ve patolojik birliktelik söz konusudur¹. Son birkaç dekatta yapılan çalışmalar FTD ie ALS hastalıklarının altında yatan patolojik süreçlerin benzer olduğunu desteklemektedir^{12,13,25}.

ALS hastalarının Cambridge Davranış Envanteri (CBE) ile test edildiği Lillo ve arkadaşlarının²⁶ yaptığı çalışmada; ALS hastalarının %80'inde azalmış motivasyon, %41'inde orta-ciddi apati, %30'unda depresyon gözlenmiştir. Bulbar veya ekstremitte başlangıçlı ALS hastaları arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Hastaların %20'sinde anormal davranış ve stereotipik motor davranışlar gözlenirken; %11'nin ise FTD tanı kriterlerini karşıladığı saptanmıştır. 'Apati' ALS hastalarında en belirgin kognitif bozukluk olarak gözlenmiştir.

ALS hastalarında kognitif değişikliklerin araştırıldığı Ringholz ve arkadaşlarının²⁷ yaptığı 279 hastanın dahil edildiği bir diğer çalışmada hastaların %50'sinde özellikle karar verme disfonksiyonu (executive dysfunction) ve hafif hafıza bozukluğu olmak üzere kognitif bozukluk tespit edilmiştir. Özellikle FTD özellikleri gösteren hastalarda daha ciddi bozukluklar saptanmıştır. ALS hastaları frontotemporal demansın davranışsal varyantı (bv-FTD) ile kısa

sürelî hafıza, inhibitör kontrol ve davranışsal ölçümler bakımından benzer özellikler göstermektedir. Bu bulgular ALS'de gizli orbitofrontal disfonksiyona da işaret etmektedir^{28,29}.

Görüntüleme

Beyinde hastalık oluşumuna neden olan mekanizma pek çok görüntüleme yöntemi ile test edilmiştir¹. ALS tanısı sıklıkla şüphelidir çünkü hastalık başlangıcında motor nöron tutulumu genellikle fokaldır ve pek çok sendrom ALS'yi taklit eder. Bu nedenle nörolojik muayene ve iğne elektromiyografi (EMG) önemli tanısal araçlardır. ALS hastaları tanı konmadan önce sıklıkla birden fazla kez iğne EMG ile test edilirler. Ultrasonografi (US) son zamanlarda nöromusküler bozuklukların tanısında noninvazif test olarak kullanılmaktadır. US kas hacmi, eko yoğunluğu ve fasikülasyonların değerlendirimi ile alt motor nöron tutulumunu tespit edebilir. US ve EMG'nin karakteristik fasikülasyonların tespitinde kombine kullanımı ALS için Awaji tanısal kriterlerin duyarlılığını artırmaktadır. ALS için standardize bir US tekniği henüz geliştirilmemiştir^{1,2,30}.

Standard tomografi (CT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemleri kaba yapısal sinir sistemi değişikliklerini göstermemektedir. Konvansiyonel nörogörüntüleme teknikleri hastalığın patofizyolojisi hakkında çok az bilgi vermektedir. Yapısal (structural) MRI, diffüzyon tensör görüntüleme (DTI), proton manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) gibi ileri görüntüleme teknikleri sinir sistem değişikliklerini değerlendirme imkanı tanımaktadır. Bunlar gri ve beyaz cevherdeki fokal kayıplar, beyaz madde yolağı devamlılığında azalma, beyin nöral ağda, kimyasal, metabolik, reseptör dağılımında değişiklikleri kapsamaktadır³¹.

ALS hastalarının ses bazlı morfometri (VBM) ve DTI ile 6 aylık takip sonucu; inferior frontal girusda minimal beyaz cevher hacminde azalma, özellikle bilateral premotor korteks parasantral lobülde gri cevherde belirgin azalma tespit edilmiştir. DTI ile bilateral kortikospinal trakt, insula, ventrolateral premotor ve parietal korteks'de azalmış fraksiyonel anizotropi tespit edilmiştir. 6 aylık takip sonrası gri cevherde yaygın azalma ve DTI anormalliklerinin bilateral frontal loblara yayıldığı gözlenmiştir³².

ALS ve bv-FTD kognitif, nöropsikiyatrik ve motor bulguların birarada görüldüğü multisistemik nörodejeneratif bozukluklardır. Bu iki hastalık grubunda VBM ile serebellumda spesifik patternlerde subrejonel atrofi tespit edilmiştir³³. ALS ve FTD ayırımında MRI ve MRS teknikleri

kullanılabilmekle birlikte kombine hastalıkta (ALS ve FTRD) kullanıldıklarında bu iki hastalığın tek bir patolojik sürece ait farklı özellikler gösterdikleri saptanmıştır^{1,25,34}.

ALS ve FTD hastalarının ortak klinik, patolojik ve genetik birlikteliklerinin yanında beyaz ve gri cevher değişikliklerinin VBM ve DTI ile test edildiği çalışmada ALS grubunda özellikle motor korteks, anterior singulat ve bu bölgelerdeki beyaz cevher yolaklarında değişiklikler gözlenmiştir. ALS-FTD grubunda ise frontal ve temporal loblarda yaygın gri ve beyaz cevher değişiklikleri gözlenmiştir. Burdan yola çıkılarak ALS diğer grubtan kortikospinal yolak tutulumu ile ayırd edilebilir diyebiliriz³⁵. ALS, bv-FTD ve ALS-FTD birlikteliğini ayırd etmek amacı ile geliştirilen görsel MRI kortikal atrofi skalasında; motor korteks, anterior singulat ve anterior temporal atrofi ALS-FTD birlikteliği için tanısal anlamda ayırd edici olduğu saptanmıştır³⁶.

ALS hastalığı için sistatin C ve glutamat gibi hastalığın tanısı, takibi ve prognozunu belirlemede çeşitli belirteçler çalışılmış fakat rutin pratikte pek kullanılmamaktadır. Diffüzyon bazlı nörogörüntüleme yöntemleri ise yapılan analizler sonucu yetersiz sensitivite ve spesifite göstermektedir³⁷.

Güncel Tedavi Yaklaşımları

ALS yüksek genetik ve fenotipik değişkenlik gösteren bir nörodejeneratif hastalıktır. Çoğu hastada halen sebep bilinmemektedir. Farklı biyolojik patojenik süreçleri hedefleyen tedaviler üzerinde durulmaktadır³⁸. Lou Gehrig'in ALS'den ölümü sonrasında hastalığın anlaşılmasında pek çok ilerleme kaydedilmiştir. Bugün pek çok klinisyen Gehrig'in kendisine tedavi olarak verdiği gibi vitamin E tedavisini önermektedir³⁹.

1996'dan beri kullanılan Riluzol, glutamat antagonistidir. Hastalık sağ kalımını uzatan tek ilaçtır. Günlük 100 mg Riluzol ALS hastalarının hayatını ortalama 3-5 ay uzatmaktadır ve pek çok ülkede kullanılmaktadır. Orta etkinlikte ve pahalıdır, minör yan etkileri mevcuttur. Hastalığın sağ kalımını artıracak yeni tedavi edici ajanlara acilen ihtiyaç vardır⁴⁰. Bu nöroprotektif ajanlar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Araştırmacılar bilinen patofizyolojik ve genetik mekanizmaları hedefleyerek hastalık sürecini engelleyen yeni ajanların keşfetme amacındalar. Güncel tedavi yaklaşımları 'Nogo' gibi kas proteinleri, enerji dengesi, hücre replasmanı ve mutasyonlar sonucu oluşan anormal gen ürünlerini hedef almaktadır. Nöromusküler bileşkedeki 'Nogo-A' gibi proteinlerin değişimi veya direk kas

gücünü artıran tedaviler şeklinde iki farklı kas düzeyinde yaklaşım mevcuttur^{1,41}. Hastalık gelişimi ile ilgili birkaç hipotez olmasına karşın henüz etyolojisi tam aydınlatılamamıştır. Kök hücre tedavilerinin etyolojiden sorumlu birkaç mekanizmayı hedefleyerek etkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur⁴².

Motor nöron replasman tedavisi bazı çalışmalarca halen önemli bir konu olsa da; kök hücreleri ölen motor nöronlara destek olan ve halen kaslar ile bağlantılı hücreler olarak kullanmak daha mantıklı bir tedavi gibi görünmektedir. Bu inflamasyonu azaltmak, büyüme faktörlerini artırmak ile mümkün olabilir²⁵. Parkinson ve Alzheimer hastalığında olduğu gibi ALS'de de non-nöronal hücrelerin nöronal hücre kaybına katkıda bulunduğu düşünülmektedir^{9,20}.

ALS'de küratif tedavi olmadığı için optimal tedavi semptom kontrolü, yaşam kalitesinin korunmasını amaçlayan multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Fonksiyonel kapasiteyi idame ettirmek ve artırmak amacı ile aerobik egzersiz; kognisyonu artırmak amacı ile kognitif davranışçı terapi etkindir²⁴.

ALS semptomları ile hastaya ve bakıcısına ciddi yük getiren bir hastalıktır. Rehabilitasyon hastalığın farklı evrelerinde hastanın bağımsızlığını, fonksiyonunu, güvenliğini, yaşam kalitesini artırmayı ve hastalıkla ilgili semptomları azaltmayı hedeflemektedir. Splintleme, egzersiz, yardımcı araçlar, adaptif araçlar önerilmektedir¹¹. ALS hastalarına hastalığın her evresinde fonksiyonel yeteneklerini artıracak, engelliliklerini ve komplikasyonlarını azaltacak bir rehabilitasyon programı etkili olacaktır. Ailelere ve hastalara verilen duygusal ve fiziksel destek ile palyatif bakım programları uygulanmalıdır^{1,43,44}.

Yaşam kalitesini artırmak için hastalık modifiye tedavi (tek ilaç Riluzoldür), vitamin D, solunum düzenlenmesi, sekresyonlar, beslenme, disfaji, gastrostomi, iletişim problemleri, mobilite, spastisite, ağrı, kognisyon, depresyon, emosyonel labilite, yorgunluk, uyku bozukluğu, boyunu tutamama, derin ven trombozu gibi konularda semptomatik tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır⁴⁵. Hastalık patofizyolojisindeki biyolojik süreçler aydınlatıldıkça hastalığın sağ kalımı için yeni terapötik hedefler belirlenecektir^{46,47}.

Sonuç

ALS geri dönüşümü olmayan paralizi ve 5 yıl içinde ölüme sonuçlanan hızlı ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Tedavide kullanılan tek ilaç olan Riluzol hastalık sağ kalımını sadece 3-5 ay kadar uzatabilmektedir. Vakaların büyük bir bölümü sporadiktir (%90) ve

etyolojide pek çok faktör; sigara, atletizm, ileri yaş, siyanobakteriler, kurşun, bakır, böcek ilacı, tarımsal kimyevi maddeler, sigara, yoğun fiziksel aktivite, kafa travması, elektromagnetik alan, perinatal etkenler; sorumlu tutulsa da tam nedeni bilinmemektedir. Protein yıkımında disfonksiyon, glutamat eksitoksitesi, mitokondriyal disfonksiyon, apoptozis, kan beyin bariyerinde bozulma, oksidatif stres ve inflamasyon patogenezinden sorumlu tutulan mekanizmalar bazılarıdır. Hastalığı geciktirecek, ilerlemesini yavaşlatacak, sağ kalımı uzatacak ve hastalığın yükünü azaltacak nöroprotektif ajanların geliştirilmesi için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Gordon PH. Amyotrophic lateral sclerosis: an update for 2013 clinical features, pathophysiology, management and therapeutic trials. *Aging Dis.* 2013;4:295-310.
2. Bali T, Miller TM. Management of amyotrophic lateral sclerosis. *Mo Med.* 2013;110(5):417-21.
3. Gordon P, Corcia P, Meininger V. New therapy options amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:1907-17.
4. Chio A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology.* 2013;41:118-30.
5. Lebnond CS, Kaneb HM, Dion PA, Rouleau GA. Dissection of genetic factors associated with amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol.* 2014;262PB:91-101.
6. Renton AE, Chio A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci.* 2014;17:17-23.
7. Van Damme P, Robberecht W. Clinical implications of recent breakthroughs in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2013;26:466-72.
8. Sreedharan J, Brown RH Jr. Amyotrophic lateral sclerosis: problems and prospects. *Ann Neurol.* 2013;74:309-16.
9. Rizzo F, Riboldi G, Salani S, Nizzardo M, Simone C, Corti S et al. Cellular therapy to target neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:999-1015.
10. Trojsi F, Monsurro MR, Tedeschi G. Exposure to environmental toxicants and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: state of the art and research perspectives. *Int J Mol Sci.* 2013;14:15286-311.
11. Modgil S, Lahiri DK, Sharma VL, Anand A. Role of early life exposure and environment on neurodegeneration: implications on brain disorders. *Transl Neurodegener.* 2014;(3):9.
12. Chio A, Battistini S, Calvo A, Caponnetto C, Conforti FL, Corbo M et al. Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:478-85.

13. Bennion Callister J, Pickering-Brown SM. Pathogenesis/genetics of frontotemporal dementia and how it relates to ALS. *Exp Neurol*. 2014;262PB:84-90.
14. Vucic S, Rothstein JD, Kiernan MC. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. *Trends Neurosci*. 2014;37:433-42.
15. Ahuja A, Dev K, Tanwar RS, Selwal KK, Tyagi PK. Copper mediated neurological disorder: vision into amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer and Menkes disease. *J Trace Elem Med Biol*. 2014;29C:11-23.
16. Beghi E. Are Professional soccer players at higher risk for ALS? *Amyotrophic Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14:501-6.
17. Anand A, Thakur K, Gupta PK. ALS and oxidative stress: the neurovascular scenario. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:635831.
18. Pollari E, Goldsteins G, Bart G, Koistinaho J, Giniatullin R. The role of oxidative stress in degeneration of the neuromuscular junction in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Cell Neurosci*. 2014;(8):131.
19. Pandya RS, Zhu H, Li W, Bowser R, Friedlander RM, Wang X. Therapeutic neuroprotective agents for amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:4729-45.
20. Valori CF, Brambilla L, Martorana F, Rossi D. The multifaceted role of glial cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71:287-97.
21. Garbuzova-Davis S, Sanberg PR. Blood-CNS barrier impairment in ALS patients versus an animal model. *Front Cell Neurosci*. 2014;(8):21.
22. Heath PR, Kirby J, Shaw PJ. Investigating cell death mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis using transcriptomics. *Front Cell Neurosci*. 2013;(7):259.
23. van Groenestijn AC, van de Port IG, Schröder CD, Post MW, Grupstra HF, Kruitwagen ET et al. Effects of aerobic exercise therapy and cognitive behavioural therapy on functioning and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis: protocol of the FACTS-2-ALS trial. *BMC Neurol*. 2011;(11):70.
24. Thomsen GM, Gowing G, Svendsen S, Svendsen CN. The past, present and future of stem cell clinical trials for ALS. *Exp Neurol*. 2014;262PB:127-137.
25. Fecto F, Siddique T. Making connections: pathology and genetics link amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobe dementia. *J Mol Neurosci*. 2011;45:663-75.
26. Lillo P, Mioshi E, Zoing MC, Kiernan MC, Hodges JR. How common are behavioural changes in amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph Lateral Scler*. 2011;12:45-51.
27. Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M, Cooke NA, Mosnik DM, Schulz PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology*. 2005;65:586-90.

28. Lillo P, Savage S, Mioshi E, Kiernan MC, Hodges JR. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: A behavioural and cognitive continuum. *Amyotroph Lateral Scler*. 2012;13:102-9.
29. Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15:9-14.
30. Misawa S. Utility of muscle ultrasonography for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Nerve*. 2014;66:229-36.
31. Foerster BR, Welsh RC, Feldman EL. 25 years of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:513-24.
32. Senda J, Kato S, Kaga T, Ito M, Atsuta N, Nakamura T et al. Progressive and widespread brain damage in ALS: MRI voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011;12:59-69.
33. Tan RH, Devenney E, Dobson-Stone C, Kwok JB, Hodges JR, Kiernan MC et al. Cerebellar integrity in the amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal dementia continuum. *PLoS One*. 2014;9:105632.
34. Sarac H, Zagar M, Vranjes D, Henigberg N, Bilic E, Pavlisa G. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Coll Antropol*. 2008;32:205-10.
35. Lillo P, Mioshi E, Burrell JR, Kiernan MC, Hodges JR, Hornberg M. Grey and white matter changes across the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *PLoS One*. 2012;7:e43993.
36. Ambikairajah A, Devenney E, Flanagan E, Yew B, Mioshi E, Kiernan MC et al. A visual MRI atrophy rating scale for the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15:226-34.
37. Blasco H, Corcia P, Pradat PF. What are the applications of biomarkers in ALS today?. *Presse Med*. 2014;43:569-79.
38. Poppe L, Rue L, Robberecht W, Van Den Bosch L. Translating biological findings into new treatment strategies for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Exp Neurol*. 2014 262PB:138-151.
39. Carter GT, Krivickas LS, Weydt P, Weiss MD, Miller RG. Drug therapy for amyotrophic lateral sclerosis: Where are we now? *IDrugs*. 2003;6:147-53.
40. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003;4:191-206.
41. Current clinical trials and underlying pathomechanisms. *Nervenarzt*. 2008;79:653-61.
42. Meamar R, Nasr-Esfahani MH, Mousavi SA, Basiri K. Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurosci*. 2013;20:1659-63.

43. Majmudar S, Wu J, Paganoni S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: why it matters. *Muscle Nerve*. 2014;50:4-13.
44. Janiszewski DW, Carosco JT, Wisham LH. Amyotrophic lateral sclerosis: a comprehensive rehabilitation approach. *Arch Phys Med Rehabil*. 1983;64:304-7.
45. Jenkins TM, Hollinger H, McDermott CJ. The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014. doi: 10.1097/WCO.0000000000000135.
46. Zhao W, Beers DR, Appel SH. Immune-mediated mechanism in the pathoprogession of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013;8:888-99.
47. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:617-28.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Tuba Tülay Koca
Malatya Devlet Hastanesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği
Malatya, Turkey
e-mail: tuba_baglan@yahoo.com