



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

**AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ
HASTALARINDA SOLUNUM VE YUTMA
FONKSİYON BOZUKLUKLARININ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazan ŞİMŞEK ERDEM

Antalya, 2013



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

AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ HASTALARINDA SOLUNUM VE YUTMA FONKSİYON BOZUKLUKLARININ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazan ŞİMŞEK ERDEM

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Hilmi UYSAL

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

“Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2011.04.0101.037 Proje No ile desteklenmiştir”

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimin ve tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimleri ile besleyip aydınlatan, koşulsuz desteğini her an hissettiğim tüm değerli hocalarıma,

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

Hastalarım,

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

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Grafikler Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. MOTOR NÖRON HASTALIKLARI	4
2.1. ALS Hastalığının Epidemiyolojisi	5
2.2. ALS Hastalığının Klinik Semptom ve Bulguları	6
2.3. ALS Hastalığının Patolojisi	8
2.4. ALS Hastalığının Etyopatogenezi	9
2.5. ALS Hastalığının Tanısı	14
2.6. ALS Hastalığının Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi	16
2.7. ALS Hastalığının Tedavisi	20
2.8. ALS’de Disfalji ve Dispnenin Yönetimi	20
3. YUTMA VE SOLUNUM ANATOMİSİ VE NÖROFİZYOLOJİSİ	22
4. GEREÇ ve YÖNTEMLER	27
4.1. Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi	28
4.2. Solunum Testleri	29
4.3. Radyolojik Görüntüleme	29
4.4. Transkranial Magnetik Stimülasyon	31
4.5. Yutmanın Değerlendirilmesi	32
4.6. Yutma ve Solunuma Yönelik EF Çalışmalar	34
4.7. İstatistik	36
5. BULGULAR	37
5.1. Olguların Demografik Özellikleri	37
5.2. Olguların Disfaji Limiti	43
5.3. Olguların Solunum Fonksiyon Testleri	44
5.4. Olguların Solunum ve Yutma Fonksiyon Bozukluklarının Dağılımı	48
5.5. Olguların Yutma ve Solunum EMG Sonuçları	48

6. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	60
7. ÖZET	77
8. ABSTRACT	79
9. KAYNAKLAR	81
10. EKLER	91
Ek 1. Olgu Rapor Formu	91
Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu	99
Ek 3. Hasta dataları	102

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADM	Adduktor digiti minimi
ALS	Amiyotrofik lateral skleroz
AMN	Alt motor nöron
APB	Abdüktör policis brevis
BKAP	Bileşik kas aksiyon potansiyeli
CPG	Santral pattern jeneratör
DL	Disfaji limiti
DRG	Dorsal Respiratuvar Grup
DSG	Dorsal yutma grubu
DTG	Difüzyon Tensor Görüntüleme
EMG	Elektromiyografi
KME	Kortikal motor eşik
KSP	Kortikal sessiz period
MEP	Motor Evoked Potansiyel
MR	Magnetik rezonans
MÜP	Motor ünit potansiyeli
NA	Nukleus ambiguus
NTS	Nukleus traktus solitarius
PBP	Progresif Bulber Paralizi
PEG	Perkutan endoskopik gastrostomi
PLS	Primer Lateral Skleroz
PMA	Progressif Muskuler Atrofi
PRG	Pontin Respiratuvar Grup
RG	Respiratuvar Grup
SMİZ	Santral motor iletim hızı
SOD	Süperoksid dismutaz enzim
TA	Tibialis anterior
TMS	Transkranyal magnetik stimülasyon
ÜMN	Üst motor nöron
VMRF	Ventromedüller retiküler formasyon
VSG	Ventral yutma grubu

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. ALS hastasında lumbar kordun ön boynuz hücreindeki bunina cisimciği	8
2.2. SOD enziminin işlevi	10
2.3. ALS hastalığındaki nörodejenerasyonun hücresel ve molekuler süreçleri	14
3.1. Yutmanın CPG'sinin nöroanatomik şeması	24
3.2. Kesişen CPG'ler. Solunum, öksürük, yutma ve kusma santral patern jeneratörlerinin dinamik ilişkilerinin şematik temsili	26
4.1. Elektrofizyolojik yutma kayıt yöntemi	35
4.2. Elektrofizyolojik yutma kayıt yöntemi	36
5.1. Ekspiryuma denk getirilen istemli yutmada yutma sensörü ve submental EMG'de yutma aktivitesi gözlenmektedir	50
5.2. İnspiryuma denk getirilen istemli yutmada yutma sensörü ve submental EMG'de yutma aktivitesi ve yutma apnesi gözlenmektedir	50
5.3. İnspiryuma denk getirilen ancak istemli yutmanın inspiyumda yapılamayıp ekspiryumda yapıldığı bir olgunun submental EMG aktivitesi inspiyum sırasında başladığı halde yutma sensörü ekspiryumda aktive olduğu gözlenmektedir	54
5.4. ALS olgusunun T2 MR görüntüsünde kapsüla interna arka bacağında intensite artışı görünümü	57
5.5. 1) Sağlıklı kontrol grubunun MR traktografi tensor görüntülerde internal kapsülden yapılan ölçümler. 2) Sağlıklı kontrol grubunun MR traktografi tensor görüntülerde ponstan yapılan ölçümler.	58

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
5.1. ALS olgularının cinsiyete göre dağılımı	37
5.2. ALS olgularının yaş histogramı	37
5.3. ALS olguların tanı konulduktan sonra çalışmaya alınıncaya kadar geçen sürelerinin histogramı	38
5.4. ALS olgularının El-Escorial tanı kriterlerine göre dağılımı	38
5.5. ALS olgularının evreleme sistemine göre dağılımı	39
5.6. Olguların başlangıç bölgelerine göre dağılımı	40
5.7. ALS olgularının klinik olarak bulber tutulumu oranı	40
5.8. ALS olgularının disfaji limitinin histogramı	43
5.9. ALS olgularının başlangıç bölgelerine göre disfaji limitinin dağılımı	44
5.10. Olguların Forced Vital Kapasite ve SNIP değerlerinin arasındaki korelasyonu	45
5.11. ALS olgularının başlangıç bölgelerine göre SNIP değerleri	45
5.12. Olguların bulber tutulumuna göre FVC değerlerinin dağılımı	46
5.13. Olguların bulber tutulumuna göre SNIP değerlerinin dağılımı	46
5.14. Olguların disfaji limiti ile Forced Vital kapasite değerlerinin korelasyonu	47
5.15. Olguların disfaji limiti ile SNIP değerlerinin korelasyonu	47
5.16. ALS olgularının yutmalı inspiryum ve yutmasız inspiryum sürelerinin karşılaştırılması	51
5.17. ALS olguların yutmalı ekspiryum ve yutmasız ekspiryum sürelerinin karşılaştırılması	52
5.18. ALS olgularının Forced Vital Kapasite değerleri ile yutmalı ve yutmasız inspiryum süreleri arasındaki farkın korelasyonu	53
5.19. ALS olgularının inspiryumda yutma yapabilme oranlarının dağılımı	54
5.20. Disfaji limitine göre inspiryumda yutma yapabilme oranı	55
6.1. ALS olgularından ikinci SNIP ölçümü yapılabilen 15 olgunun değerleri	64

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. ALS’de öne sürülen potansiyel mekanizmalar	9
2.2. Gözden geçirilmiş El Escorial tanı kriterleri	15
2.3. ALS’de EMG’nin yeri	16
2.4. ALS açısından önerilen iğne EMG protokolü	17
2.5. Alt motor nöron kaybının elektrodiagnostik bulguları	18
2.6. ALS hastalarında gözlenen TMS değişiklikleri	19
5.1. ALS olguların Medikal Araştırma Konseyinin ölçeğine kas fonksiyonlarının dağılımı	39
5.2. ALS olgularının ALS Fonksiyonel, Appel ve Norris Skalalarının yutma ve solunum alanındaki ortalama skorları	41
5.3. Bulber tutulumu olan ve olmayan ALS olgularının ALS Fonksiyonel Skalası, Appel ve Norris Skalalarının yutma ve solunum alanlarının ortalama skorları	42
5.4. ALS olgularının EMG bulguları	43
5.5. Olguların solunum testlerinin ortalaması	44
5.6. ALS olgularının solunum ve yutma fonksiyon bozukluklarının dağılımı	48
5.7. ALS olgularının A-C, A-O, O-2 değerleri	48
5.8. Bulber tutulumuna göre ALS olgularının A-C, A-O, O-2 değerleri	48
5.9. Yüzeyel ve Diyafragma EMG’si birlikte yapılan 15 olgunun yutmalı ve yutmasız inspiryum, ekspiryum ve yutma apnesi süreleri	49
5.10. ALS olgularının yutmalı ve yutmasız inspiryum, ekspiryum süreleri ve aralarındaki fark, yutma apne sürelerinin değerleri	51
5.11. Bulber tutulumu olan ve olmayan ALS olgularının yutmalı ve yutmasız inspiryum, ekspiryum ve yutma apnesi süreleri	52
5.12. ALS olgularının MEP değerleri	56
5.13. ALS hastalarının ve kontrol grubunun MR traktografi bulguları	59

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) üst ve alt motor nöronların birlikte tutulduğu ilerleyici dejeneratif bir hastalık olup, motor nöron hastalıklarının en sık görülen formudur (1). ALS hastalığında üst ve alt motor nöron ölümü multifaktöriyel mekanizmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır. 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 orta çıkmaktadır (2).

ALS hastalarının yaklaşık %75’i ekstremiteler, %20’si bulbar, %5’i respiratuar veya gövde başlangıçlıdır (3). Bulbar başlangıçlı hastalar sıklıkla dizartri veya disfaji, ekstremiteler başlangıçlılar atrofi ve güçsüzlük ile, gövde başlangıçlılar solunum sıkıntısı ile başvururlar (2).

ALS hastalığı için çok sayıda ajan denenmiş olmasına rağmen tedavi seçenekleri çok kısıtlıdır. Günümüzde onaylanmış tek tedavi antiglutaminerjik tedavi olan riluzole tedavisidir (4).

ALS hastalarının prognozunu ve mortalitesini etkileyen en önemli faktörlerden birisi disfaji diğeri ise solunum ile ilgili sorunlardır. ALS hastalığının %10-30’unda erken semptom disfajidir (5). Disfaji ve orofaringeal güçsüzlük nedeniyle ALS hastalarında yetersiz kalori, sıvı alımı ve kilo kaybı olmaktadır. Disfaji aspirasyon ve boğulma riskini arttırmaktadır (6).

ALS’li hastayı hastalık seyri boyunca disfaji yönünden izlemenin önemli olduğu anlaşılmaktadır. Disfajiyi incelemenin farklı yöntemleri bulunmakla birlikte klinik değerlendirme, su yutma testleri, video flouroskopi, klinik nörofizyolojik çalışmalar öncelikli olarak kullanılan yöntemlerdir.

ALS’li hastaların mortalite nedeni çoğunlukla solunum yetmezliğidir (3). Spinal kord ön boynuz hücreleri veya solunum merkezinin nöronal kaybı motor nöron hastalıklarında solunum yetmezliğinden sorumlu tutulmaktadır. Klinik izlem sırasında ALS’li hastaların tanısından sonra sık aralıklarla solunum testlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla geniş ölçüde kullanılan Forced Vital Kapasitedir (FVC). Vital

kapasitenin prognostik bilgisi noninvaziv ventilasyonun ihtiyacı hakkında yardımcı olmaktadır. Bulbar güçsüzlüğü olan ve ileri evre ALS hastalarında da vital kapasite ölçümü teknik nedenlerle beklenen düzeyde yapılamamaktadır. Diğer bir seçenek olan Sniff Nasal Basınç (SNIP) testi bulbar güçsüzlüğü olan ALS'li hastaların ağızlık kullanımına gerek olmaması nedeniyle maksimum inspiryum basıncı ve forced vital kapasiteye göre daha uygun ve kullanılabilmir bir testtir. SNIP testi diyaframın gücü ile iyi korele olduğu da gösterilmiştir (7).

Alt motor nöron tutulumu EMG ve kas biyopsisi ile tanımlanabilmektedir oysa üst motor nöron tutulumunun erken dönemde tanınması çeşitli güçlükler içermektedir (8,9). Üst motor nöron tutulumuna bağlı değişiklikler, kortikobulbar traktustaki myelininin, piramidal nöronların, Betz hücrelerin kaybı ve motor kortekste gliosis gibi patolojik değişiklikleri içermektedir (10). Üst motor nöron etkilenimi, serebral korteksin ve kortikospinal spinal traktusun dejenerasyonuna bağlıdır. ALS hastalarının konvansiyonel beyin emar (MR) T2 ağırlıklı görüntülemelerinde ve FLAIR (fluid -attenuated inversion recovery) sekansları gibi güvenilir sekanslarda kortikospinal traktusta sinyal artışı olabilmektedir. Bu sinyal artışı özellikle internal kapsulun arka bacağında belirgindir ve kortikospinal traktustaki demyelinizasyon ve dejenerasyonu yansıtır (11,12).

MR- traktografi yönteminde kortikospinal yollar gösterilerek ölçülen fraksiyonel anizotropi (FA) ile etkilenimin derecesi hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. Ayrıca MR-spektroskopi ile metabolit seviyeleri in-vivo ölçülerek, nöronal yada aksonal etkilenim açısından değerlendirme yapılabilmektedir.

Kortikospinal traktın fonksiyonel durumu ve santral motor yolların iletimi hakkında Transkranyal Magnetik Stimulasyon (TMS) yöntemi ile bilgi edinmek mümkündür. TMS ALS li hastaların tanı ve izleminde en sık kullanılan ve üst motor nöron tutulumuna yönelik bilgi veren elektrofizyolojik yöntem olma özelliğini korumaktadır.

ALS hastalarında yutma ile solunum fonksiyonları arasındaki yüksek düzeydeki koordinasyonun normal olarak sürdürülüp sürdürülemediği tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın temel amacı ALS'li hastalarda solunum ve yutma fonksiyon bozukluğunun birbiriyle ilişkisini klinik ve elektrofizyolojik olarak incelemektir. ALS'li hastaların kortikospinal traktus dejenerasyonunun varlığı radyolojik olarak konvansiyonel MR görüntülemesi, diffuzyon MR traktografisi ve MR spektroskopisi ile değerlendirilmiştir. Ayrıca kortikospinal traktus etkilenimi elektrofizyolojik olarak da TMS yöntemi ile elde edilen motor uyarılmış potansiyeller ile değerlendirildi. ALS'li hastaların solunum

fonksiyon bozukluğu FVC ve SNIP testleri ile değerdendirilmiştir. Olguların yutma fonksiyonu ise klinik yatak başı muayenesi, elektrofizyolojik olarak değerdendirilen disfaji limiti ve videofarengoözefagografi ile değerdendirildi.

Ayrıca alışmamızda ikincil olarak ALS’li hastalardaki disfaji bulgusunun kortikospinal traktus tutulumu ve solunum fonksiyon bozukluğunun ile bağlantılı olup olmadığı değerdendirilmiştir. Bununla bağıntılı olarak çalışmaya alınan olgularda yalnızca disfaji bulgusu, yalnızca solunum fonksiyon bozukluğu ve ikisinin birlikteliğinin dağılımını inceledik.

Yutma ve solunumun birbirleriyle etkileşmi yönünden diafragma EMG’si aracılığı ile inspiryum ve ekspiryumdaki solunum/yutma ilişkisini inceledik. Disfajinin varlığı veya derecesi ile yutmalı ve yutmasız inspiryum ve ekspiryum süreleri, yutma apnesi süreleri arasında bir bağlantı olup olmadığı bu amaçla incelenmiştir. Bağıntılı olarakta solunum fonksiyon testlerindeki bozukluğun inspiryumdaki veya ekspiryumdaki yutmaya, yutma apnesine etkisi olup olmadığı değerdendirilmiştir.

2. MOTOR NÖRON HASTALIKLARI

Motor nöron hastalığı (MNH) üst ve/veya alt motor nöronların inerve ettiği ekstremiteler ve bulbar kaslarda seçici bir fonksiyon kaybının olduğu hastalıkları içermektedir.

Amyotrofik lateral skleroz (ALS): Hem üst motor, hem alt motor nöron tutulumu ile giden motor nöron hastalıklarının en sık formu olan ilerleyici dejeneratif bir hastalıktır (1). ALS hastalığının klinik bulguları da üst ve alt motor nöron disfonksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. ALS hastalarının başlangıçta tutulan tarafları ve segmentleri (bulbar, servikal, torasik veya lumbosakral), diğer ekstremitelere yayılımı, alt ve/veya üst motor nöron disfonksiyonunun derecesi bireylere göre değişebilir (2).

ALS hastalarının yaklaşık %70'i ekstremiteler başlangıçlı, yaklaşık %25'i bulbar başlangıçlı, yaklaşık %5'i gövde veya respiratuar başlangıçlıdır (3). Ekstremiteler başlangıçlı olgularının çoğunun semptomu tek ekstremitelerde güçsüzlük şeklindedir. Üst ekstremiteler başlangıçlı olanlar sıklıkla ellerde güçsüzlük şeklinde alt ekstremiteler başlangıçlı olanlar sıklıkla düşük ayak ile başlar(1). Bulbar başlangıçlı hastalar sıklıkla disfaji veya disfaji ile başvururlar.

Progressive muskuler atrofi (PMA): Sadece alt motor nöron tutulumunun olduğu ilerleyici hastalıktır. Sıklıkla ekstremiteler distallerinde atrofi ve güçsüzlük ile başlamakta ve zaman içerisinde proksimal kaslara ilerlemektedir. Progresif muskuler atrofi hastaları ALS hastalarına göre genç yaşlarda ve erkeklerde daha sık görülmektedir (13,14). Bazı araştırmacılar PMA'nın ALS'nin bir formu olduğunu kabul eder (15,16). Klinik olarak üst motor nöron belirtisi olmayan PMA hastalarının sıklıkla otopsilerinde kortikospinal traktus patolojileri ve motor kortekste TDP-43 pozitif inklüzyonları saptanabilmektedir (17,18). Lenfoma gibi malignitelerle giden karsinomatöz nöropati, postpolio sendromu, inklüzyon cisimcikli myoziti ve bazen de multifokal motor nöropati ile karışabilmektedir. EMG'de fokal iletim bloğu ya da duysal sinir anormalliklerinin varlığında bu bulgular motor nöron hastalığından çok nöropatiye bağlanmalıdır.

Progresif Bulber Paralizi (PBP): Progresif bulber paralizi hastalarında kranial kasların progressif üst ve alt motor nöron tutulumuna bağlı semptomlar görülmektedir. Progresif bulber paralizi hastalarında bulbar kaslara bağlı disfaji, disfaji ve kilo kaybı yakınmaları sıktır. Bu hastalarda total anartri ortaya çıkabilmektedir. Nadiren de solunum yetmezliği ile başlayabilirler. Dilde atrofi ve fasikülasyonların yanı sıra canlı çene ve

öğürme refleksleri gözlenebilir. Bazı hastalarda daha sonra diğer segmentlerin üst ve alt motor nöron tutulumun bulguları eklenebilir. Bu bulbar başlangıçlı ALS olarak ifade edilir. Otopsi raporlarında progresif bulber palsi hastalığına özgü patolojik tutulum raporlanmamış (19,20).

Primer Lateral Skleroz (PLS) : Sadece üst motor nöron tutulumu ile giden motor nöron hastalıklarının bir formudur. Primer Lateral Skleroz hastalarında sıklıkla spastik parapleji veya kuadripleji görülmektedir. PLS hastalığı ALS hastalığına göre daha yavaş, iyi seyirlidir. PLS hastalarının yaşam süreleri daha ALS hastalarında göre daha uzundur (20). PLS hastalarında semptomların başlangıcından sonra ilk dört yıl elektromyelografide veya muayenede alt motor nöron bulgusu görülmemektedir (20,21). PLS olan bazı hastaların izlemlerinde ise geç dönemlerde alt motor nöron bulgusu eklenebilir. Bunlar üst motor nöron başlangıçlı ALS olarak ifade edilmektedir. Klinik olarak primer lateral skleroz tanımlanan hastaların patolojileri ile ilgili bilgiler çok sınırlıdır fakat sadece üst motor nöron tutulumunun patolojisi tanımlanmıştır (22-25).

Flail Arm Sendromu: Bibrakial amyotrofik lateral dipleji diye de adlandırılan üst ekstremitede hakim progresif alt motor nöron tutulumu olan bir sendromdur (26,27,28). Bu hastaların semptomları sıklıkla kol proksimallerinde güçsüzlük ve kaslarda erime şeklinde başlar ve distallere yayılır. Genellikle asimetriktir. Flail arm sendromu ile presente olan hastalarda hem semptomların diğer ekstremitelere yayılımı, hem de respiratuar kas kuvvetsizliği gelişmesi daha yavaş seyir göstermektedir (29).

Flail Leg Sendromu: Alt ekstremitelerin distallerinin güçsüzlüğü ile başlayan progresif alt motor nöron tutuluşu ile karakterize bir sendromdur (29,30). Flail arm sendromu gibi flail leg sendromu da daha yavaş progresyon göstermektedir (29).

2.1. ALS Hastalığının Epidemiyolojisi

ALS İlk kez 1870'li yıllarda Fransız Nörolog Jean–Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Bu hastalık adını gri cevher (amyotrofi) ile beyaz cevheri (lateral skleroz) eş zamanlı tutmasından almıştır (31). Lou Gehrig (Amerikalı ünlü bir beyzbol oyuncusu) hastalığı adıyla da anılmaktadır.

ALS hastalığının insidansının yaklaşık olarak 1.5-2.7/100.000 prevelansının ise 2.7-7.4/100.000 olduğu bildirilmektedir (32,33). Erkeklerde kadınlara göre görülme oranı 1.3-1.5/1'dir.

ALS hastalığının ortalama başlangıç yaşı 55-75 yaş arasındır. ALS hastalığının insidansı özellikle 40 yaşından sonraki her dekatda artarak 74 yaşında pik yapmakta ve ondan sonra da azalmaktadır (32).

ALS hastalığı sporadik ve familyal olarak görülebilmektedir. ALS olgularının %90-95'i sporadik olarak görülürken sadece %5-10 kadarı familyal görülmektedir (34).

ALS hastalarının çoğu hastalığının 3. ile 5. yılında ölmektedir. ALS hastalarının %50'si semptom başlangıcından sonraki 30 ay içinde, %20'si 5-10 yıl içerisinde ölmektedir (35). Semptom başlangıcının ileri yaşta olması, erken solunum kaslarının tutulması, bulber başlangıçlı olması azalmış survive ile ilişkilidir (35).

2.2. ALS Hastalığının Klinik Semptom ve Bulguları

Üst motor nöron semptomları: Üst motor nöron tutulumuna bağlı güçsüzlük, refleks artışı, spastisite, Hoffman, Babinski, artmış çene refleksi gibi patolojik refleks bulguları olmaktadır (1). Dizartri ve disfaji bulber üst motor nöron tutulumunun sık semptomudur. Üst motor nöron disfonksiyonunda yutma kaslarının kontraksiyonlarının koordinasyon bozukluğu ve yavaşlaması olur ve disfajiye neden olur. Bu hastalarda spastik dizartri şeklinde konuşma bozukluğu olur. Üst motor nöronun bulbar disfonksiyonu sonucunda laringospazm, masseter kas tonusunda artış ve ağız açmakta zorlanma olabilmektedir.

Bulbar üst motor nöron tutulumunun diğer bir bulgusu pseudobulbar sendromdur. Hastaların uygunsuz gülme ve ağlamaları olur.

Alt motor nöron semptomları: Alt motor nöron kaybında ise güçsüzlük, atrofi, fasikülasyon ve kramp ortaya çıkmaktadır (1). Hastalar ellerde kuvvetsizliğe bağlı olarak yazı yazmakta, küçük nesneleri yakalamakta güçlük çekerler. Omuzda başlarsa, saçları yıkama, kurulama ve taramada ve eşyaları başından yukarı kaldırmakta güçlük olabilir. Alt ekstremitte tutulumuna bağlı yürüme güçlüğü, düşük ayak, dengesizlik ve düşmeler olabilir.

Alt motor nöron tutulumuna da bağlı olarak dizartri ve disfaji olabilmektedir. Dil, ağız ve damak kuvvetsizliğinin sonucunda dizartri olur. Konuşma genellikle geveler şeklinde ve nazonedir. Disfaji yutmanın oral fazında dilin kuvvetsizliği veya faringeal fazında faringeal konstrüktör kasların kuvvetsizliği veya her ikisinin sonucunda olur. Yüz kaslarının tutulumuna bağlı olarak göz kapatmakta zorlanma, çiğnemekte, ağızını açıp kapamakta güçlük görülebilir.

Kognitif semptomlar: ALS hastalarının %35-51'inde kognitif bozulma olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur (36,37,38). ALS hastalarının %15'inde de frontotemporal demans olduğu bildirilmiştir (37). Frontotemporal demans ve ALS birlikteliği davranışsal ve kognitif açıdan normal olan ALS hastalarına göre daha kısa survive ile ilişkilidir (39). Frontotemporal demans ve ALS birlikteliği ailevi özellikte de olabilmektedir.

Otonomik semptomlar: Otonomik semptomlar hastalığın başlangıç manifestasyonu olmamasına rağmen ilerleyen dönemlerinde görülebilir. Konstipasyon sıklıkla görülmektedir ve muhtemelen çok faktörlüdür (40). İnkontinans olmadan uriner urgency sık görülmektedir.

Parkinsonizm ve supranukleer bakış paralizi: Ekstrapiramidal semptomlar ve parkinsonizm bulguları üst ve alt motor nöron semptomların öncesinde veya sonrasında olabilir. Bu ekstrapiramidal özellikleri maske yüz, tremor, bradikinezi ve postural instabilite içerebilir.

Duyusal semptomlar: ALS hastalarının %20-30'unda duyuşal semptomlar olabilir. Duyu muayeneleri genellikle normaldir (41,42). ALS plus sendromunda bazen motor semptomlardan önce veya sonra objektif duyu kaybı meydana gelebilir. Bazı olguların elektrofizyolojik çalışmalarında duyuşal sinir iletisinde amplitud düşmesi veya somatosensorial uyarılmış potansiyelde dorsal ileti hızında yavaşlama gösterilmiştir (41-45). Duyusal kaybı olan veya olmayan bireylerde otopsi duyuşal yollardaki dejenerasyonun kanıtını gösterebilir.

Progresyonun klinik paterni: ALS giderek ilerleyen bir hastalıktır. Progresyon hızı bireylere göre değişkendir. Tek taraflı kol-bacak tutulumu olanlarda ilerleme karşı tarafa geçme ile başlar. Sonra tekrar aynı tarafın geri kalanına sonra karşı tarafın geri kalanına ve son olarak beyin sapına gidiş şeklindedir. Beyin sapından başlayanlar önce bir kola sonra diğer kola yayılım şeklinde tutulum gösterir (41,46).

ALS hastalığının prognozunda en önemli etken disfaji ve solunum kaslarının kuvvetsizliğidir.

ALS hastalarının en sık ölüm sebebi ilerleyici solunum kaslarının kuvvetsizliğidir.

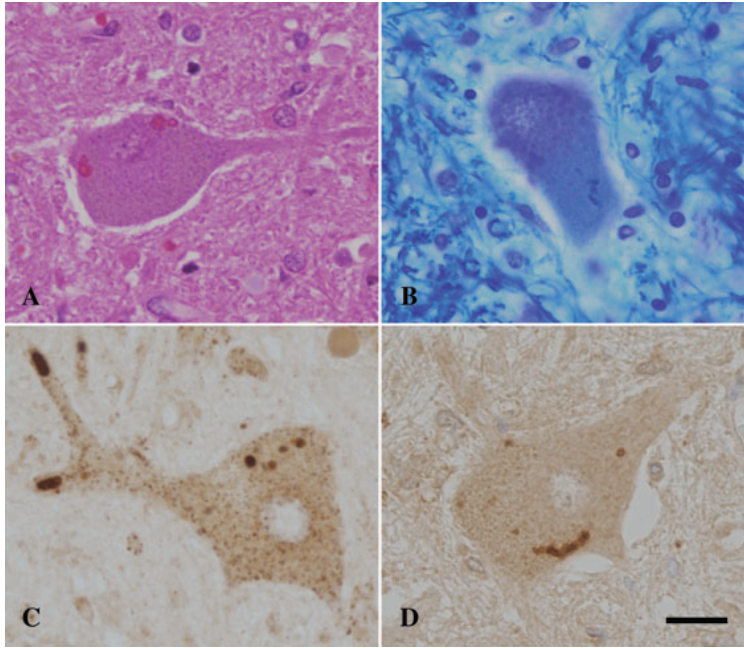
2.3. ALS Hastalığının Patolojisi

ALS hastalığında spinal kord lateral kısmında dejenerasyon ve gliosis ile birlikte ön boynuz hücrelerinin kaybı olmaktadır. Kortikal motor hücrelerin (piramidal ve Betz hücreleri) kaybı kortikospinal traktusta aksonal kayıba ve glisozise yol açmaktadır. Bazen bu gliosis ALS hastalarının beyin emar (MR) görüntülemesinde bilateral beyaz cevher değişikliği şeklinde gösterilebilir.

ALS hastalarının otopsisinde patolojik olarak spinal kord, beyin sapı ve primer motor kortekste motor nöron kaybı ve buna eşlik eden kortikospinal traktus dejenerasyonu görülmektedir. Spinal kord atrofik hale gelir.

ALS hastalarında dejenere nöronlar ve gliada sitoplazmik inklüzyonlar görülmektedir (48). Fosforile ve fosforile olmamış nörofilament inklüzyonlar spinal kordun motor nöronlarında daha belirgindir.

Bunina cisimciği ALS'e özgüdür ve sistatin C pozitif eozinofilik agregatlardan oluşur (48).



Şekil 2.1. ALS hastasında lumbar kordun ön boynuz hücreesindeki bunina cisimciği (K Okamoto et al. 2007 Japanese Society of Neuropathology).

Ubiquitin cisimciği diğer nörodejeneratif hastalıklarda görüldüğü gibi ALS hastalarında görülebilir. Bu cisimciklerin ayrıca bu hastalıklarda hücre ölümüne yol açan biyokimyasal süreci aydınlatmada da yol gösterici olabilecekleri düşünülmektedir.

2.4. ALS Hastalığının Etyopatogenezi

ALS’de multifaktöriyel mekanizmalar sonucunda üst ve alt motor nöron ölümü ortaya çıkmaktadır. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. ALS hastalığının etyopatogenezinde öne sürülen birçok potansiyel mekanizmalar vardır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. ALS’de öne sürülen potansiyel mekanizmalar.

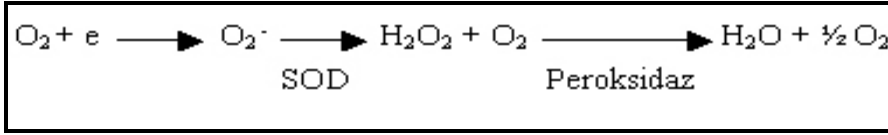
Potansiyel mekanizmalar
- Genetik - Glutamat eksitotoksite - Nörofilament anormallikleri - Mitokondriyal disfonksiyon - Viral enfeksiyonlar - Nekrotik apoptotik hücre ölümü - Oksidatif stres - RNA metabolizmasındaki anormallik

Genetik ALS, Familyal ALS

ALS hastalığı otozomal dominant, otozomal resesif veya X’e bağlı şekilde kalıtsal olabilmektedir. ALS olgularının %90’ı net genetik bağı olmayan sporadik olgulardır. Bununla birlikte, olguların kalan %10’u ailesel kalıtım göstermektedir. Son birkaç yıl içinde, ALS hastalığının genetik nedenleri ile ilgili bilgilerimizde hızlı bir ilerleme olmuştur. Süperoksid dismutaz 1 (SOD1) mutasyonuna ek olarak TAR DNA-bağlayıcı protein (TARDBP), Fused in Sarcoma (FUS), Ubiquilin2 (UBQLN2), C9ORF72 ve diğerlerini kodlayan genlerde mutasyon olduğu ve bunların tipik klinik fenotipi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (49).

Tüm familyal ALS olgularının %5-10’unun hastalığa neden olan genlerinin çoğu belirlenmiştir. Bunların arasındaki FALS vakalarının %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), anjiyogenin (ANG), Gen 4 ile uyarılan faktör (FIG 4), optineurin (OPTN) ve belki de diğer bilinmeyen genlerin mutasyonunun neden olduğu gösterilmiştir (49).

SOD1 mutasyonu: Süperoksit dismutaz enzim (SOD) ailesinin üç üyesi olup, SOD1 (Cu-Zn SOD / sitozolik SOD) enzimi familial ALS ile ilişkili olmaktadır. Familial ALS hastalarının %20'sinde sporadik ALS hastaların %0,7-4'ünde de SOD1 mutasyonu bulunmuştur (50). Otozomal dominant, X'e bağlı ve otozomal resesif geçişi bildirilen ALS'nin familial formu, sporadik form ile benzerlik gösterdiğinden SOD mutasyonlarının etkilerini anlamak sporadik ALS hastalığının biyokimyasal temellerine ışık tutabilir (51). Görece olarak az sayıda bulunan motor nöronlar, somatik çapları geniş, aksonları uzun, metabolik hızları yüksek ve oksidatif strese yatkın hücrelerdir (52,53). Güçlü bir oksidan olan oksijen molekülü, başka moleküllerden elektron alarak diğer güçlü oksidan molekülü olan süperoksit anyonuna dönüşmektedir. SOD enzimi bu aşamada devreye girmekte ve antioksidan etkiyle süperoksiti hidrojen perokside dönüştürmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. SOD enziminin işlevi.

Familial ALS'de mutasyona uğramış SOD1 enzimi sitotoksiktir. Bu sitotoksikite için öne sürülen mekanizmalardan biri, SOD1 fonksiyon kaybının başlattığı apoptotik süreçtir (54,55). Ancak bu varsayımsal mekanizmaya karşıt veri, SOD1'in ortadan kaldırıldığı hayvan modellerinde motor nöron ölümünün gerçekleşmemesi ile sunulmuştur (56). Yani, SOD1'in sitotoksik olması için ortamda bulunması ama antioksidan görevinin yerine farklı bir göreve sahip olması gerekmektedir (57,58). Mutasyondan sonra ortaya çıkan SOD1 enzimi, çinkodan-eksik formudur. Bu yeni gelişen anormal form, süperoksit temizleme görevini bırakıp, hücrel antioksidanlardan elektron çalmakta ve bu elektronları oksijene taşıyarak daha fazla süperoksit oluşmasına neden olmaktadır. Fazladan oluşan süperoksit ve onunla çok hızlı reaksiyona giren peroksinitrit nitrozatif strese ve apoptoza neden olmaktadır (57).

Familial ALS patogeneğinde bir diğer önemli mekanizma nörofilamanların nitrasyonudur (57,59,60). Motor nöronlar, uzun aksonları yüzünden çok sayıda, birbirleriyle ilişkide olan nörofilaman proteini içermektedir. Nörofilamanların bir araya gelişi engellendiğinde, ki bu engellemeyi mutant SOD1 enziminin ürettiği peroksinitrit

gerçekleştirmektedir, nörofilaman alt ünitelerindeki çok sayıda tirozin nitrasyona karşı açık hale gelmektedir (60). Nitrasyona uğramış küçük bir nörofilaman alt ünitesi, nitratlanmamış nörofilaman ağlarını bozmakta ve ALS'de dejenere motor nöronların soma ve proksimal aksonlarında bulunan aberan nörofilaman agregatları oluşmaktadır (61).

Nörofilamanların önemli özelliklerinden biri muazzam derecede çinko bağlama kapasiteleridir ki, nörofilamanlar invitro koşullarda SOD ile çinko bağlama özellikleri açısından yarışabilirler. Motor nöronlardaki yoğun nörofilaman konsantrasyonu, bu filamanların yüksek çinko bağlama kapasiteleri ile birleştiğinde bu bulgular, ALS'de motor nöronların spesifik olarak SOD ile hasarlanmasını açıklayabilir. Nörofilamanlar ve çinko-eksik SOD'lar arasındaki ilişki motor nöronların ölümü ile sonuçlanan tehlikeli bir döngüye sebep olabilir (51). Nörofilamanlara bağlanan çinko arttıkça, daha fazla çinko-eksik SOD birikecek, daha fazla peroksinitrit oluşacak, bu peroksinitrit nörofilamanları nitraze edecek ve apoptozu aktive edecek yeterli peroksinitrit oluşana kadar daha fazla nörofilaman agregatı oluşacaktır (59).

Öne sürülen bir başka mekanizma ise mutant SOD1 proteininin yapısının kararsız hale gelmesi, yanlış katlanması ve hücre içinde çözünmeyen toksik agregatlar halinde birikmesidir (62,63). Bu agregatların, doğrudan ve dolaylı olarak motor nöronlar için toksik olduğu ve onların ölümünü tetiklediği öne sürülmektedir.

Eksitotoksisite: Eksitotoksisite, santral sinir sisteminin ana eksitator nöromediatörü olan glutamatın anormal artmış aktivitesine bağlı gelişen hücre ölümü olarak özetlenebilir (51).

Eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın fazlası olması ALS'de motor nöron ölümüne sebep olabilmektedir. Glutamatın postsinaptik reseptörler üzerinde yapmış olduğu uyarıcı sinyalin sonlandırılması aktif bir işlemi gerektirmekte olup, bu işlemi gerçekleştiren taşıyıcı sistemlerinin çoğu çevre glia hücrelerinde (EAAT1 ve EAAT2) az kısmı ise nöronların üzerindedir (EAAT3). Aktif olarak ortamdan uzaklaştırılan glutamat, glutamin sentetaz enzimi tarafından glutamine dönüşmekte ve presinaptik nörona geçen glutamin ile glutamat döngüsü yeniden başlamaktadır.

Eksitotoksisitenin gerçekleşmesi için ya glutamat aşırı eksprese edilmeli veya normal konsantrasyonda olmalı ama etki gösterdiği reseptörler bir şekilde aşırı uyarılmalı veya glutamatın ortamdan uzaklaştırılmasında bir problem olmalıdır. ALS patofizyolojisinde, glutamat reseptörleri arasında en önemli role AMPA/kainat

reseptörleri sahiptir. Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, hücre içine kalsiyum girişinde artışa yol açabilir. Hücre içi kalsiyumun artışı; nöronal hücre ölümüne neden olan lipid peroksidasyonu, nükleik asit hasarı ve mitokondriyal bozulma gibi olaylar zincirini tetikleyebilir (51).

Hücrelerin eksitotoksiteden korunmasının yollarından biri düzgün kalsiyum homeostazına sahip olmalarıdır. ALS'de kalsiyumun mitokondrial ve sitozolik tamponlanmasının az olduğu ve kalsiyum bağlayıcı proteinlerin eksprese edilmediği bildirilmiştir. Bu tamponlayıcı proteinlerin motor nöron hasarlanmasının erken geliştiği kortikal, spinal ve alt kraniyal sinir motor nöronlarında eksprese edilmediği, geç hasarlanan veya hiç hasarlanmayan motor nöronlarda (Onuf nükleusu, 3-4-6. kraniyal sinir nükleusları) ise yeterli düzeyde eksprese edildikleri gösterilmiştir. Bu veri, ALS'de mesane ve ekstraoküler kas fonksiyonlarının korunmasını açıklayabilir (64,65,66).

Eksitotoksiste hipotezini destekleyen sporadik ALS hastalarında beyin omurilik sıvısında artmış glutamat seviyesine ait bulgular vardır (67,68).

RNA metabolizmasındaki anormallik: SOD 1 gen mutasyonu olmayan ALS hastalarının patogenezisinde TDP-43 ve FUS lokalizasyonundaki DNA/RNA protein bağlayıcı proteinleri rol oynamaktadır. Kanıtlar RNA metabolizmasındaki değişimin TDP-43 ve FUS protein mutasyonuna nörodejenerasyonda rol oynadığını desteklemektedir (69,70). TDP-43 ve FUS protein normalde ağırlıklı olarak RNA'nın işlendiği çekirdekte bulunur. TDP 43 mutasyonu ve FUS mutasyonu nükleer transportun bozulmasına ve sitoplazmik mislokalizasyonuna neden olur.

Nörofilament anormallikleri: Dejenere olan motor nöronlarda bulunan intraselüler nörofilament inklüzyonu ALS'nin patogenezisinde rol oynayabilmektedir (71,72). Bozulmuş nörofilament aksonal transportun bozulmasına ve aksonal büzölmeye sebep olur. Familial ALS ve sporadik ALS'de nörofilament ağırlıklı alt geninde mutasyon bulunmuştur (73,74). Aksonal transportun inhibisyonu motor nöron dejenerasyonuna neden olabilmektedir.

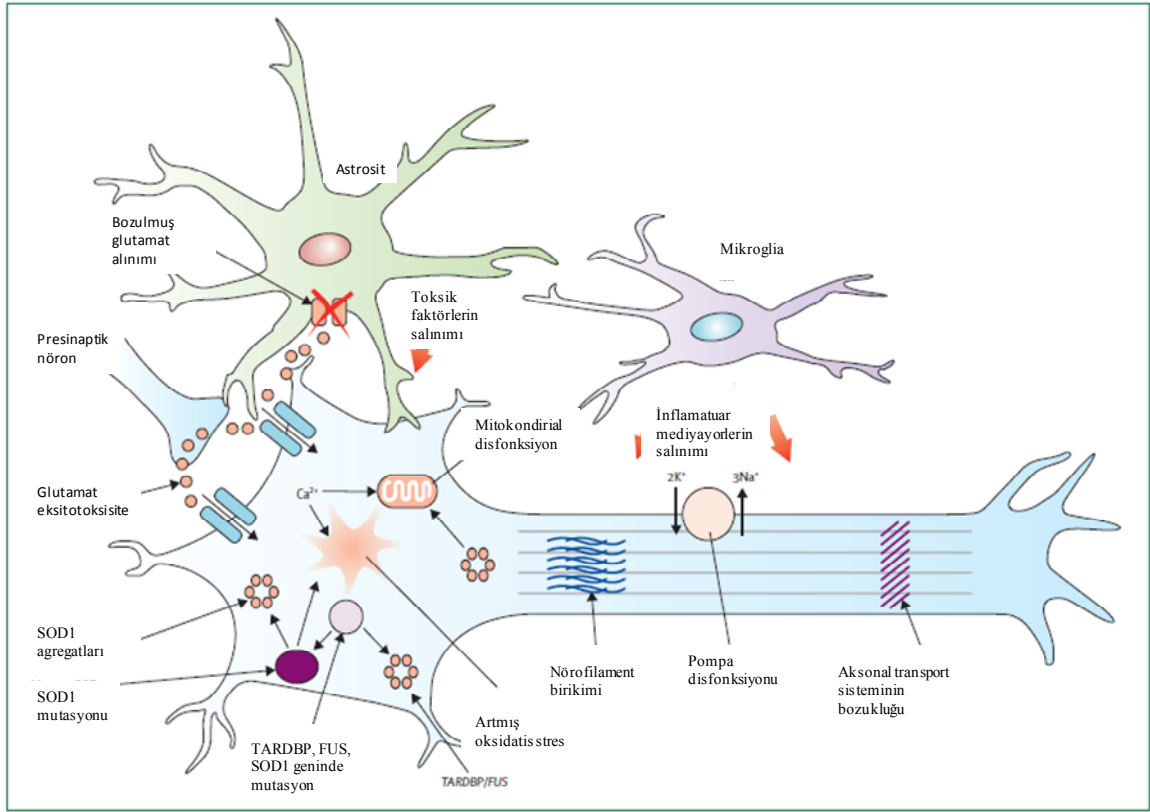
Mitokondrial bozukluk: Sporadik ALS vakalarında mitokondrinin morfolojik ve yapısal anormallikleri ilk olarak otopsi çalışmalarında gösterilmiştir. ALS'li hastaların kas biyopsilerinde artmış mitokondrial hacim saptanmış ve mitokondrilerin içinde kalsiyum seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir (75). Ayrıca, ALS'li hastaların mitokondrial solunum zincirinin kompleks 1 ve 4'ünde hata tespit edilmiştir (76,77).

Sadece sporadik vakalardan değil, aynı zamanda familial ALS vakalarından da gelen veriler mitokondrinin ALS patofizyolojisindeki rolünü aydınlatmaktadır (78).

Apoptozis: Solunum zincirinde meydana gelen bozukluk, mitokondride artmış kalsiyum yükü ve kalsiyumun yetersiz tamponlanması gibi değişik basamaklar sonucunda apoptotik kaskadlar tetiklenmekte, anti-apoptotik mekanizmalar işlevlerini kaybetmektedir. Bu bulgular, apoptoz inhibisyonunun ALS için muhtemel terapötik strateji olduğunu göstermektedir.

Viral enfeksiyonlar: Poliovirus, enterovirüsler ve eksojen veya kalıtsal endojen retrovirüslerin ALS için etken olduğu ileri sürülmüştür (79-83). Ancak, net bir etyolojik ilişki saptanmamıştır. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ve Lyme hastalığı nadiren ALS-benzeri sendroma neden olabilir (84,85).

Sonuç olarak: Hipoksi, çevresel toksinler, travma, inflamasyon, enfeksiyon, mutant SOD1 veya EAAT2 eksikliğine ikincil olarak glutamat düzeyi artınca, bu glutamat motor nöronlarda yer alan kalsiyum geçirgen-GluR2 alt ünitesi olmayan veya iyi çalışmayan AMPA/kainat reseptörleri üzerinden etki göstermekte ve motor nöron içine yüksek oranda kalsiyum girişine neden olmaktadır. Hem sitozolik, hem de mitokondrial kalsiyum tamponlama mekanizmaları iyi çalışmayan motor nöronlarda kalsiyumun toksik etkileri ile ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ve ona eşlik eden nitrozoatif stres hem hücre içinde hem de çevre hücrelerde geri dönüşümsüz hasarlanmalara yol açmaktadır. Bu aşamada meydana gelen anormal nörofilaman agregatları ve onların SOD enzimi ile karşılıklı yıkıcı ilişkileri bu hasarlanmayı arttırmaktadır. Hasarlanan organellerden belki de en önemlisi, hücre enerji kaynağı olan mitokondridir. Yüksek oranda enerji ihtiyacı olan, metabolik hızı yüksek, büyük hacimli, uzun aksonlu motor nöronun ana enerji vericisi olan mitokondri hastalandığında motor nöronun sağ kalım şansı giderek azalmaktadır. Motor nöronun hasarlanmış mitokondrisinin de arttırdığı oksidatif stres ile komşu mikroglia ve astrosit hücrelerinin bu döngüye katılması, aktive olmuş mikroglia hücrelerinin yarattığı toksik etkiler, bunun tersine koruyucu astrosit hücrelerinin hasarlanması ve yeteri kadar ortamdaki artmış glutamatı temizleyememesi bu kısır döngüyü tamamlamaktadır (51).



Şekil 2.3. ALS hastalığındaki nörodejenerasyonun hücresel ve moleküler süreçleri (Matthew C Kiernan Amyotrofik lateral skleroz, Lancet 2011).

2.5. ALS Hastalığının Tanısı

ALS'nin klinik özelliği üst ve alt motor nöron tutulumu bulgularının birlikte bulunmasıdır. Belirgin üst ve alt motor nöron bulgularının birlikte gözlemlendiği hastalarda ALS tanısı koymak daha kolaydır. Ancak erken evrede, tek bölgede tutulumu ve üst motor nöron tutulumu belirgin olmayan hastalarda ayırıcı tanı güç olabilmektedir.

ALS tanısı için gereken şartlar; klinik, elektrofizyolojik ve nöropatolojik olarak alt ve üst motor nöron dejenerasyon bulgularının gözlenmesi, semptom ile bulgularda ilerleyici bir yayılım olması ve benzer semptomatolojiye sebep olabilecek hastalıkların ekarte edilmesidir. Tanısal amaçla kullanılan biyokimyasal veya biyolojik bir belirleyici yoktur. Genetik inceleme sadece aile hikayesi bulunan hastalar da kullanılabilir.

İlk kez 1990'da ALS için *El Escorial Kriterleri* (Madrid yakınlarında toplantının yapıldığı yere atfen) tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlere son hali 2000 yılında verilmiştir.

Tablo 2.2. Gözden geçirilmiş El Escorial tanı kriterleri (Brooks ve ark, 2000)

ALS tanısı için gerekli olanlar: A:1 Klinik, elektrofizyolojik veya histopatolojik olarak alt motor nöron tutulumunun kanıtlanması A:2 Klinik muayene ile üst motor nöron tutulumunun kanıtlanması A:3 Öykü veya muayene ile belirti ve bulguların bir vücut bölgesi içinde ya da diğer bölgelere ilerleyici özellikte yayılması Olmaması gerekenler: B:1 Alt motor nöron ve/veya üst motor nöron tutulumunu açıklayabilecek başka bir hastalığı telkin eden elektrofizyolojik ve histopatolojik veriler B:2 Var olan klinik ve elektrofizyolojik bulguları görüntüleme yöntemleriyle açıklayabilecek veriler Bu ilkeler çerçevesinde; <i>Kesin ALS</i> • Üç bölgede üst ve alt motor nöron bulguları <i>Olası ALS</i> • İki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularıyla birlikte en azından bazı üst motor nöron tutulumu bulgularının alt motor nöron tutulumu bulgularının daha üstünde yer alması <i>Olası ALS-Laboratuvar destekli</i> • Bir ya da birden çok üst motor nöron tutulumu bulgusu ve EMG ile en az iki bölgede alt motor nöron bulgusuna rastlanması <i>Mümkün ALS</i> • Bir bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının birlikte olması, • İki ya da daha çok bölgede üst motor nöron bulgularının olması veya • Üst motor nöron bulgularının alt motor nöron bulgularının üstünde yer almaksızın, iki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının olması

2008 yılında El Escorial kriterlerinin sensitivitesinin düşük olduğu ve fasikülasyonlara yeteri kadar önem verilmediği düşüncesinden yola çıkan **Awaji-Shima Kriterleri** tanımlanmıştır. Awaji-Shima Kriterlerine göre El Escorial'de tanımlanmış 1.AMN kaybı bulguları olan azalmış interferans, artmış ateşlenme hızı, 2.reinnervasyon bulguları olan geniş süreli, büyük boylu MUP'lerin varlığı korunmuş, 3.kabul edilen spontan faaliyetlere fasikülasyonlar eklenmiş, fibrilasyon, pozitif keskinlerin zayıf kasta olması gerektiği vurgulanmıştır (86).

2.6. ALS Hastalığının Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi

ALS hastalarının tanısında elektrodiagnostik çalışmalar önemli bir rol oynar. Elektromiyografi (EMG), klinik tanıyı desteklemek ve benzer klinik tabloya yol açabilecek hastalıkların ayırt edilmesi, alt motor nöron tutuluşunun şiddeti, hastalığın yayılışı ve derecesini saptamak vb için gereklidir

Tablo 2.3. ALS’de EMG’nin yeri (Ertekin C) (95).

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Kuşkulu tanıyı doğrulamak2. Subklinik alt motor nöron bozukluğunu ayırtetmek3. Alt motor nöron tutuluşunun şiddetini saptamak4. Hastalığın yayılışı ve derecesini saptamak5. Diğer kuşku duyulan periferik nöromuskuler hastalıkları ayırtetmek6. Hastalığın şiddeti, ilerleme hızı ve prognozunu tanımlamada7. Değişme hızını kantitatif yöntemlerle izlemek8. Klinik ve deneysel sağaltım için objektivite getirmek |
|---|

EMG, sinir iletim çalışmaları, ardı sıra uyarım çalışması ve iğne EMG çalışmasından oluşur. Ayrıca lif yoğunluğu, jitter değerlendirilmesi, makro EMG, kantitatif EMG, motor unite sayı tahmini (Motor Unit Number Estimation- MUNE) gibi yöntemler ile de AMN kaybı hakkında bilgi edinilmeye çalışılabilir (87).

Sinir iletim çalışması: ALS hastalarının değerlendirilmesi motor ve duysal sinir iletim çalışmaları ile başlar. Sinir iletim çalışmalarında esas amaç polinoropatinin dışlanmasıdır. ALS hastalarında motor sinir iletim çalışmaları normal olabilir. Akson kaybına bağlı bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdları düşebilmektedir (88,89,90). Genellikle motor distal latanslar ve sinir iletim hızları normal bulunur fakat bazen büyük ve hızlı ileten liflerin kaybına bağlı olarak ALS hastalarında da motor sinir iletim hızlarında da hafif azalma gözlenebilir (91). ALS’de genellikle duysal sinir iletim çalışmalarının normal olması beklenir (91). İleti bloğu genellikle yoktur (91). Belirgin demyelinizasyon veya ileti bloğu saptanması durumunda motor nöropatiler akla gelmelidir.

Ardı sıra stimülasyon: Güçsüzlük ile başvuran olgularda nöromuskuler bileşkeyi değerlendirmek açısından ardı sıra uyarım teknikleri kullanılabilir. ALS hastalarında tekrarlayan ardı sıra stimülasyon tetkiki normal veya anormal olabilir. Hastalarda devam

eden reinervasyon ve denervasyona bağı düşük frekanslı (2-3 Hz) ardı sıra stimülasyon ile hafif bir dekremental yanıt gözlenebilir (92,93,94).

İğne EMG: İğne EMG ALS tanısında kullanılan en önemli nörofizyolojik testtir. ALS hastalığının araştırılması için önerilen EMG protokolü Tablo 2.4'te gösterilmiştir. İğne EMG'nin en önemli bulgusu akut ve kronik denervasyon (devam eden akson kaybı ve reinnervasyon (daha önceki akson kaybı) bulgusudur (88). İğne EMG ile tek bir sinir veya kök ile innervasyon alanın dışına çıkan denervasyon gösterilebilir. İleri yaşlarda ortaya çıktığı takdirde ALS ile karışabilecek myopatilerin ayrılmasında da yararlanır. İğne EMG incelemesi ilk aşamada spontan aktivite değerlendirilmesi, ardından motor ünite potansiyellerinin değerlendirilmesi ve en son da katılım paterninin değerlendirilmesi şeklindedir. ALS'de genellikle miyotomal tutulum görülür. Aynı miyotom ile innerve olan kasların birinde belirgin olup, bir başkası normal ise multifokal motor nöropati gibi hastalıklar ayırıcı tanıda akla gelmelidir. ALS hastalarında klinik olarak normal olan kaslarda EMG bulgularının saptanması, tanı açısından çok değerlidir.

Tablo 2.4. ALS açısından önerilen iğne EMG protokolü.

ALS açısından önerilen iğne EMG protokolü	
Ekstremitte kasları	En az 3 ekstremitede, farklı kök ve periferik sinir ile innerve olan proksimal ve distal kasların incelenmesi
Toraksik paraspinall kaslar	En az 3 segmentte değerlendirme
Bulber kaslar	En az bir kas (bulber kas tutulumu olan hastalarda birden fazla kas) Dil, masseter, sternokleidomastois ve yüz kasları)

Spontan Aktivite Değerlendirilmesi: İstirahat halindeki normal kasta motor son plak bölgesi dışında aktivite görülmesi beklenmez. ALS'de denervasyon bulgusu olan anormal spontan aktiviteler, fibrilasyon potansiyelleri, pozitif keskin dalgalar ve fasikülasyon potansiyelleri belirgindir. Fasikülasyonların tek başına tanısall değeri yoktur ve pek çok farklı hastalıklarda ve normal kişilerde görülebilir. ALS'de fasikülasyonlar ön plandadır ve fibrilasyon potansiyelleri ve MÜP değişimleri ile birlikte görülmektedir (88,89). Başka hiçbir elektrodyagnostik bulgu ile birlikte olmayan fasikülasyonlara Selim

Fasikülasyon adı verilmektedir. ALS'deki fasikülasyon potansiyelleri genellikle uzun süreli polifazik ve stabil olmayan motor ünit potansiyelleridir.

Motor ünite potansiyeli değerlendirilmesi: Reinnervasyon bulgusu olarak motor ünit potansiyelleri (MÜP) morfolojisinde de değişiklikler gözlenir. Polifazik MÜP'lerinde artma olur ve bu ilk EMG belirtilerinden birisidir. Kollateral filizlenme veya reinnervasyon bir motor ünit içindeki kas lifi sayısını arttırdığı için MÜP'lerde süre ve amplitud artışı görülür. Reinnerve olan kas lifleri ve kollateral sinir lifleri olgunlaştıkça senkronizasyon nedeni ile MÜPlerin hacmi artar (95).

Katılım paterni değerlendirilmesi: MÜP katılım paterninde azalma motor ünit kaybına bağlı olarak ortaya çıkar. Azalmış katılım paterni ALS'i başka kronik hastalıklarda ayırmada önemlidir. Akut denervasyon potansiyellerinin görülebildiği bir kronik miyopati olan inklüzyon cisimciği myopatisinde ALS'e benzer şekilde akut ve kronik denervasyon bulguları görülebilir. Bu durumda MÜP katılım paterni tanıda yol göstericidir. Miyopatide interferans paterni normal veya erkendir, motor nöron hastalığında ise katılım paterninde azalma beklenir.

Özetle ALS hastalarının iğne EMG'lerinde alt motor nöron kaybına dair aktif denervasyon bulgusu olan denervasyon potansiyelleri ve kronik denervasyon bulgusu olan uzun süreli, polifazik ve artmış amplitudleri olan MUP morfolojisindeki değişiklikler gözlenmektedir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Alt motor nöron kaybının elektrodiagnostik bulguları.

Aktif Denervasyon Bulguları
- Fibrilasyon potansiyelleri
- Pozitif keskin dalgalar
- Fasikülasyon potansiyelleri
Kronik Denervasyon Bulguları
- Motor ünite aksiyon potansiyeli morfolojisi
- Uzamış süre
- Artmış amplitüd
- Artmış polifazi oranı
- Motor Ünite İnstabilitesi
- Motor Ünite Katılımı
- Artmış ateşleme hızı
- Azalmış interferans paterni

Transkranial Magnetik Stimulasyon: Üst motor nöron kaybının elektrofizyolojik değerlendirilmesi; motor korteksin elektriksel stimulasyonu ilk kez 1980 yılında uygulanmıştır. Bu yöntem kullanımı sırasında hastaların yaşadığı sıkıntı sebebiyle yaygın kullanılamamıştır. Daha sonraki yıllarda elektriksel uyarıya göre bazı üstünlükleri olan transkranial magnetik stimulasyon (TMS) tanı amacıyla kullanıma girmiştir. TMS uygulaması ile manyetik alan yaratan bobin elektrod ile motor korteksten, servikal veya lumbosakral kökten uyarılarak ilgili kastan bileşik kas aksiyon potansiyeli elde edilir. Bu yöntem ile kortikospinal traktların fonksiyonel durumu ve santral motor yolların iletimi hakkında bilgi edinmek mümkündür (95).

TMS ile incelenebilen parametreler arasında kortikal motor eşik (KME), kortikal motor uyarılmış potansiyel (Motor Evoked Potential–MEP) latansı, periferik MEP latansı, santral motor iletim zamanı (SMİZ) ve kortikal sessiz period (KSP) yer almaktadır.

TMS ile ALS hastalarında yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular değişken olmakla birlikte olguların çoğunda anormallik saptanmıştır (96,97,98). Bu anormallik uzamış SMİZ, artmış KME değeri, düşük amplitüdlü MEP yanıtı veya yanıt yokluğu olarak bildirilmiştir (99,100) (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. ALS hastalarında gözlenen TMS değişiklikleri.

ALS Hastalarında TMS Bulguları
Santral Motor İletim Zamanında Uzama
Uyarılmış Motor Uyarılmış Potansiyel Amplitüdü
Kortikal Eksitabilitede Değişiklikler
Kortikal Eşik Değerinde Değişiklik
Sessiz Periyod Değişiklikleri

Klinik olarak ÜMN bulguları olan olgularda TMS ile anormallik saptama oranı yüksek iken, ÜMN bulgusu olmayan olgulardaki duyarlılığı hala net değildir (101). Bu tanı aracı özellikle klinik olarak ÜMN bulgusu olmayan veya şüphede kalınan hastalarda subklinik ÜMN tutulumunu göstermek açısından önemli rol oynayabilir ve erken tanıyı sağlayabilir (102). Bu durumda kortikospinal yolun subklinik tutulumun gösterilmesi ALS lehine bir bulgu olarak kabul edilebilir (103).

2.7. ALS Hastalığının Tedavisi

ALS hastalığı için tedavi seçenekleri çok kısıtlıdır. Günümüzde onaylanmış tek tedavi antiglutaminerjik tedavi olan riluzole tedavisidir (4). Hayvan deneylerinde başarılı olduğu düşünülen pek çok madde insan üzerinde etkili bulunmamıştır.

ALS hastasının bakımı multidisipliner bir yapılanma içinde gerçekleştirilmelidir. Bakım ekibinde tıbbın değişik disiplinlerinden elemanlar yer alır. Bunları hemşire, fizyoterapist, ortopedist, diyetisyen, sosyal hizmet uzmanı, solunum terapisti, konuşma terapisti, psikolog olarak sıralayabiliriz (104-107).

2.8. ALS’de Disfaji Ve Dispnenin Yönetimi

ALS hastasını hastalık seyri boyunca disfaji yönünden izlemek önemlidir. Disfaji ALS hastalarında yetersiz sıvı alımı ve kalori alımına ve halsizlik, yorgunlukta artışa neden olur. Disfaji aspirasyon ve boğulma riskini artırır (5,6).

Perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ALS hastalarında yaşam kalitesi ve uzamış survive ile ilişkisi net olmamasına rağmen semptomatik disfajisi ve kilo kaybı olanlarda önerilmektedir (108). PEG ALS hastalarında kilo kaybını stabilize edebilir (109). Semptomatik disfaji olmasa bile vital kapasite %50’ye düşmeden önce PEG yapılması tercih edilmelidir (108).

ALS hastalarının çoğunun mortalite nedeni solunum yetmezliğidir (3). Spinal kord ön boynuz hücreleri veya solunum merkezi nöronal kaybı motor nöron hastalıklarında solunum yetmezliğinden sorumludur. ALS hastalarının hastalığın tanısından sonra sık aralıklarla solunum testlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla geniş ölçüde kullanılan forced vital kapasitedir. Vital kapasitenin prognostik bilgisi noninvaziv ventilasyonun ihtiyacı hakkında yardımcı olmaktadır. Vital kapasitenin prediktif değerin %50’sinin altına düşmesi respiratuar semptomlarla bağlantılıdır, vital kapasitenin prediktif değerin %25-30’un altına düşmesi solunum yetersizliği için veya ani ölüm için anlamlı olarak risklidir. Hipoksi ve hiperkapni; solunum desteği için gerekli olan mekanik ventilator ihtiyacının belirlenmesi için geç bulgulardır (110).

Her ne kadar vital kapasite ölçümü çok kullanılan bir test olsa da, ALS hastalarının solunum kaslarının gücü için ideal bir test değildir. Çünkü akciğer basınç hacim eğrisi solunum kaslarının gücündeki değişikliklere bağlı vital kapasiteyi duyarsız kılmaktadır (111). ALS hastalarında vital kapasiteye seçenek olarak maksimal inspiratuar basınca

(MIP) bakılabilmektedir. Bulbar güçsüzlüğü olan ve ileri evre ALS hastalarında da vital kapasite ölçümü teknik nedenlerle beklenen düzeyde yapılamamaktadır. Diğer bir seçenek test olan Sniff nasal basınç (SNIP) testi bulbar güçsüzlüğü olan ALS hastalarında ağızlık kullanımına gerek olmadığından dolayı maksimum inspiryum basıncı ve forced vital kapasiteye göre daha uygun ve kullanılabilir bir testdir. SNIP testi diyaframın gücü ile iyi koreledir (7). SNIP testi solunum kasının gücündeki değişikliklere sensitiftir (112). 98 ALS hastalarında prospektif yapılan bir çalışmada 84 hastanın (%79) hastalar kaybedilinceye kadar SNIP testi ile izlenebildiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada SNIP'ın <40 cm H₂O olmasının vital kapasitenin %50'nin altında olmasına göre beklenen 6 aylık mortalite oranında daha sensitif olduğu fakat hafif daha düşük spesifitesi olduğu gösterilmiştir (113).

Noninvazif ventilasyon için kriterler; Forced vital kapasitesinin prediktif değerinin %50'sinden az olması, ortopne varlığı, SNIP <40 cm H₂O, maksimal inspiratuar basıncın <60 cm veya anormal gece oksimetre olmasıdır (108).

Solunum yetersizliği non-invasif yöntemle kontrol edilemeyecek duruma geldiğinde trakeostomi önerilmektedir. Trakeostomi seçeneğinin yükü ve faydaları hakkında hasta ve hasta yakınları tam bilgilendirilmelidir. Hastaların çoğu için, evde invaziv ventilasyonu yönetmek imkansız ve zordur.

3. YUTMA VE SOLUNUM ANATOMİSİ VE NÖROFİZYOLOJİSİ

Yutma

Yutma, istemli ve istemsiz devinimleri içeren, kompleks bir sensorimotor olaydır. İnsanda, yutma oral, faringiyal ve özofagiya olma üzere 3 ana döneme ayrılmaktadır.

Oral dönem istemlidir, faringiyal dönem refleks motor bir patterndir, özofagiya dönem ise başlıca somatik ve otonomik sinir sistemin kontrolü altındadır (114,115,116).

Fonksiyonel olarak oral ve faringiyal dönemi birbirinden ayırabilmek mümkün olmadığından ve bu yakın ve yoğun etkileşim nedeniyle sıklıkla ‘orofaringiyal yutma’ terimi kullanılmaktadır.

Orofaringiyal dönem fonksiyonel olarak bütünlük göstermektedir. Tek bir yutma için tanımlanmış orofarinfial dönemin total süresi 0,6-1 sn arasında özofagiya dönemin total süresi ise 10 sn’den uzun olarak tanımlanmıştır (116-119).

Santral sinir sisteminde serebral kortikal ve subkortikal özelleşmiş merkezler, beyin sapı kraniyel sinirleri, santral pattern jeneratör (CPG) premotor nöronları, internöronal ağ, motor nöronlar, sinir-kas kavşağı, çizgili kaslar ve ekstrapiramidal sistem birlikte koordineli olarak orofaringiyal yutma işlevini yerine getirmektedirler (120).

Normal istemli yutma serebral kortikal ve subkortikal yapılardan beyin sapı yutma merkezine giden inisi impuls lar ve orofarinksteki duyu sal girdilerin yutmanın santral patern jeneratöre ulaşması ile baş larken refleks yutma da ise sadece duyu sal girdiler beyin sapındaki santral patern jeneratöre gelmesi ile baş lar (118,121,122,123).

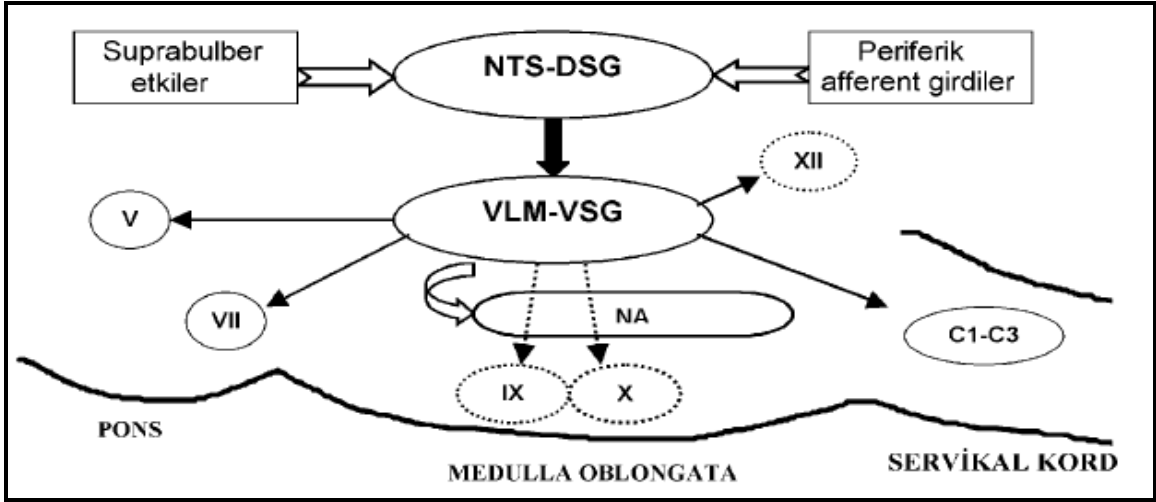
Yutma için temel nöronal ağ medulladaki yutma merkezi ve çevresinde yer almaktadır. Bu yutma merkezi bilateral yerleşmiş olan dorsal meduller bölgedeki nukleus traktus solitarius (NTS) ve çevresindeki ventromeduller retikuler formasyon (VMRF) ile ventral bölgedeki nukleus ambiguus’tan (NA) oluşmaktadır (120). Periferik duyu sal afferentler ve kortikal inisi yollar NTS’de kaudorostral olarak sonlanmaktadır. NTS ve VMRF’ye gelen afferent girdiler burada filtre edilir. Uygun bulunan afferent impuls lar internöronal havuza geçer ve burada işlenerek NA’ya projekte olan efferentleri oluşturur (116,119). NA aksonları da yutma ile ilişkili değişik düzeylerdeki motor nukleuslarda çift taraflı sonlanım göstermektedir.

Tüm afferent impulsların sonlandığı medulladaki bu internöronal yapı yutmanın ‘Santral Patern Jeneratör (CPG)’üdür. Yutmayı oluşturan tüm nöronal eksitasyon ve inhibisyon sinyallerinin spasyal ve temporal organizasyonundan sorumludur (120). Ritmik ve sıralı yutma Santral Patern Jeneratör tarafından işletilmektedir.

Meduller yutma CPG’u temel olarak 3 bölgeden oluşmuştur:

- 1- Dorsal Yutma Grubu (DSG):** NTS ve çevre internöronları içeren, afferent işleyişten sorumlu, medulla dorsolateral bölgesidir. CPG’yi yapan nöronlara ulaşan ve periferden gelen duysal girdilerle kortiko/subkortikal inisi sinyaller burada toplanır. Yutmanın tetiklenmesi, ardışık ve ritmik yutma paterninin şekillenmesini ve zamanlanmasını sağlar. ‘Jeneratör Nöronlar’ adı verilir.
- 2- Ventral Yutma Grubu (VSG):** Medullanın ventrolateral bölgesidir. Ventral yutma grubu NA aracılı motor çıktıları alır ve ilgili kraniyel motor çekirdek motor nöron havuzuna dağıtır ve efferent işleyişten sorumludur. DSG tarafından salınan nöral paterni birden çok motor nöron havuzuna sıralı olarak dağıtır. ‘Switching Nöronlar’ adı verilir.
- 3- İnternöronal ağ:** Afferent ve efferent düzey arasında yer alan ve yutmanın longitudinal ve bilateral şekilde bir program dahilinde yapılmasını organize eden premotor nöronlardan oluşmuş ağ düzeyidir (CPG). Premotor nöronlar motor nöron havuzlarını bilateral olarak aktive ederler. Her iki yanda bulunan yutma premotor nöronları yutma örneklerini birbirlerine transfer ederler.

Yutma CPG’u içinde bazı premotor nöronlar en az 2 farklı işlev için yoğunlaşmışlardır. Yutma-solunum, yutma-çiğneme, yutma-fonasyon gibi. Bu durumda yutma CPG internöronları solunum, çiğneme, fonasyon gibi farklı fonksiyonlara ait CPG’leri içinde de görev alabilmektedirler (120).



Şekil 3.1. Yutmanın CPG'sinin nöroanatomik şeması (Ertekin ve Aydoğdu, 2003).

Korteks yutmanın tetiklenmesinde, başlatılmasında ve modülasyonunda rol oynar. fMRI ve PET çalışmaları yutma yüksek temsil sahalarının bilateral, multifokal olduğunu göstermektedir. Sensorimotor korteks, singulat gyrus ön bölümü, insular korteks, parietotemporal korteks ve subkortikal sahalar en sık tespit edilmiş alanlardır. Bilateral temsiliyete rağmen bu merkezler bireysel fonksiyonel asimetri göstermektedir ve bu asimetrinin el dominansından bağımsız olduğu ve sağ hemisfere lateralizasyonun egemen olduğu düşünülmektedir (120).

Solunum

Solunum, yaşam için gerekli mutlak gaz değişimini sağlamaktadır. Respiratuvar kemoreseptörler, havayolu ve akciğer reseptörleri aracılığıyla gelen çeşitli periferik afferentlere duyarlı otomatik kontrol altındadır.

Respiratuvar nöronlar, tıpkı yutma için özelleşmiş nöronlar gibi, pons ve medullada bilateral, simetrik, longitudinal dağılım gösteren özelleşmiş gruplar halinde bulunmaktadır. Bu nöronlar, solunumun CPG'ünü oluşturmakta ve ritm jenerasyonu, afferent girdilerin yorumlanması/işlenmesi, premotor efferent yanıtların şekillenmesi ile sorumlu tutulmaktadır (120).

Solunum CPG nöronları yoğun aferent girdileri olan, direkt ya da farklı kranial sinirler aracılığıyla ilgili motor nöronları üzerinden birden çok ve farklı endorgana ulaşarak ortak fonksiyonu yerine getirmekle yükümlüdürler.

Respiratuvar nöronlar ve aksonal projeksiyonları anatomik lokalizasyon olarak iki ana grupta incelenmektedir:

a) Dorsal Respiratuvar Grup (DRG). NTS alanında,

b) Ventral Respiratuvar Kolumn (VRC). Ventrolateral medullada NA alanında.

Bir başka önemli solunum sahası ise dorsolateral ponsta yer alan pontin respiratuvar grup (PRG) olarak adlandırılmaktadır. Bianchi ve arkadaşları RG ve meduller respiratuvar alanlar arasında resiprokal bağlantılar tanımlamıştır.

Kölliker-Fuse nukleusu (KF) bir PRG nukleusu olup, respiratuvar siklus süresi ve özellikle post inspirasyon faz ile ilişkilendirilmiştir. KF nukleus ayrıca uzamış postl aktivasyonu ile dalma refleksi ilişkili apne yanıtında da görev almaktadır (124). Bu önemli nukleusun respiratuvar ve non-respiratuvar işlevler sırasında pompa veya valf kas kasılmalarının seçimini yapmada da görevli olduğu söylenmektedir (125).

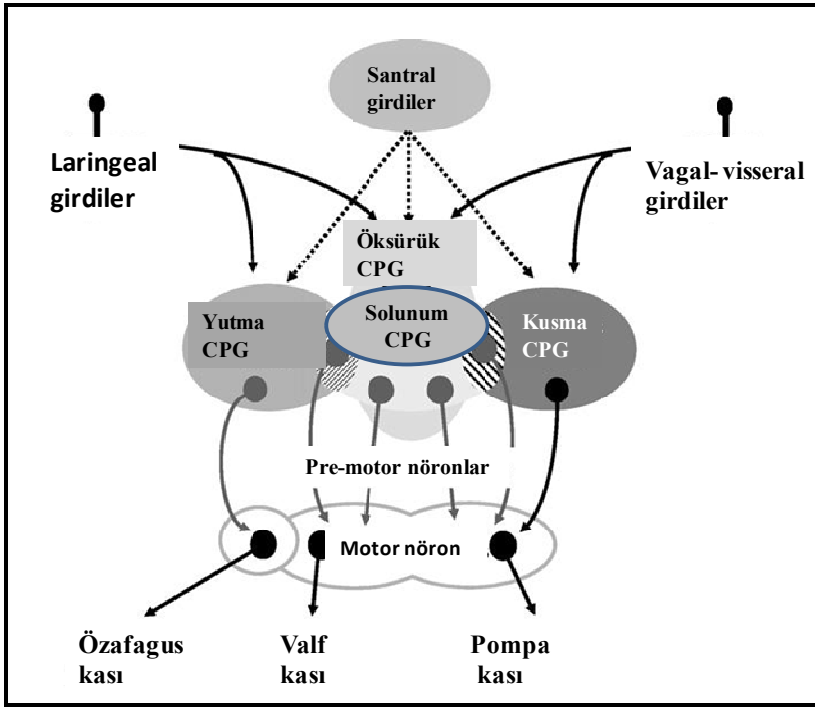
Santral Pattern Jenerator (CPG) özelleşmiş bir kompleks sensorimotor fonksiyonu, tüm afferent girdiler ile birlikte değerlendirip uygun efferent yanıt halinde sıralı, koordineli oluşmasını sağlayan, bağımsız ritmik pattern sergileyebilme yetisine sahip, hiyerarşik olarak üst ve alt merkezlerden girdiler alan beyin sapı premotor ağıdır. Yutma, solunum, kusma, öksürük tanımlanmış CPG'leri olan özelleşmiş beyin sapı fonksiyonlarındandır. CPG premotor nöronları ihtiyaca göre hızlı bir şekilde ait olduğu bir modaliteden diğerine dönüşebilmektedir. Ayrıca farklı CPG'lere ait nöronlar arasında yoğun bir nöronal ağ, impuls trafiği bulunmaktadır (120).

Beyin sapı CPG'lerinin bir önemli özelliği de çok küçük bir sensoriyel afferent girdi ile ardışık motor hareketi programlayabilmeleridir. Yutma, öksürük ve kusmanın refleksif doğası aferent girdilerin hız ve temporal yayılımı ile zayıf bir ilişki içerisindedir. Örneğin, NTS'ye tek basit farmakolojik glutamat enjeksiyonu yutmanın orofaringiyal dönemini başlatabilmektedir (126).

DRG inspiratuvar bulbo-spinal nöronların yaklaşık %80'inin (frenik premotor nöron) orofaringiyal yutma sırasında hafif aktif hale geldiği bildirilmiştir (127). Aynı çalışmada DRG inspiratuvar propriobulber nöronlarının yutmaya katkıda bulunduğu belirtilmiştir.

NTS'nin ventrolateral bölgesinde ritmik olarak aktif respiratuvar nöronlar bulunur, bu nöronların bir kısmı yutma sırasında tonik aktivitelerini keserler. Ayrıca yukarıda bahsedilen NTS ve VMRF'ye yoğun respiratuvar impulslar gelmektedir. Solunum ile yutma arasındaki resiprokal ilişkinin sağlanmasında bu bağlantılar önemlidir.

Sonuç olarak solunum, yutma, öksürük ve kusma CPG'leri benzer motor çıktılarla birbirinden farklı agonist/antagonist fonksiyonlardan sorumludur. Multifonksiyonel pattern jenerator döngüleri nöromodulasyonu ile davranışsal esneklik sağlayabilmektedir. Bu kavram omurgasızlarda gösterilmiş ve memelilerde kabul görmüştür (120).



Şekil 3.2. Kesişen CPG'ler. Solunum, öksürük, yutma ve kusma santral patern jeneratorlerinin dinamik ilişkilerinin şematik temsili (Armand L ve ark., 2009).

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Nisan 2012 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran ALS hastaları dahil edildi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Etik Kurul onayı alındı ve tüm olgulardan aydınlatılmış onay formu alındı.

ALS hastaları revize El Escorial Tanı Kriterlerine göre klinik olarak olası, laboratuvar destekli olası, klinik olarak muhtemel veya klinik olarak kesin olarak tanımlandı.

Hastaların anamnez bilgilerinin (yaş, cins, hastalık başlama zamanı, ilk semptom, yutma güçlüğü olup olmadığı, özgeçmiş, soygeçmiş) kayıt edilmesi ardından fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Hastaların nörolojik muayeneleri üst motor nöron bulguları ve alt motor nöron bulguları açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Klinik değerlendirme için ALS hastalarının toplam kas gücü Medikal Araştırma Konseyinin Ölçeği kullanılarak manuel olarak ölçüldü. Olguların baş fleksiyon ve ekstansiyonu, kol abdüksiyon, fleksiyon ve ekstansiyon, el ekstansiyonu ve fleksiyonu, parmak ekstansiyonu ve fleksiyonu, kalça fleksiyonu, diz ekstansiyonu ve fleksiyonu, ayak ekstansiyonu ve fleksiyonu, ayak parmağı ekstansiyonu ve fleksiyonu değerlendirildi. Bu kas fonksiyonlar için Medikal Araştırma Konseyinin Ölçeği değerleri üst ve alt ekstremiteler (sağ ve sol) için toplandı. Kas gücü değerlendirilmesi 5/5 üzerinden üst ve alt ekstremiteler için sağlı sollu toplam puan olarak izlendi. Toplam puan 150 olarak hesaplandı.

Çalışmaya alınan tüm olgular ALS Fonksiyonel Derecelendirme Skalası (ALSFR) ve Appel ve Norris ALS skalasının bulbar ve respiratuvar puanlaması kullanıldı. ALS Fonksiyonel derecelendirme ölçeğinde konuşma, salivasyon, yutma, el yazısı, yiyecekleri kesme ve aletleri tutabilme, giyinme ve hijyen, yatak içinde dönme ve gerekli malzemeleri düzeltmek, yürüyüş, merdiven çıkmak, nefes alma fonksiyonlarını değerlendirildi. Fonksiyonu normal olan 4 puan, en düşük olan 0 puan üzerinden hesaplandı. Total skor 40 puandı. Appel ve Norris ALS skalalarının sadece yutma ve respiratuvar fonksiyonun puanlaması hesaplandı. ALS Fonksiyonel Derecelendirme Ölçeğindeki gibi Appel ALS skalasında normal olan 4 puan, en düşük 0 puan olarak hesaplandı, Norris ALS skalasında normal olan 3 puan, en düşük olan 0 puan olarak hesaplandı.

Roche ve arkadaşlarının oluşturduğu yeni evreleme sistemine göre olgular evrelendirildi (128).

Evre 1: Semptom başlangıcında (ilk bölgenin tutulduğu)

Evre 2A: Tanı

Evre 2B: İki bölgenin tutulduğu

Evre 3: 3 bölgenin tutulduğu

Evre 4A: Gastrostomi ihtiyacı

Evre 4B: Noninvaziv ventilasyon ihtiyacı

4.1. Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi

Olguların önce tanışal amaçlı motor nöron protokolüne göre EMG'leri yapıldı.

İleti çalışmalarında sural, median ve ulnar sinirin duysal aksiyon potansiyelleri, duysal ileti hızı, duyu distal latansı; tibial, common peroneal, median ve ulnar sinirin bileşik kas aksiyon potansiyelleri, motor distal latansları, motor ileti hızları değerlendirildi.

İki yanlı (sağ ve sol) sural duysal ileti hızı antidromik olarak lateral malleolden kayıt ve bilek üzerinden uyarım ile yüzeysel elektrodlarla çalışıldı. Sural duysal aksiyon potansiyelin amplitüdü ölçüldü. Sural duysal ileti hızının alt sınır olarak 40 m/sn ve amplitüd için 10 mikrovolt normal değer olarak kabul edildi (Normal sınırı için laboratuvarımızın rutin çalışmalarda kullandığı alt değerler kullanıldı. Burada belirtilen değerler rutin çalışmalardaki kabul ettiğimiz değerlerdir).

Sol median ve ulnar duysal ileti hızı antidromik olarak çalışıldı. Median duysal ileti için 2. parmağın ring elektrodlarla antidromik kayıt yapıldı ve bilekten median sinir uyarıldı. Ulnar duysal ileti için ise 5. parmağın ring elektrodlarla antidromik kayıt yapıldı ve bilekten ulnar sinir uyarıldı. Duysal ileti hızı için alt değer 50 m/sn, amplitüd için 15 mikrovolt olarak kabul edildi.

Sol alt ekstremitede ve iki yanlı üst ekstremitede median ve ulnar motor ileti hızları çalışıldı. Median sinir motor ileti hızı için abdükör polisis brevis (APB)'den yüzeysel elektrodlarla aktif elektrod kasın göbeğine, referans elektrod da kasın tendonuna gelecek şekilde yerleştirilerek kayıt yapıldı. Median sinir bilek ve dirsekten elektrikselsel olarak uyarıldı. Ulnar sinir de benzer şekilde abdükör digiti minimi (ADM) kasından kayıt ve ulnar sinirin bilek ve dirsekten uyarımı ile çalışıldı. Motor ileti hızı için alt değer 50 m/sn ve amplitüd için 4 mV. olarak kabul edildi.

F yanıtları; Median, ulnar ve tibial sinir motor ileti çalışması sırasında distal uyarım ile en az 10 supramaksimal uyarım ile en kısa latanslı F yanıtı latansı ölçüldü.

İğne EMG'sinde iki yanlı APB, ADM, Biceps, triceps ve deltoid kasları ile tek yanlı TA, gastroknemius ve rektus femoris kasları değerlendirildi. İstirahat halindeyken fasikülasyonun varlığı ve spontan aktivite değerlendirildi. Hafif kası sırasında MÜP'lerdeki değişim kalitatif olarak tanımlandı ve tam kasıda interferans arandı.

Ekstremiteler kasları dışında torakal paraspinall kaslar çalışıldı ve spontan aktivitenin varlığı arandı. Kranial innervasyonlu kaslardan Orbicularis oris, masseter ve lingualis kaslarında fasikülasyon ve spontan aktivitenin varlığı arandı.

4.2. Solunum Testleri

Olguların Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde spirometre ile solunum fonksiyon testleri yapıldı. Forced Vital Kapasitelerinin tahmini değerlerinin yüzdeleri değerlendirildi.

Aynı zamanda olgulara SNIP nazal inspiratuar basınç testi yapıldı. Burundan kuvvetle nefes alması istendi ve 10-15 kez bu işlem tekrarlandı. En iyi ölçülen değer kabul edildi.

Tüm olguların hem forced vital kapasitesi ve SNIP değerleri hesaplandı. İleri evre ALS veya bulbar tutulumu ağır olan 2 olgunun forced vital kapasite ölçümü yapılamamasına rağmen SNIP testi yapıldı. Olgular 3-6 ay ara ile solunum fonksiyon testleri ile takip edildi.

4.3. Radyolojik Görüntüleme

21 olguya rutin beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapıldı. İncelemeler 1,5 Tesla MRG ünitesinde (Siemens, Magnetom Avanto, Erlangen, Germany) gerçekleştirildi. Konvansiyonel beyin MRG'de serebral parankimin değerlendirilmesi dışında, T2-ağırlıklı görüntülemelerde ve FLAIR (fluid -attenuated inversion recovery) sekansları gibi güvenilir sekanslarda kortikospinal traktusta sinyal artışı olup olmadığı değerlendirildi. Rutin incelemeye ek olarak Difüzyon Tensor Görüntüleme, MR-traktografi ve MR-spektroskopi incelemeleri yapıldı.

Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) adı verilen MRG tekniği aksonal hasar açısından daha iyi sonuçlar vermektedir. DTG görüntülemesinde elde edilen verilerden biri

su moleküllerinin hareket yeteneği hakkında bilgi veren fraksiyonel anizotropidir (FA). Su moleküllerinin, akson boyunca ve miyelin kılıfına paralel hareket etmesi beklenir. Akson zarı veya mikrotübül yapısında ya da miyelin kılıfında bozukluk olması durumunda su moleküllerinin akson uzanımına paralel hareketi bozulur. Belirli bir bölgede ne kadar çok sayıda su molekülü aynı doğrultuda hareket ediyorsa FA değeri o kadar yükselir. Sıfır ile bir arasında değer alan FA'nin tüm su molekülleri aynı doğrultuda hareket ediyorsa alacağı değer 1'dir. Su moleküllerinin aynı doğrultuda hareket etmemeleri halinde FA'nin değeri 0'a yaklaşır. İncelemeler 1,5 Tesla MR cihazında (Siemens Avanto, Erlangen, Germany) yapıldı. Verilerin değerlendirilmesi cihaza ait "Leonardo" konsolunda gerçekleştirildi.

Öncelikle alınan traktografi sekansına ait "tensor" görüntüler konsola yüklendi. Veriler otomatik olarak Difüzyon modunda yüklendi. Konsolda dört ayrı kadranda, FA haritası, ADC haritası, Trace-Weighted harita ve b0 haritası aynı anda görüntülendi. Bu görüntülerden, her hasta için sağ ve soldan ayrı olmak üzere, presantral girus, sentrum semiovale, internal kapsül, mezensefalon, pons ve medulla oblongatadan FA, ADC, Trace, ve b0 değerleri ölçüldü.

FA (fraksiyonel anizotropi): Anizotropik difüzyonun toplam ortalama difüzyona oranını gösterir. Sıfır ile 1 arasında değişen bir değerdir. Değerin 1 olması difüzyonun tamamen anizotropik olduğunu, sıfır olması ise her yöne eşit bir difüzyon olduğunu gösterir.

ADC (Apparent diffusion coefficient): Difüzyon ağırlıklı görüntülerde, mikrodolaşım, hareket ve uygulanan gradientlere bağlı moleküler yer değiştirmeler de görüntüye katkıda bulunur. Sadece moleküler difüzyonun etkisinin ortaya çıkarılması için ADC haritaları oluşturulur. ADC: $-1/b \ln (DW \text{ görüntü}/T2 \text{ görüntü})$ formülü ile her vokselde T2 etkisi ortadan kaldırılarak bu görüntüler elde edilir. ADC değeri ne kadar düşük ise difüzyon o kadar kısıtlıdır. Birimi mm^2/s dir.

Trace-weighted map (trace ağırlıklı harita): Difüzyonun gücüne bağlı, yöneliminden bağımsız haritadır. Üç yöndeki difüzyon ölçümlerinin ortalamasından elde edilir.

"b0": Difüzyon gradientleri uygulanmadan önce elde edilen ve T2 ağırlığı olan görüntülerdir.

18 olgunun sağ ve sol presantral girus, sentrum semiovale, internal kapsül, mezensefalon, medulla oblongata ve ponsan ölçümleri yapılarak fraksiyonel anizotropi

değerleri ölçüldü. 10 sağlıklı olgunun difüzyon tensor görüntülemesi yapıldı ve aynı bölgelerden fraksiyonel anizotropi değerleri ölçüldü.

Ayrıca MR-spektroskopi ile metabolit seviyeleri in-vivo ölçülerek, nöronal yada aksonal hasar açısından değerlendirme yapıldı. MR spektroskopisinde her iki sentrum semiovale, internal kapsül ve bazal ganglionlardan yapılan ölçümlerde metabolit değerlerine bakıldı.

4.4. Transkranial Magnetik Stimulasyon

TMS uygulaması için hastalar rahat bir koltukta oturur vaziyette iken istirahat konumunda yapıldı.

Üst ekstremité için yüzeysel kayıt elektrodları bilateral üst ekstremitéde iki yanlı APB kasına “göbek-tendon” yöntemiyle yerleştirildi ve stimulasyon karşı hemisferden ve servikal spinal kord üzerinden ring tipi manyetik stimülatör aracılığıyla verildi. Motor korteks stimulasyonu için bobin sağ veya sol santral sulkus bölgesine yerleştirildi.

Servikal spinal kök stimulasyonu için uyarı C7 vertebra spinöz proses üzerinden yapıldı. Uyarı şiddeti kortiko-eşik değerin %20 fazlası olacak şekilde ayarlanmıştır.

Alt ekstremitéde iki yanlı TA kasından bipolar yüzeysel elektrodlarla kaydedildi. Motor uyarılmış potansiyeller manyetik ring elektrodlarla kraniumda Cz’ye gelecek noktadan yapıldı. Önce istirahatteki eşik değeri bulundu ve ardından supramaksimal uyarıdaki yanıt kaydedildi. Lumbasakral bölgede L3-L4 vertebra seviyesinden uyarıldı. Kortikal ve spinal uyarımla TA –MEP yanıtların latans, amplitüd değerleri hesaplandı.

Diafragma için; aktif elektrod midklavikular hatta 5. interkostal aralık üzerinde olacak şekilde sağlı sollu ve referans elektrod sternum üzerine yerleştirildi ve korteksten sağ ve sol hemisferik ve üst servikal vertebradan uyarımlar ile diafragma MEP yanıtları kaydedildi. MEP yanıtlarının latans ve amplitüdüleri değerlendirildi.

Olgularımızda TMS ile değerlendirilen parametreler şu şekildedir:

1. Kortiko-motor eşik değerin saptanması: Bunun için stimulatorun gücü %30’dan başlatılmış ve arka arkaya verilen 10 uyarının 5 tanesinde minimum 50 μ V amplitünde yanıt alınana kadar %5’lik artışlar ile arttırılmıştır. Bu değere kortiko-motor eşik olarak kabul edilmiştir.
2. Motor korteks ve spinal kord stimulasyonu ile MEP elde edildi. Uyarı önce motor kortekse verilerek MEP yanıtı 10 kez kayıt edildi ve en düşük latanslı değer

değerlendirilmeye alındı. Aynı işlem daha sonra servikal spinal kord için tekrarlandı.

3. Santral motor iletim hızı (SMİZ): Kortikal MEP latansı- Spinal MEP latansı formülü ile hesaplanmıştır.
4. MEP amplitüdlere değerlendirildi. Kortikal stimulyasyon ile elde edilen MEP amplitüdlere izoelektrik hat negatif pik arası mesafe olacak şekilde hesaplandı.

4.5. Yutmanın Değerlendirilmesi

Olguların yutması klinik yatak başı muayenesi, disfaji limiti ve videofarengoözefagografi ile değerlendirildi.

Videofarengoözefagografi bolusun (lokma +tükürük) oluşumundan, transportuna, özellikle oro-farengeal ve farengo-özefageal geçişlerdeki gerçek zamanlı (realtime) fonksiyonel görüntülerinin ve varsa patolojilerinin değerlendirilmesinde başvuru olan bir yöntemdir. Olgularımızın videofloroskopi özelliği olan bir röntgen cihazla oral, farengeal ve özefageal spot grafilerin yanı sıra dinamik incelemeler yapıldı. Çekim sırasında hasta anterior-posterior ve lateral projeksiyonlarda değerlendirildi. Olgularla bardakla baryum içirtildi ve takılma veya geçilme olup olmadığı değerlendirildi.

Disfaji limiti:

Tanım olarak, birden fazla yutmanın yapıldığı en düşük sıvı volumü o kişi için disfaji limitidir (DL). Ertekin ve arkadaşlarının bulduğu disfaji limiti disfaji varlığını objektif olarak değerlendiren, duyarlılığı yüksek bir testtir (129).

Yüksek volümlerdeki sıvıların bölünerek yutulması fizyolojik olmakla birlikte, az miktardaki materyalin bölünerek yutulması disfajiyi kompanse etme davranışıdır ve patolojiktir. Normal bireylerde 20 ml ve altındaki miktarlar bir kerede yutulabilmektedir. Disfajik olgularda ise disfaji derecesine göre değişmekle birlikte 20 ml veya altındaki miktarlar bölünerek yutulmaktadır. Yani normal bireylerde $DL > 20$ ml iken, $DL \leq 20$ ml patolojiktir.

DL çalışmasında, süpürme zamanı 10 sn'ye çıkarıldı. Tetik birinci kanal 2.sn'ye alındı. Böylelikle yutmaya ait SM-EMG ve sensör aktiviteleri trasede 2.sn'ye kilitlenerek, su içildikten sonraki etki 8 sn süre ile kayıtlanabildi. Araştırmacı tarafından sırası ile artan miktarlarda su (3,10,15 ve 20 ml) iğnesi çıkarılmış enjektör aracılığıyla olgunun ağzına bırakıldı. Olgudan suyu 'yut komutu' ile birlikte tek seferde yutması istendi. Komut

sonrası ortaya çıkan ilk yutmadan sonraki 8 sn gözlemlendi. Bu süre içerisindeki ikinci yutma (her volum için en az iki bakı yapılmıştır) patolojik, ikinci yutmanın görüldüğü en düşük volüm ise o olgu için DL olarak kabul edildi.

Yutma EMG'si:

ALS olgularının 3 ml suyu tek seferde yutması sırasında laringiyal sensör sinyalleri ve SM-EMG kayıtlarının değerlendirilmesi sonucu A-0, A-C, O-2 parametreleri ölçüldü.

A-0 intervali: SM-EMG başlangıcı olarak tanımlanan 'A' noktası ile birinci laringiyal defleksiyonun başlangıcı olarak tanımlanan '0' noktası arasındaki zamandır. A-0 intervali SM kas kompleksinin istemli kasılmaya başladığı ilk andan yutma refleksinin tetiklendiği ana kadar olan zamanı gösterir. Yutma refleksinin tetiklenmesi ile ilişkilidir. Bu süre; > 100 ms ise tetiklenmede ana etken kortikospinal sürümdür, < 100 msn ise refleks yutma (faringiyal yutma) söz konusudur. SM-EMG'nin ilk 300-400 msn'lik bölümü kortikospinal (istemli), geri kalan 400-600 msn'lik bölümü ise pontobulber santral patern jeneratör kontrolü altındadır (118).

0-2 intervali: Yutma sırasında laringiyal sensör ile 2 defleksiyon elde edilir. İlk defleksiyon larinksin yukarı çıkışını, diğeri ise aşağı inişini temsil eder. Başlangıç defleksiyonunun en keskin başlangıç kısmı '0' olarak tanımlanır. Aynı şekilde ikinci defleksiyonun başlangıcı da '2' olarak tanımlanır. 0-2 intervali elektrofizyolojik olarak larinksin yukarı çıkışı, kapanması ve yukarda kalmasına ait zamanı göstermektedir. Yutma refleksinin (faringiyal refleks döneminin) total zamanını verir. Larinksin yukarı çıkışı, bu pozisyonda kalışı yutma refleksinin en önemli komponentlerindendir (117).

A-C intervali: SM-EMG'nin başlangıç (A) ve bitiş (C) noktaları arasındaki zaman dilimidir (117,120). Yutma sırasında SM kas kompleksi ardışık kasılarak yutma olayını başlatır ve laringiyal yükseltici olarak yutma sırasında larinksi yukarda tutar (130).

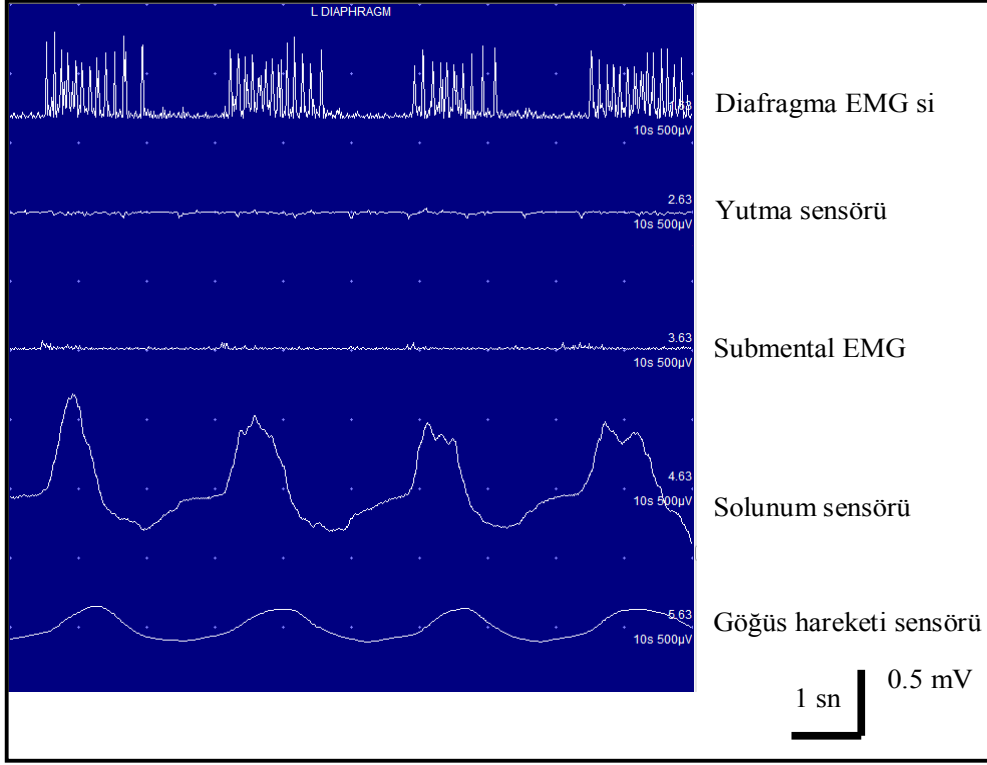
4.6. Yutma ve Solunuma Yönelik EF Çalışmalar

EF çalışmalar olgunun başı yatak yüzeyinden 45 derece yükseklikte olacak şekilde uygulandı.

Yöntem ilk kez 1995'te Ertekin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (129). Temelde değişkenlerin farklı sensörler aracılığı ile iki kanallı EMG cihazında (izole ya da farklı kombinasyonlarda eş zamanlı) kayıtlanmasına dayanmaktadır. 5 kanal çalışıldı.

- 1- Diafragma EMG aktivitesi 4-5 inter kostal aralıktan midklavikular hat üzerinde iğne elektrod ile internal ve eksternal kostal kaslar geçilip diafraqmaya girildi. İnspiryum sırasında kas aktivitesi gözlemlendiği yerde iğneye sabit bir konum verildi
- 2- Yutma sensörü: Yutma sırasında larinksin yukarı-aşağı vertikal devinimi tiroid ve krikoid kıkırdak arasındaki boşluğa orta hatta yerleştirilen piezoelektrik sensor (Pehlivan ve ark., 1996) aracılığı ile ölçüldü. Sensor ve ucundaki lastik alıcı boyuna bir elastik bant bağlanarak sabitlendi. Sensor sinyalleri filtrelendi. 0,1Hz-100Hz frekans aralığında kayıt yapıldı.
- 3- Submental EMG: Yutma sırasında submental kasların aktivasyonunu kayıtlamak için, submental bölgede orta hattın her iki yanına yaklaşık 2 cm aralıklarla bipolar yüzeyel elektrod yerleştirildi. Bu elektrod yolu ile yutma sırasında mylohyoid, anterior digastrik ve geniohyoid kaslarından oluşan submental kas kompleksinin aktivitesi yüzeyel elektrotla kayıtlanmış oldu. Bu şekilde elde edilen EMG aktivitesi 'Submental Elektromyografi SM-EMG)' olarak adlandırıldı. 5 Hz-5 KHz frekans aralığında 10 sn süreli süpürme hızıyla kaydedildi.
- 4- Solunum Sensörü: Burun deliklerine takılan hava akım sensörü aracılığı ile solunum sırasındaki ekspiryum ve inspiryum kaydedildi. 0.1 Hz-10 Hz frekans aralığında kayıt yapıldı. İzoelektrik hatta göre negatif defleksiyonlar inspiryum, pozitif defleksiyonlar ise ekspiryum olarak kabul edildi.
- 5- Göğüs Hareket Sensörü: Solunum sırasındaki ekspiryum ve ekspiryuma ait göğüs çeperi hareketini hareket sensörü ile kaydedildi. Meme başı seviyesinden tüm göğüs duvarını çepeçevre saran esneklik özelliği olan sensör ile ekspiryum ve inspiryum kaydedildi. 0.1 Hz-10 Hz frekans aralığında kayıt yapıldı.

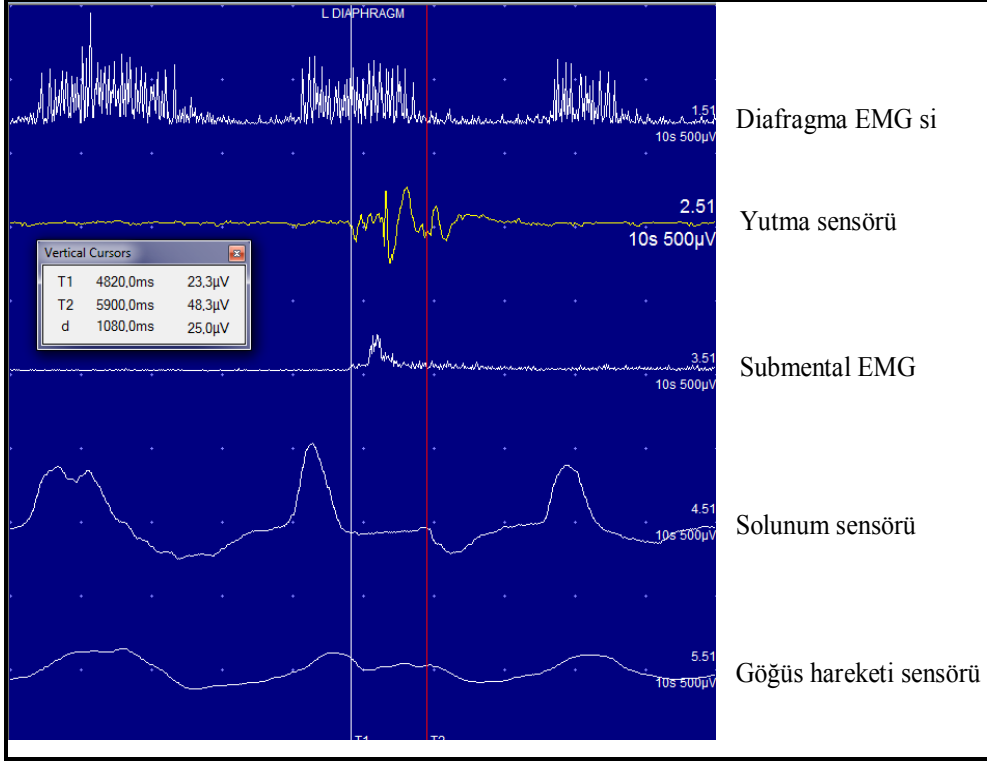
Bu beş kanal eş zamanlı olarak kaydedildi ve submental EMG’de tetikleme düzeneği ve 2 div. delay kullanıldı ve dolayısıyla yutma tetiklendiği sıradaki, öncesindeki ve sonrasındaki kas ve solunum aktiviteleri kaydedildi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Elektrofizyolojik yutma kayıt yöntemi.

İstemli yutma yapılmadığı için 5 kanallı kayıt sisteminde, yutma sensörü ve submental EMG’de bir aktivite gözlenmemektedir. Ancak solunum aktivitesi diyafragma EMG’si solunum, sensörü ve göğüs hareketi sensöründe görülmektedir.

Solunum ritmisitesi hopörlerden dinlendi ve “yutma uyarısı” sesli olarak EMG’ci tarafından verildi. Yutma uyarısı sırasında ekspiryum ve inspiryum yapıldı. Dolayısıyla inspiryum ve ekspiryumda en az 2’şer başarılı yutma yapılması ile çalışma tamamlandı. Yutmalı inspiryum ve ekspiryum süreleri, yutma apnesi süreleri hesaplandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Elektrofizyolojik yutma kayıt yöntemi.

İstemli yutma yapıldığı için 5 kanallı kayıt sisteminde, yutma sensörü ve submental EMG’de yutma aktivite gözlenmektedir. Solunum aktivitesi diyafragma EMG’si solunum, sensörü ve göğüs hareketi sensöründe görülmektedir ve yutma işlemi inspiriyuma denk getirilmiştir. Yutma apnesi solunum sensörü ve göğüs hareketi sensörü kanalında belirgin olarak görülmektedir.

Diyafragmaya iğne girilmeden önce yüzeysel olarak solunum sensörü ve göğüs hareket sensörü ile sonra da iğneyle girildikten sonra aynı ölçümler tekrarlandı. Her bir başarılı yutma için en az iki tekrar yapıldı ve 5’li kayıtlar eş zamanlı olarak tekrarlanabiliyor ise traseler kabul edildi.

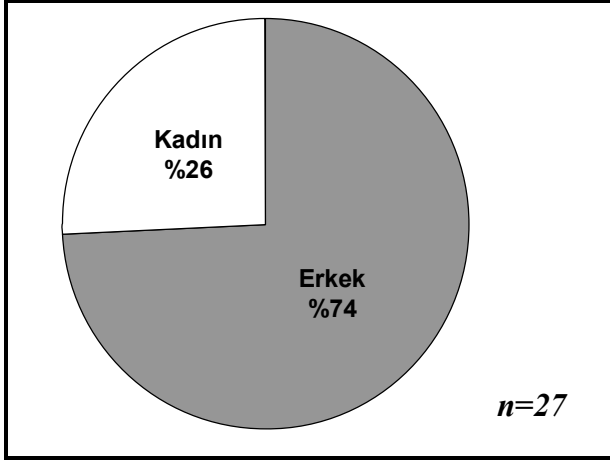
4.7. İstatistik

Veriler SPSS 18.0 (Chicago) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. İki grubun sürekli dağılımların analizinde test varsayımlarına göre Student-t testi ya da Mann-Whitney U testi yapıldı. Sürekli değişkenlerin önce ve sonra değerlerinin karşılaştırılmasında test varsayımlarına göre İki es arası fark testi ya da Wilcoxon es testi kullanıldı. Gruplara göre kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Ölçüm değişkenlerin ilişki analizinde test varsayımlarına göre Spearmann ya da Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

5. BULGULAR

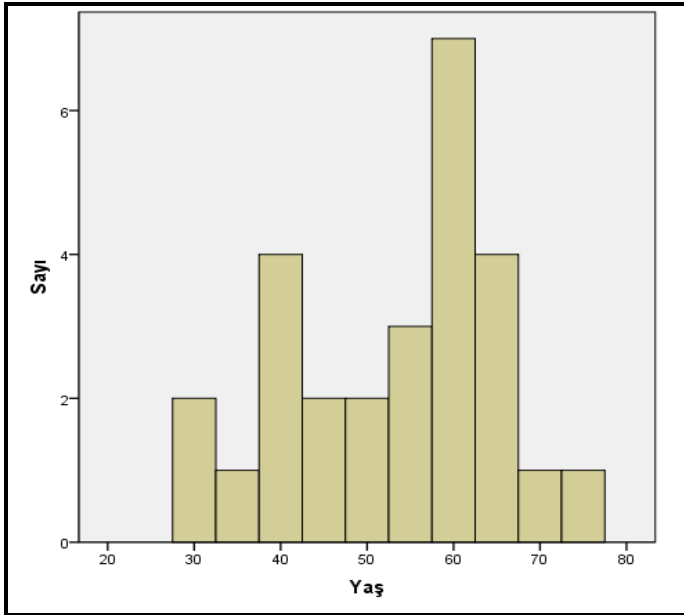
5.1. Olguların Demografik Özellikleri

Çalışmaya 20'si erkek (%74,1), 7'si kadın olmak üzere toplam 27 olgu alındı (Grafik 5.1).



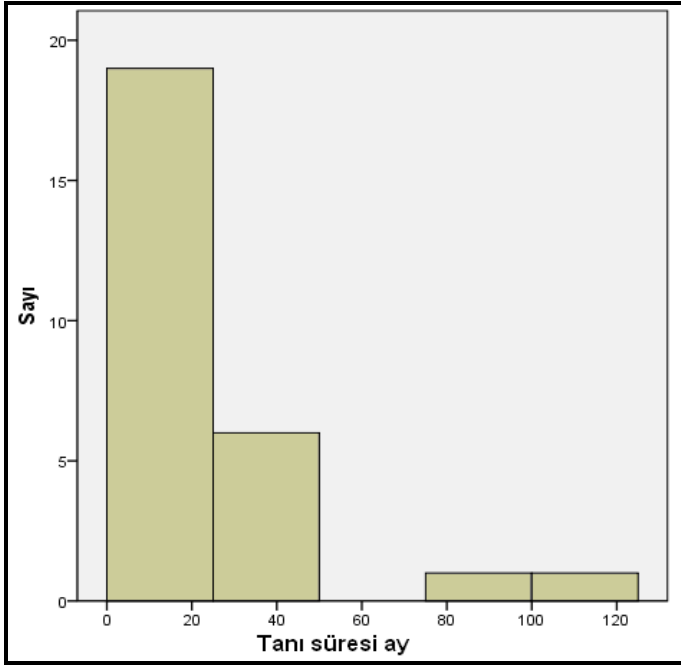
Grafik 5.1. ALS olgularının cinsiyete göre dağılımı.

Olguların yaşları 30-75 arasında olup, ortalaması $53,2 \pm 12$ idi (Grafik 5.2).



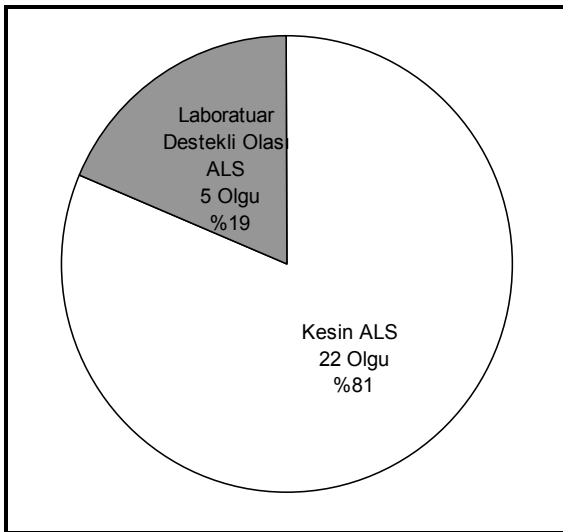
Grafik 5.2. ALS olgularının yaş histogramı.

Olguların tanı konulduktan sonra çalışmaya alınmaya kadar geçen ortalama süresi 24 ± 2 aydı (minimum: 1 ay, maksimum: 120 ay) (Grafik 5.3).



Grafik 5.3. ALS olguların tanı konulduktan sonra çalışmaya alınmaya kadar geçen sürelerinin histogramı.

Olgular El-Escorial tanı kriterlerine göre 5'i laboratuvar destekli olası ALS, 22'si kesin ALS idi (Grafik 5.4).

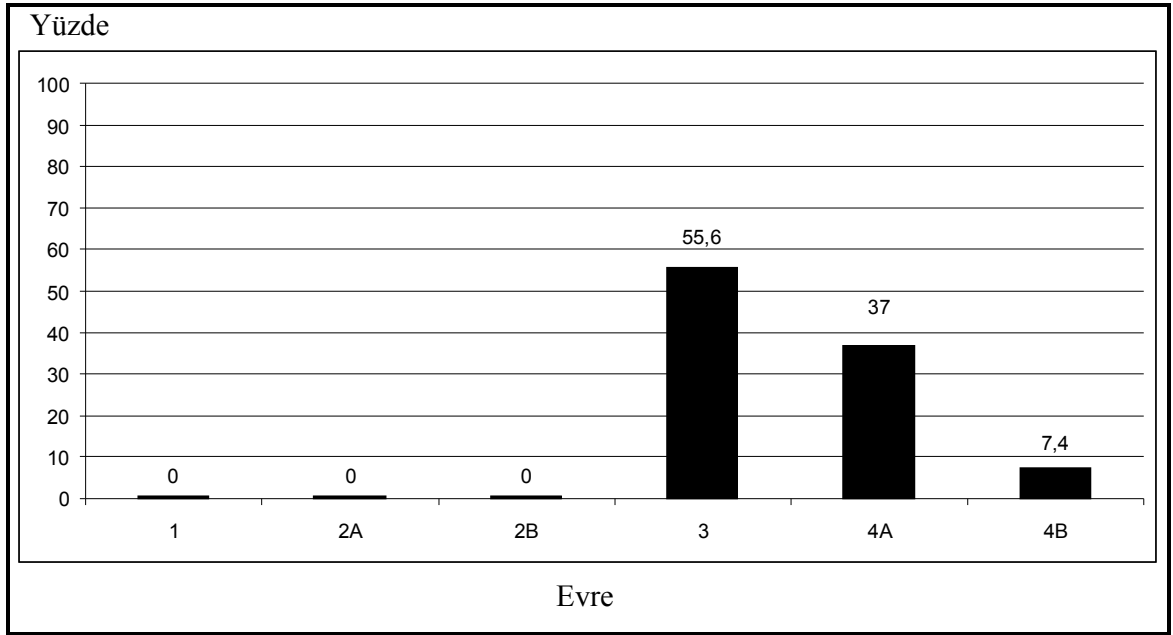


Grafik 5.4. ALS olgularının El-Escorial tanı kriterlerine göre dağılımı.

Olguların 2'sinin özgeçmişinde kanser öyküsü mevcuttu. Prostat adenokarsinomu ve renal hücreli karsinom vardı.

Olguların semptomların başlangıcından tanı konuluncaya kadar geçen sürede 3'ünde lomber disk hernisi operasyonu, 2'sinde servikal disk hernisi operasyonu, 1'inde karpal tünel sendromu ön tanısıyla median sinir dekompresyon operasyonu öyküsü mevcuttu.

Evreleme sistemine göre olguların 15'i (%55,6) evre 3, 10'u (%37) evre 4A, 2'si evre 4B idi (Grafik 5.5).



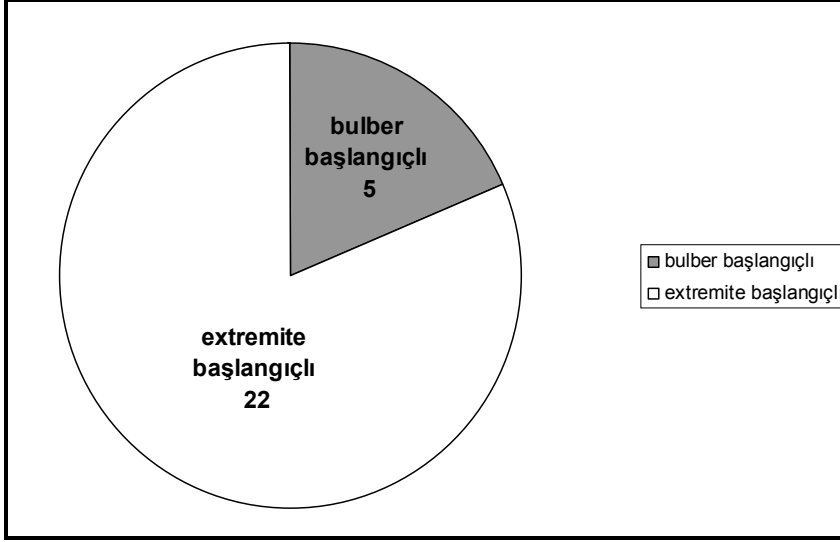
Grafik 5.5. ALS olgularının evreleme sistemine göre dağılımı.

Olguların kas gücü fonksiyonları Medikal Araştırma Konseyinin Ölçeğine göre baş fleksiyonu ve ekstansiyonu, sağ ve sol ekstremitelerin toplamı olarak değerlendirildi (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. ALS olguların Medikal Araştırma Konseyinin ölçeğine kas fonksiyonlarının dağılımı.

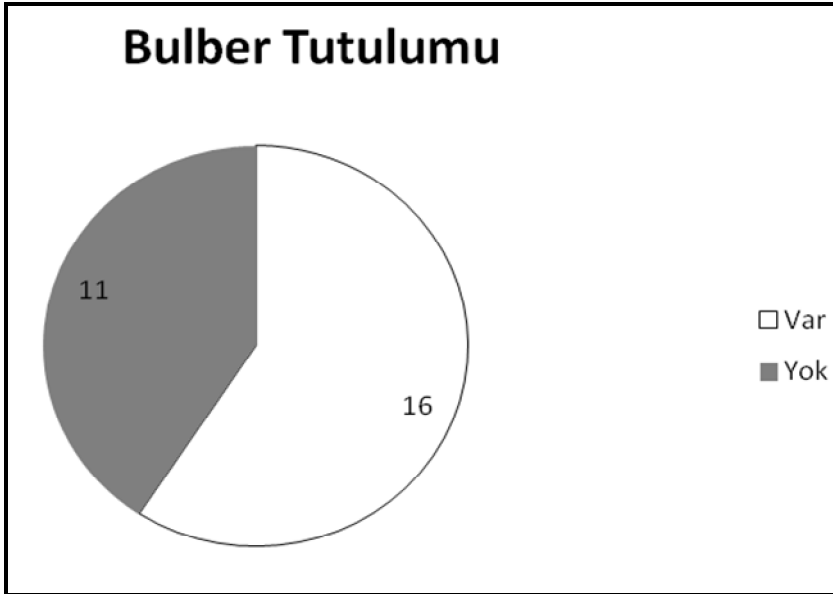
	n	Minimum	Maksimum	Ortalama±ss
Kas gücü/R	27	0	70	46,5±19
Kas gücü/L	27	0	70	45,6±18
Baş eks	27	4	5	4,6±0.5
Baş flek	27	3	5	4,5±0,6

Olguların 5'i (%18,5) bulbar başlangıçlıydı, 22'si ekstremitte başlangıçlıydı (Grafik 5.6).



Grafik 5.6. Olguların başlangıç bölgelerine göre dağılımı.

Olguların 16'sında (%59,3) klinik olarak bulber tutulumu mevcuttu (Grafik 5.7).



Grafik 5.7. ALS olgularının klinik olarak bulber tutulumu oranı.

Olguların ALS Fonksiyonel Skalasının ortalama skoru 25 ± 9 idi. Norris ve Appel Skalalarının yutma ve solunum fonksiyonun puanlaması değerlendirildi (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. ALS olgularının ALS Fonksiyonel, Appel ve Norris Skalalarının yutma ve solunum alanındaki ortalama skorları.

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ ss
Konuşma	27	0	4	3.22 ± 1.1
Salivasyon	27	0	4	$3.33 \pm 1,1$
Yutma	27	1	4	3.33 ± 1
El yazısı	27	0	4	$2.37 \pm 1,5$
Yiyecekleri kesme ve aletleri tutabilme	27	0	4	2 ± 2
Giyinme ve Hijyen	27	0	4	$1.67 \pm 1,3$
Yatak içinde dönme	27	0	4	$2.11 \pm 1,7$
Yürüyüş	27	0	4	$1.93 \pm 1,4$
Merdiven çıkma	27	0	4	$1.33 \pm 1,5$
Nefes alma	27	2	4	$3.5 \pm 0,7$
Als fonk. toplam	27	10	38	$24.81 \pm 9,2$
Yutma Norris	27	0	3	$2.52 \pm 0,8$
Solunum Norris	27	1	3	2.70 ± 0.6
Yutma Appel	27	1	4	$3.59 \pm 0,9$
Solunum Appel	26	1	4	2.73 ± 1

Klinik olarak bulber tutulumu olan ve olmayan ALS olguları karşılaştırıldığında ALS fonksiyonel skalasında bulber tutulumu olanların **konuşma, salivasyon, yutma alanlarında** bulber tutulumu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük puan aldığı saptandı.

ALS Fonksiyonel Skalasının **yürüyüş alanında** ise, bulber tutulumu olmayanların bulber tutulumu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük puan aldığı saptandı ($p=0,28$).

Bulber tutulumu olanlar ve olmayanların ALS fonksiyonel skalasının toplam skorlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,94$).

Appel ve Norris ALS skalarının yutma ve solunum alanlarında da bulber tutulumu olanlar olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük puan aldığı saptandı (Tablo 5.3).

Tablo 5.3. Bulber tutulumu olan ve olmayan ALS olgularının ALS Fonksiyonel Skalası, Appel ve Norris Skalalarının yutma ve solunum alanlarının ortalama skorları.

	Bulber tutulum ortalama $\pm$ ss		ANOVA (p)
	Var (n: 16)	yok (n :11)	
Konuşma	2,7 $\pm$ 1,2	4 $\pm$ 0	0.000
Salivasyon	2,94 $\pm$ 1,3	3,9 $\pm$ 0,3	0,023
Yutma	2,94 $\pm$ 0,9	3,9 $\pm$ 0,3	0.003
El yazısı	2,38 $\pm$ 1,4	2,36 $\pm$ 1,8	0,79
Yiyecekleri kesme ve aletleri tutabilme	1,69 $\pm$ 1,4	2,45 $\pm$ 1,9	0,47
Giyinme ve hijyen	1,8 $\pm$ 1,4	1,45 $\pm$ 1,36	0, 54
Yatak içinde dönme	2,56 $\pm$ 1,6	1,45 $\pm$ 1,5	0,95
Yürüyüş	2,44 $\pm$ 1,2	1,18 $\pm$ 1,32	0,28
Merdiven çıkma	1,75 $\pm$ 1,6	0,73 $\pm$ 1,1	0,09
Nefes alma	3,3 $\pm$ 0,79	3,82 $\pm$ 0,40	0,07
ALS fonksiyonel toplam	24,6 $\pm$ 9,9	25,09 $\pm$ 8,4	0,94
Yutma Norris	2,19 $\pm$ 0,98	3 $\pm$ 0	0.003
Solunum Norris	2,5 $\pm$ 0,73	3 $\pm$ 0	0.025
Yutma Appel	3,31 $\pm$ 1,078	4 $\pm$ 0	0.025
Solunum Appel	2,25 $\pm$ 1	3,27 $\pm$ 0,9	0.016

Olguların hastalık süresi ile ALSFRS toplam skoru arasında negatif korelasyon gözlemlendi (p= 0,004 r: 0,536). Hastalık süresi arttıkça ALSFRS toplam skorunda düşme gözlenmektedir.

Disfaji limiti ve FVC ile ALSFRS toplam skoru arasında korelasyon saptanmadı.

Disfaji limiti ile ALSFRS skalasının yutma, konuşma ve salivasyon alanında negatif korelasyon gözlemlendi (p: 0,000 R: 0,80; p: 0,00 r,724 ; p: 0,008 r: 0,49).

Disfaji limiti ile APPEL ALS skalasının yutma alanında ve Norris ALS skalasının yutma alanında negatif korelasyon saptandı (p: 0,000 r: 0,7; p: 0,000 r: 0,71)

ALSFRS skalasının yutma alanındaki puanlamaya göre 12 hastanın yutma fonksiyon bozukluğu vardı. Disfaji limiti 15 ve 20 olan iki hastanın ALSFRS skalasının yutma alanına göre yutma problemi saptanmamış, disfaji limiti 20 cc'den büyük olan bir hastanın da yutma alanında yutma problemi saptanmış. Disfaji limitine göre disfajisi olan 13 olgunun 11'inde (%84,6) ALSFRS skalasının yutma alanında yutma problemi saptanmış.

Appel ALS skalasının yutma alanında disfaji limitine göre disfajisi olan 13 olgudan sadece 6'sında (%46,1) yutma problemi saptandı.

Norris ALS skalasının yutma alanında disfaji limitine göre disfajisi olan 13 olgudan 9'unda yutma problemi (%69,2) saptandı.

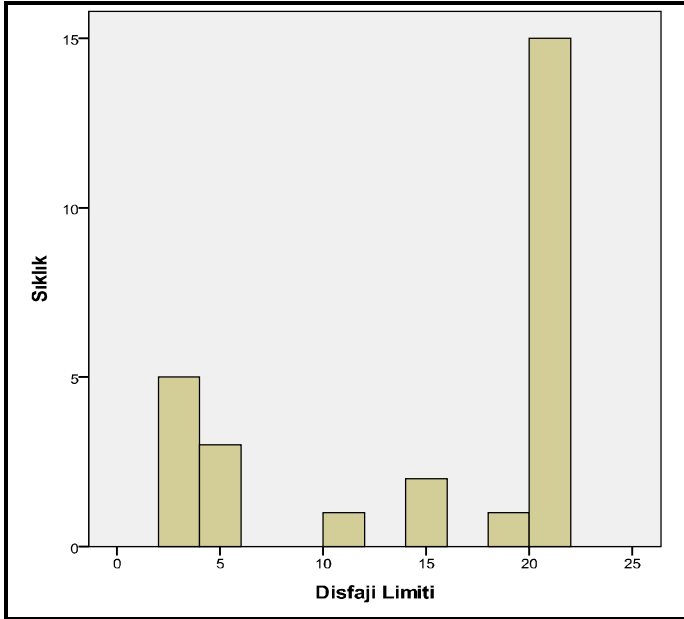
Olguların tanı amaçlı yapılan EMG'lerinde sural sinir duysal aksiyon amplitüdü, sural duysal ileti hızı, tibial ve median motor sinir M amplitüdü ve motor ileti hızları hesaplandı (Tablo 5.4). Tüm olgularda en az 3 bölgede denervasyon potansiyelleri ve fasikülasyon gözlemlendi.

Tablo 5.4. ALS olgularının EMG bulguları.

	n	Minimum	Maksimum	Ortalama±ss
Sural duysal amp	25	4.0	25.0	13.6±7,3
Sural duysal ileti hızı	25	40	68	51±8
Tibial MiH	26	27	56	45±6
Tibial M amp	26	0,1	11.9	5±3
Median MiH	24	0	67	55±17
Median M amp	24	0	15	8.1±8.5

5.2. Olguların Disfaji Limiti

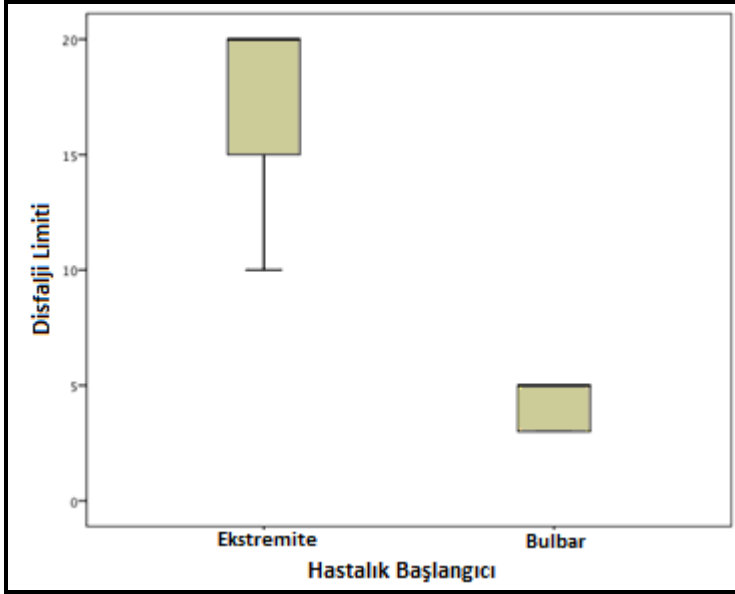
27 olgunun disfaji limiti ≤ 3 cc ve ≥ 20 cc arasındaydı ve ortalaması $14,4 \pm 7,4$ cc idi. 14 olgunun disfaji limiti ≥ 20 cc olup normal kabul edilirken 13 olgunun disfaji limiti ≤ 20 cc olup, patolojik kabul edildi. Disfajisi olan 13 olgunun 8'inin disfaji limiti ≤ 5 cc idi (Grafik 5.8).



Grafik 5.8. ALS olgularının disfaji limitinin histogramı.

Ekstremitte başlangıçlı ile bulber başlangıçlı olguların disfaji limiti karşılaştırıldığında bulber başlangıçlılarda istatistiksel olarak anlamlı oranda disfaji limitinin daha düşük olduğu saptandı ($p= 0,007$).

Bulber başlangıçlılarda disfaji limiti ortalama $6,20\pm5$ (3-15) ml, ekstremitte başlangıçlılarda disfaji limiti ortalama $16,2\pm6,6$ (3-20) ml idi (Grafik 5.9).



Grafik 5.9. ALS olgularının başlangıç bölgelerine göre disfaji limitinin dağılımı.

5.3. Olguların Solunum Fonksiyon Testleri

Tüm olguların prediktif forced vital kapasite veya SNIP değeri vardı.

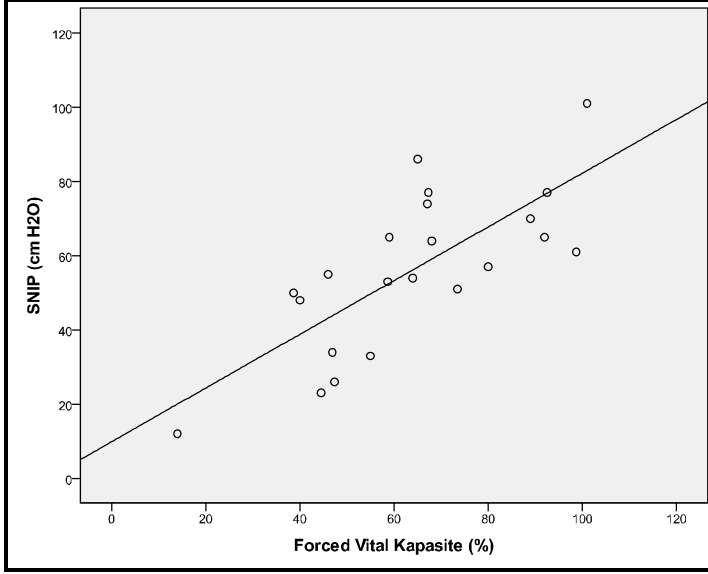
ALS olgularının Forced Vital Kapasitelerinin ortalama değerleri $\%65\pm22$, SNIP değerlerinin ortalaması 52 ± 23 cm H₂O idi (Tablo 5.5).

Bulber başlangıçlı olan 5 olgunun 2'si forced vital kapasite testine koopere olamadığı için yapılamamasına rağmen tüm olgular SNIP testine koopere olabildi.

Tablo 5.5. Olguların solunum testlerinin ortalaması.

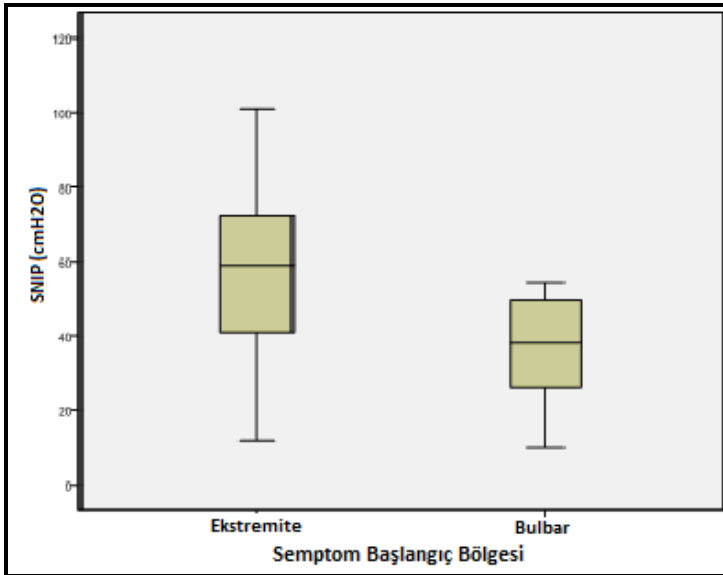
	n	Minimum	Maksimum	Ortalama $\pm$ ss
Forced vital kapasite (%)	24	14	101	65 ± 22
SNIP (cm H ₂ O)	25	10	101	52 ± 23

Olguların forced vital kapasite ile SNIP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda pozitif korelasyon saptandı ($p= 0.00$ $r = 0.747$). Forced vital kapasite değeri düştükçe SNIP değeri de düşüyor (Grafik 5.10).



Grafik 5.10. Olguların Forced Vital Kapasite ve SNIP değerlerinin arasındaki korelasyonu.

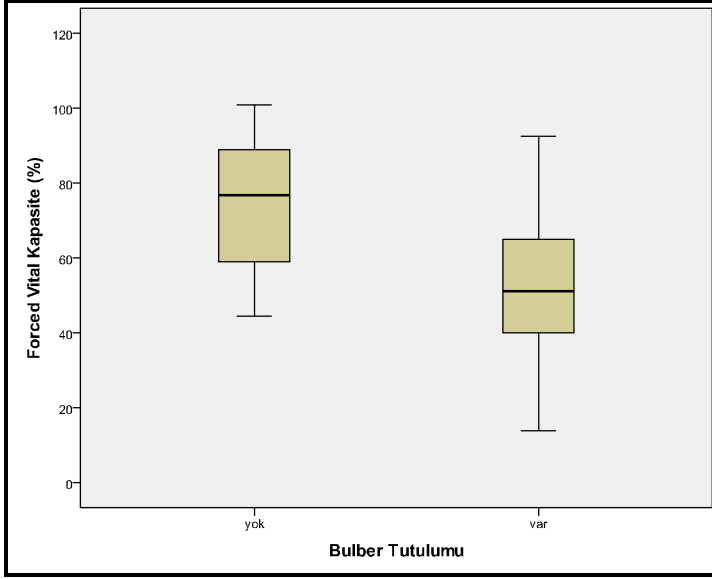
Ekstremitte başlangıçlı ile bulber başlangıçlı olguların SNIP değerleri karşılaştırıldığında bulber başlangıçlılarda istatistiksel olarak anlamlı oranda SNIP değerlerinin daha düşük olduğu saptandı ($p=0,049$). Ekstremitte başlangıçlı olan olgularda SNIP değerlerinin ortalaması $56,65 \pm 22$ cm H₂O, bulber başlangıçlılarda $35,6 \pm 18$ cm H₂O idi (Grafik 5.11).



Grafik 5.11. ALS olgularının başlangıç bölgelerine göre SNIP değerleri.

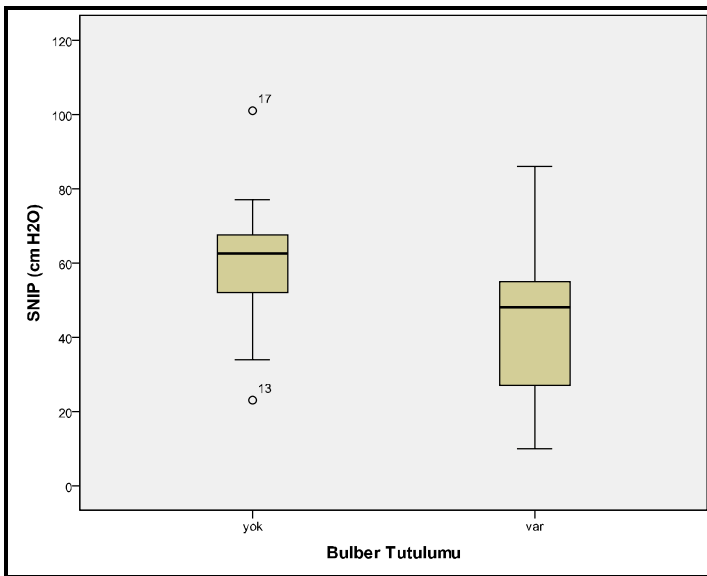
Bulber tutulumu olan ve olmayan ALS olgularının Forced Vital Kapasite değerleri karşılaştırıldığında bulber tutulumu olanların FVC değerlerinin ortalaması $\%54,3 \pm 20$ bulber tutulumu olmayanların FVC kapasite değerlerinin ortalaması $\%73,6 \pm 20$ idi.

Bulber tutulumu olanların bulber tutulumu olmayanlara göre FVC kapasiteleri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu ($p=0,14$) (Grafik 5.12).



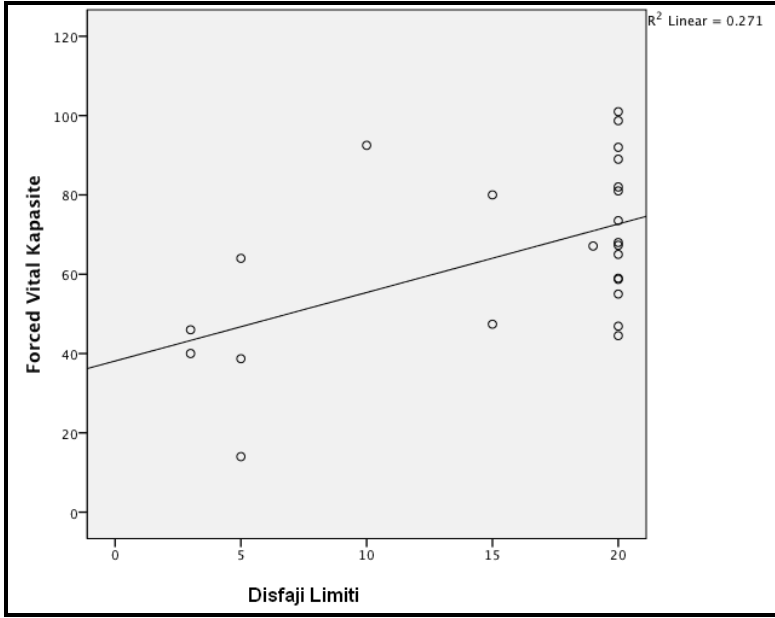
Grafik 5.12. Olguların bulber tutulumuna göre FVC değerlerinin dağılımı.

Bulber tutulumu olan ve olmayan ALS olgularının SNIP değerleri karşılaştırıldığında bulber tutulumu olanların SNIP değerlerinin ortalaması $52,6 \pm 22$ cm H₂O bulber tutulumu olmayanların SNIP değerlerinin ortalaması $59,7 \pm 20$ cm H₂O idi. Bulber tutulumu olanların bulber tutulumu olmayanlara göre SNIP değerleri düşük bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,058$).



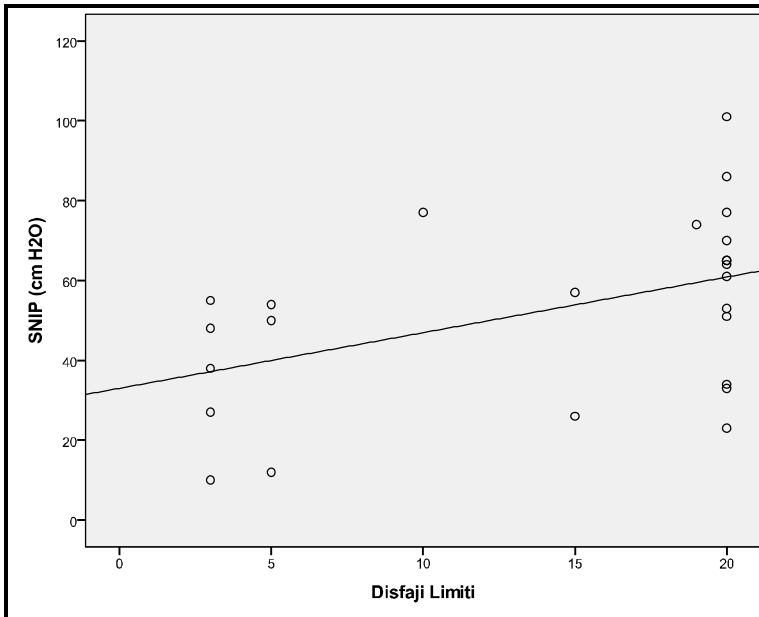
Grafik 5.13. Olguların bulber tutulumuna göre SNIP değerlerinin dağılımı.

Olguların disfaji limiti ile forced vital kapasitesileri arasında istatistiksel olarak anlamlı oranda pozitif korelasyonu saptandı ($p= 0.02$ $r =0,472$). Disfaji limiti düştükçe forced vital kapasite değeri de azalmaktaydı (Grafik 5.14).



Grafik 5.14. Olguların disfaji limiti ile Forced Vital kapasite değerlerinin korelasyonu.

Disfaji limiti ile SNIP değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı oranda pozitif korelasyonu saptandı ($p= 0.029$ $r =0,438$) (Grafik 5.15).



Grafik 5.15. Olguların disfaji limiti ile SNIP değerlerinin korelasyonu.

5.4. Olguların Solunum Ve Yutma Fonksiyon Bozukluklarının Dağılımı

27 olgudan 13'ünün (%48,1) disfajisi, 12'sinin solunum fonksiyon testlerinde bozukluk vardı.

Bulber tutulumu olan 16 olgunun 13'ünün (%81,2) disfajisi, 10'unun (%62,5) solunum fonksiyon bozukluğu vardı.

9 olgunun hem disfajisi, hem solunum fonksiyon bozukluğu vardı. 3 olgunun sadece solunum fonksiyon bozukluğu, 4 olgunun da sadece disfajisi vardı. 11 olgunun da disfajisi de solunum fonksiyon bozukluğu da yoktu (Tablo 5.6).

Disfaji ile solunum fonksiyon bozukluğunun birlikte görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.013$).

Tablo 5.6. ALS olgularının solunum ve yutma fonksiyon bozukluklarının dağılımı.

Disfaji	Solunum Fonksiyon Bozukluğu				Toplam
	<i>var</i>	%	<i>yok</i>	%	
Var	9	75	4	26,7	13
Yok	3	25	11	73,3	14
Toplam	12	100	15	100	27

5.5. Olguların Yutma Ve Solunum EMG Sonuçları

27 olguya yutma ve solunum EMG'si yapıldı.

Olguların A-C ortalaması 1372 ± 704 msn, A-0 ortalaması 397 ± 226 msn, 0-2 ortalaması 678 ± 173 msn idi (Tablo 5.7).

Tablo 5.7. ALS olgularının A-C, A-O, O-2 değerleri.

	n	Minimum (msn)	Maksimum (msn)	Ortalama $\pm$ ss (msn)
A-C	27	710	4690	1372 ± 704
A-0	26	110	1020	401 ± 223
0-2	27	280	1070	678 ± 173

Bulber tutulumu olan ve olmayan ALS olgularının A-C, A-O, O-2 değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamda bir fark saptanmadı (Tablo 5.8).

Tablo 5.8. Bulber tutulumuna göre ALS olgularının A-C, A-O, O-2 değerleri.

Bulber tutulum	A-C ortalama $\pm$ (msn)	A-O ortalama $\pm$ (msn)	0-2 ortalama $\pm$ (msn)
Var (n: 16)	1489 ± 967	456 ± 277	694 ± 198
Yok (n: 11)	1247 ± 170	343 ± 133	661 ± 147
T test (p)	0,63	0,48	0,36

Disfaji limiti ile de A-C, A-O, 0-2 arasında istatistiksel anlamda bir ilişki saptanmadı ($p=0.085$, $p=0,58$ $p=0,1$).

Olguların burun deliklerine takılan hava akım sensörü aracılığı ile ve göğüs duvarını çepeçevre saran esneklik özelliği olan sensör ile solunum sırasındaki ekspiryum ve inspiryum süreleri değerlendirildi.

Hem diyafragma EMG'si, hem diyafragma EMG'si olmadan yüzeyel elektrodlarla hesaplanan 15 olgunun yutmalı ve yutmasız inspiryum ve ekspiryum süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5.9).

Diyafragma EMG'si olmadan yüzeyel olarak ve diyafragma EMG'si ile birlikte değerlendirilen olguların yutma apnesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diyafragma EMG'si olmadan hesaplanan yutma apnesi diyafragma EMG'si ile birlikte değerlendirilen yutma apnesine göre istatistiksel olarak daha anlamlı oranda daha uzun saptandı ($p=0,023$).

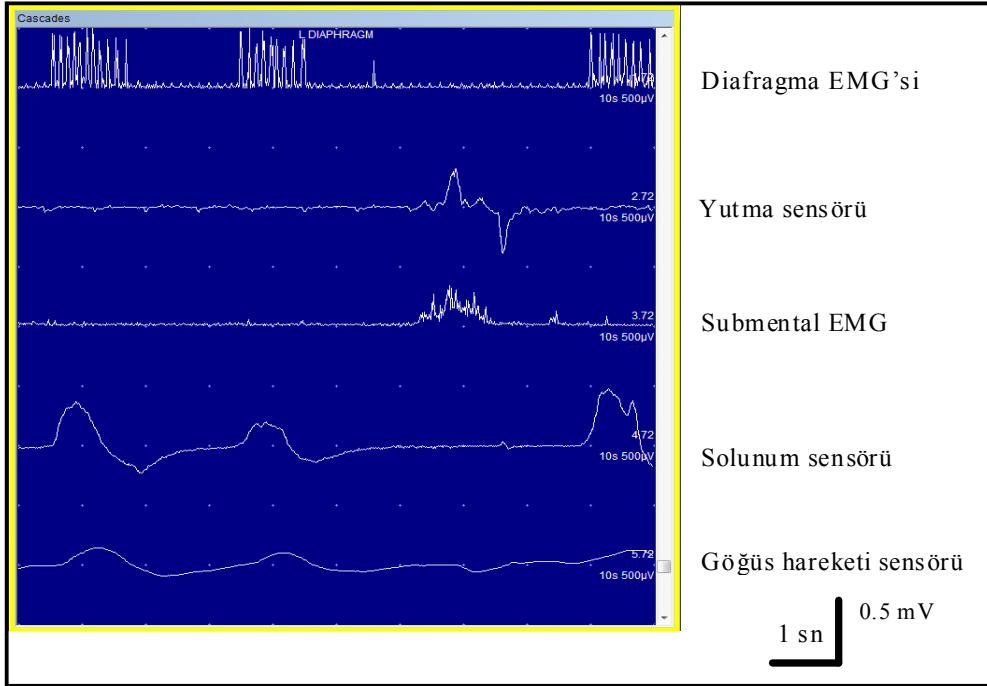
Tablo 5.9. Yüzeyel ve Diyafragma EMG'si birlikte yapılan 15 olgunun yutmalı ve yutmasız inspiryum, ekspiryum ve yutma apnesi süreleri.

	Ortalama±SS	(p)
İnspiryum süresi yüzeyel	1269±331	0,94
İnspiryum süresi içneli	1337±414	
Ekspiryum süresi yüzeyel	1598±264	0,56
Ekspiryum süresi içneli	1608±477	
Yutmalı ekspiryum yüzeyel	3066±948	0,91
Yutmalı ekspiryum içneli	3019±815	
Yutmalı inspiryum yüzeyel	2953±1186	0,44
Yutmalı inspiryum içneli	2599±844	
Yutma apnesi yüzeyel	1279±597	0,023
Yutma apnesi içneli	1133±459	

Olguların diyafragma EMG'si ve diyafragma EMG'si olmadan yüzeyel elektrodlarla hesaplanan yutmalı ve yutmasız inspiryum ekspiryum süreleri arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı için değerler birleştirildi.

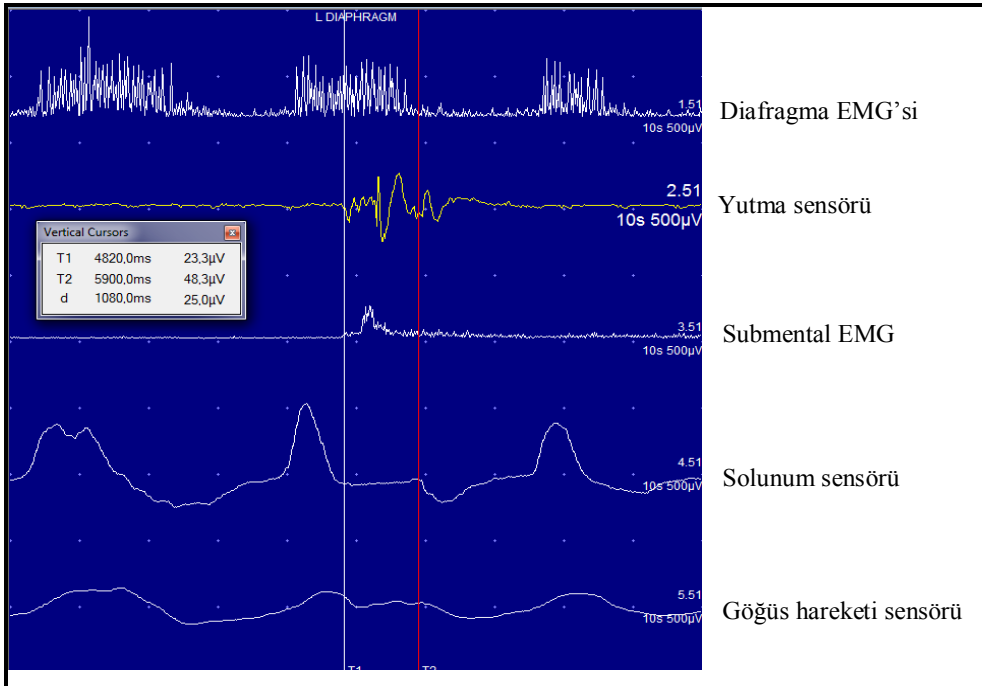
Olguların yutmasız inspiryum sürelerinin ortalaması 1322±411 msn, ekspiryum sürelerinin ortalaması 1597±442 msn idi. Yutma apnesi 530-2386 msn arasındaydı ve ortalaması 1160±493 msn idi.

Tüm olgular ekspiryum sırasında yutma yapabildiler ve yutmalı ekspiryumların ortalama süresi 3124±940 msn idi (Şekil 5.1 ve Şekil 5.2).



Şekil 5.1. Ekspiryuma denk getirilen istemli yutmada yutma sensörü ve submental EMG'de yutma aktivitesi gözlenmektedir.

20 olgu inspiyumda yutma yapabildi ve yutmalı inspiyum sürelerinin ortalaması 2766 ± 1122 msn idi (Tablo 5.10)

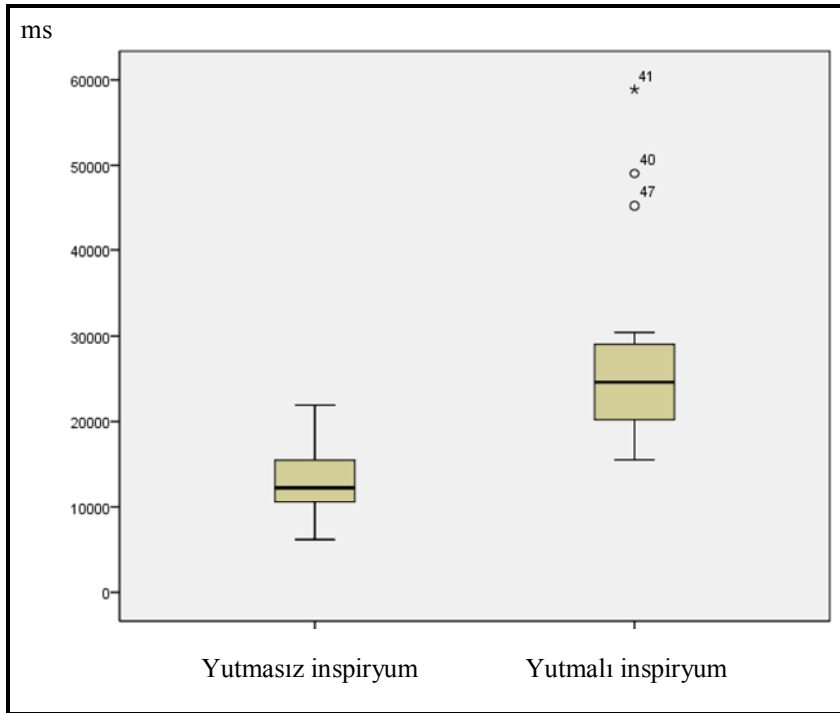


Şekil 5.2. İnspiyumda denk getirilen istemli yutmada yutma sensörü ve submental EMG'de yutma aktivitesi ve yutma apnesi gözlenmektedir.

Tablo 5.10. ALS olgularının yutmalı ve yutmasız inspiryum, ekspiryum süreleri ve aralarındaki fark, yutma apne sürelerinin değerleri.

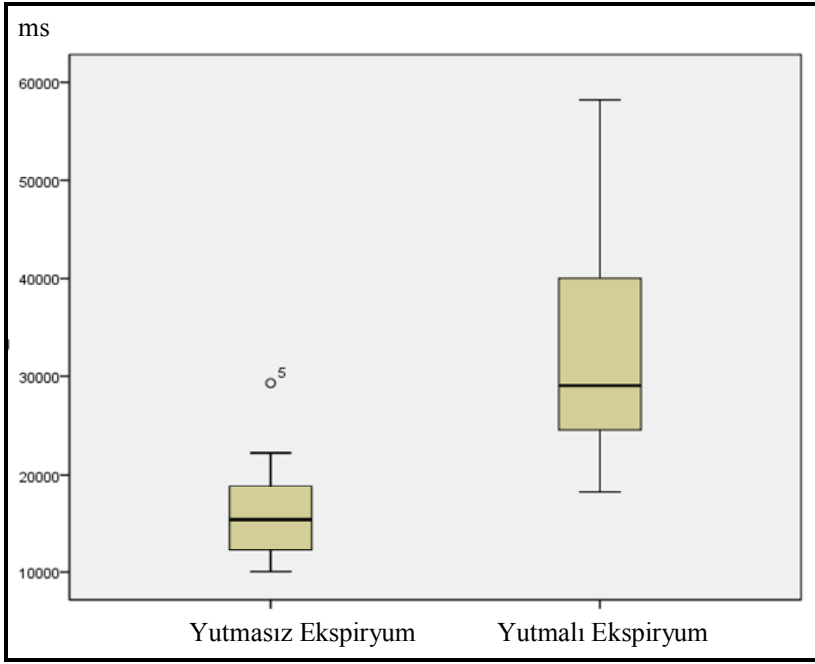
	n	Minimum (msn)	Maksimum (msn)	Ortalama±ss (msn)
İnspiryum süresi	27	623	2190	1389±421
Ekspiryum süresi	27	1005	2930	1669±467
Yutmalı inspiryum	20	1550	5890	2802±1140
Yutmalı ekspiryum	27	1820	5825	3121±865
Yutma apnesi	26	530	2386	1124±412
Yutmalı inspiryum süresindeki uzama	20	114	4610	1413±1159
Yutmalı ekspiryum süresindeki uzama	27	490	2630	1451±753

Yutmalı ve yutmasız inspiryum süresi arasındaki farkın ortalaması 1413±1159 msn idi. İstatistiksel olarak anlamda oranda yutmalı inspiryum süresi daha uzun bulundu ($p=0,00$) (Grafik 5.16).



Grafik 5.16. ALS olgularının yutmalı inspiryum ve yutmasız inspiryum sürelerinin karşılaştırılması.

Yutmalı ekspiryum süresi ile yutmasız ekspiryum süresi arasındaki fark ortalama 1451±753 msn idi, istatistiksel olarak anlamda oranda yutmalı ekspiryum süresi daha uzun bulundu ($p=0,00$)



Grafik 5.17. ALS olguların yutmalı ekspiryum ve yutmasız ekspiryum sürelerinin karşılaştırılması.

Yutmalı inspiryum süresindeki uzama ile yutmalı ekspiryum süresindeki uzama birbirine benzerdi ($p=0,81$).

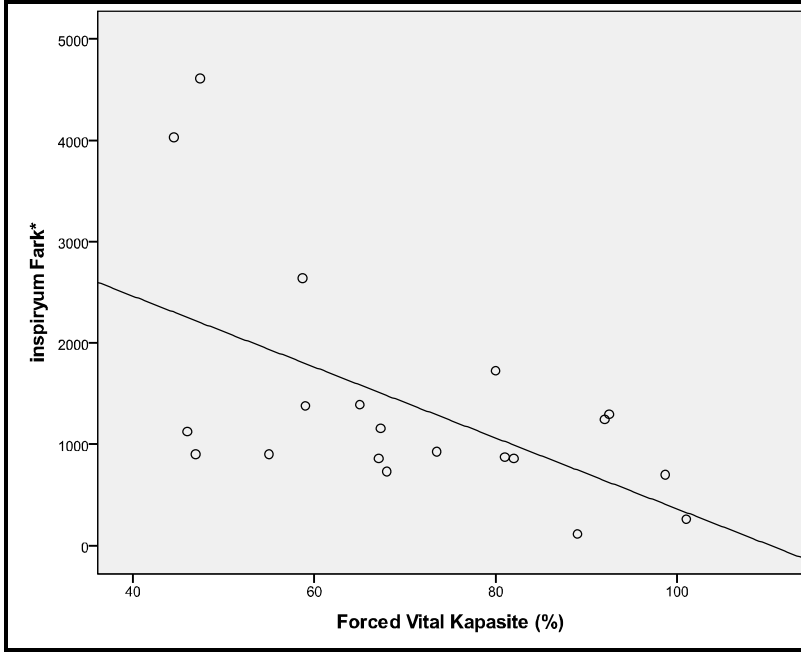
Bulber tutulumu olanlar ile olmayan olguların yutma ve solunum EMG'si karşılaştırıldığında inspiryum süreleri, ekspiryum süreleri, yutmalı inspiryum süreleri, yutmalı ekspiryum süreleri yutma apnesi süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5.11.).

Tablo 5.11. Bulber tutulumu olan ve olmayan ALS olgularının yutmalı ve yutmasız inspiryum, ekspiryum ve yutma apnesi süreleri.

	Bulber Tutulum ortalama $\pm$ msn		ANOVA (p)
	Var (n: 16)	Yok (n :11)	
İnspiryum süresi	1557 $\pm$ 894	1133 $\pm$ 680	0,11
Ekspiryum süresi	1457 $\pm$ 639	1527 $\pm$ 370	0,37
Yutmalı inspiryum süresi	2503 $\pm$ 589	2823 $\pm$ 1813	0,22
Yutmalı ekspiryum süresi	3185 $\pm$ 1435	2907 $\pm$ 1101	0,25
Yutma apnesi	1144 $\pm$ 435	1177 $\pm$ 562	0,938

Disfaji limiti ve SNIP ile yutmalı inspiryum ve ekspiryum süresindeki uzama arasında istatistiksel anlamda bir ilişki saptanmadı.

Forced vital kapasite değeri düştükçe yutmalı inspiryum süresindeki uzamanın istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığı bulundu ($p= 0,016$, $r= -0,533$) (Grafik 5.18).

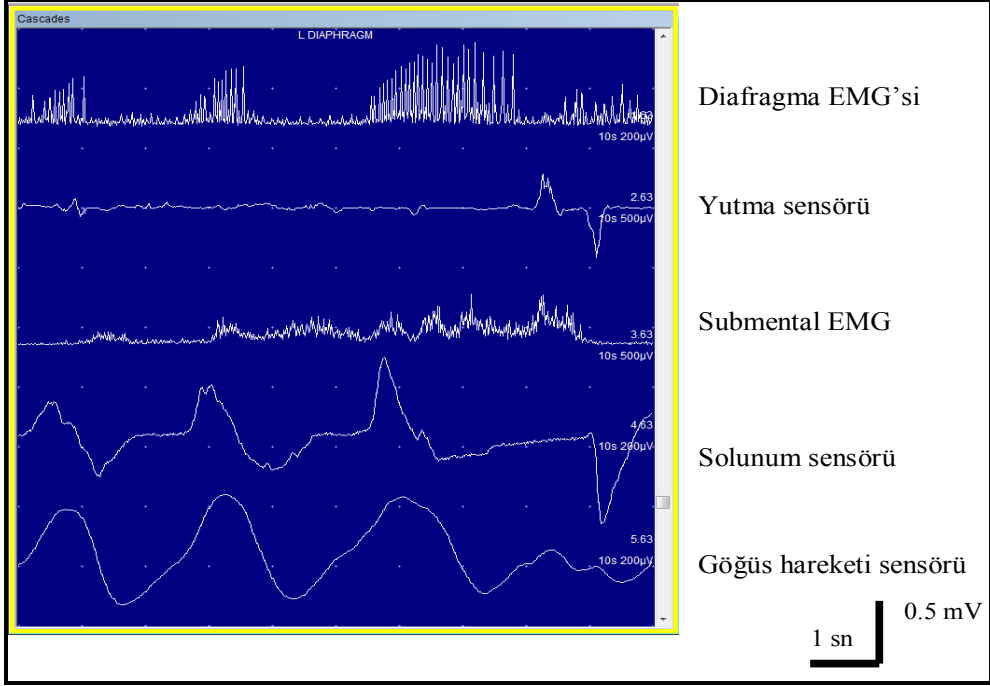


Grafik 5.18. ALS olgularının Forced Vital Kapasite değerleri ile yutmalı ve yutmasız inspiryum süreleri arasındaki farkın korelasyonu.

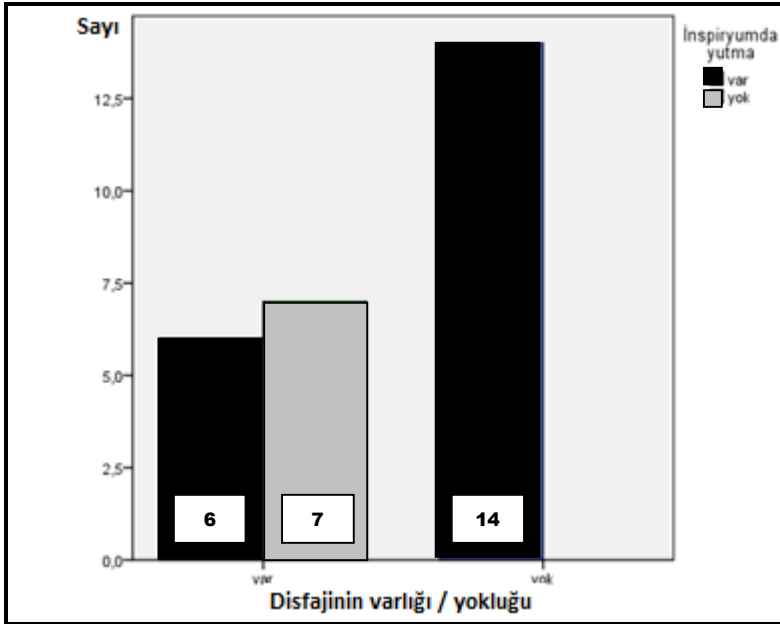
Forced vital kapasite, disfaji limiti ve SNIP ile inspiryum, ekspiryum, yutmalı inspiryum ve ekspiryum, yutma apnesi arasında istatistiksel anlamda bir ilişki bulunamadı.

Solunum ve fonksiyon bozukluğu birlikte olan 9 olgu ile solunum ve fonksiyon bozukluğu olmayan 11 olgu karşılaştırıldığında A-C, A-O, O-2, yutmalı ve yutmasız inspiryum ve ekspiryum süreleri, aralarındaki fark, yutma apnesi süreleri arasında istatistiksel anlamda bir farklılık saptanmadı.

Disfajisi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında disfajisi olmayan 14 olgunun tümü inspiryumda yutma yapabilirken disfajisi olan 13 olgunun 7'si inspiryumda yutma yapamadı (Şekil 5.3). İstatistiksel olarak bu oran anlamlı bulundu ($p= 0,002$) (Grafik 5.19).



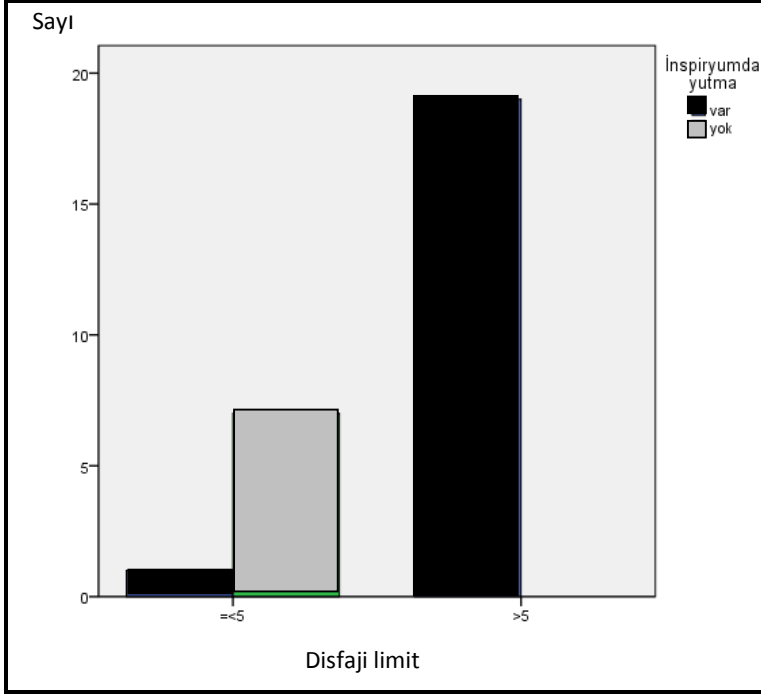
Şekil 5.3. İnspiryuma denk getirilen ancak istemli yutmanın inspiyumda yapılamayıp ekspiryumda yapıldığı bir olgunun submental EMG aktivitesi inspiyum sırasında başladığı halde yutma sensörü ekspiryumda aktive olduğu gözlenmektedir.



Grafik 5.19. ALS olgularının inspiyumda yutma yapabilme oranlarının dağılımı.

Disfaji limitine göre inspiyumda yutma yapabilme oranına bakıldığında disfaji limitinin 5 cc'nin altında olan 8 olgunun sadece 1'i inspiyumda yutma yapabilirken disfaji limiti > 5 cc'nin üstünde olan tüm olgular inspiyum da yutma yapabilmekteydi (Grafik 5.20).

Disfaji limiti ile inspiyumda yutma yapabilme oranı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,00$).



Grafik 5.20. Disfaji limitine göre inspiyumda yutma yapabilme oranı.

Ekstremitte başlangıçlı 22 olgunun 3'ünde inspiyumda yutma yapamazken bulber başlangıçlı 5 olgunun 4'ü inspiyumda yutma yapamadı. Bulber başlangıçlı olan olgular ekstremitte başlangıçlılara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda inspiyumda yutma yapmakta zorlanmaktadırlar ($p=0,009$).

5.6. Olguların MEP Sonuçları

24 olguya motor uyarılmış potansiyelleri yapıldı. Korteks ve spinal kordun stimülasyonu ile APB kasından, TA kasından elde edilen MEP yanıtının amplitüdü, latansı ve santral motor ileti hızı değerlendirildi. Korteksten ve spinal korddan uyarımla diyafram kasından elde edilen MEP yanıtının amplitüdü ve latansı değerlendirildi.

24 olgunun sağ APB kasından kortikal uyarımla 15'inde (%62,5) MEP yanıtı elde edilebilirken servikal uyarımla 23'ünde (%95,8) MEP yanıtı elde edilebildi. Ortalama kortikal eşiği $73,1 \pm 20$ idi. Korteksten uyarımla MEP ortalama amplitüdü $2,7 \pm 2$ μV spinal uyarımla ortalama amplitüdü $2 \pm 1,5$ μV idi. 15 olgunun santral motor ileti hızının ortalaması $7,5 \pm 2,5$ msn idi.

Sol APB kasından kortikal uyarımla 17'sinde (%70) MEP yanıtı elde edilebilirken spinal uyarımla 22'sinde (%91,7) MEP yanıtı elde edilebildi. Ortalama kortikal eşik %64,2±2 idi. Korteksten uyarımla ortalama MEP amplitüdü 3,1±2 µV, spinal uyarımla ortalama amplitüd 2,3±2,1 µV idi. SMİZ 8,5±3 msn idi.

Sağ TA kasından kortikal uyarımla 9 olgunun (%37,5) MEP yanıtı elde edilebildi, spinal uyarımla 20 olgunun (%83,3) MEP yanıtı elde edilebildi. Kortikal uyarımla elde edilen MEP amplitüdünün ortalaması 1,5±1 µV spinal uyarımla MEP amplitüdünün ortalaması 2,1±2,3 µV idi.

Sağ diyafragmadan kortikal uyarımla 11 (%45,8) olgunun MEP yanıtı elde edilebilirken spinal uyarımla 14 (%58,5) olgunun MEP yanıtı elde edilebildi.

Sol diyafragmadan kortikal uyarımla 10 (%41,7) olgunun MEP yanıtı elde edilebilirken spinal uyarımla 16 (%66,6) olgunun MEP yanıtı elde edilebildi (Tablo 5.12).

Tablo 5.12. ALS olgularının MEP değerleri.

			n (24)	Elde edilebilme yüzdesi	Latans ort +ss (msn)	Ampilitüd ort + ss (µV)	Eşik %
Kortikal	APB	R	15	62,5	23,2±3	2,7±2	73,1±20
		L	17	70	23,4±3,5	3,1±2	64,2±2
	TA	R	9	37,5	34±4	1,5±1	73±2
		L	8	33,3	33,5±4	1,5±1	
	Diyafram	R	11	45,8	14,9±2,6	0,9±0,6	N.D
		L	10	41,7	15±2,7	1,1±0,9	
Spinal	APB	R	23	95,8	15,5±3	2±1,5	
		L	22	91,7	15,4±2	2,3±2,1	
	TA	R	20	83,3	18,2±4	2,1±2,3	
		L	17	77,3	17,4±3	1,8±1,4	
	Diyafram	R	14	58,3	6,2±2,5	1,8±1,5	
		L	16	66,6	6,4±2,5	1,5±1,1	
SMİZ	APB	R	15	62,5	7,5±2,5		
		L	16	66,6	8,5±3		
	TA	R	9	37,5	15,4±7		
		L	7	29,1	16,6±7,1		

Olguların tüm MEP bulguları değerlendirildiğinde 5 (%20,8) olgu normal kabul edilirken 19 olguda patoloji olduğu saptandı.

Olguların hastalık süresi ile kortiko-motor uyarım eşik arasındaki ilişkiye bakıldı. Hastalık süresi ile sağ ve sol ABP için eşik değeri arasında istatistiksel anlamda ilişki

bulunamazken hastalık süresi uzadıkça tibialis anterior kası için kortikomotor eşik değerinin de istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığını bulduk ($p=0,034$ $r=0,791$).

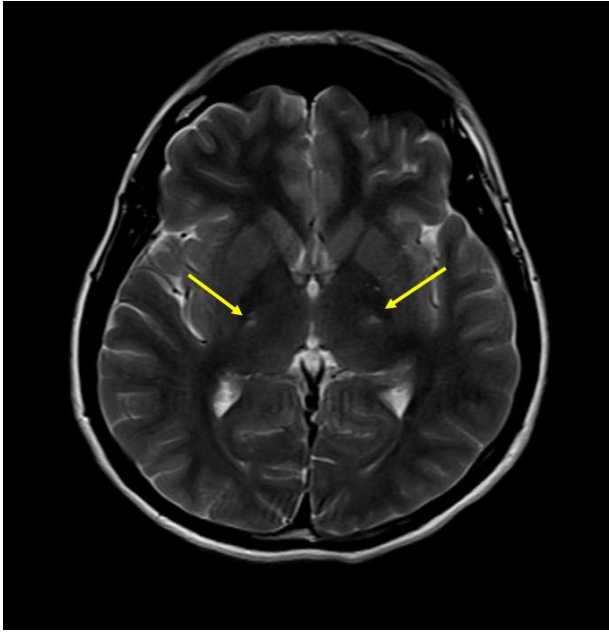
Hastalık süresi ve ALSFRS ile kortikal uyarımla bilateral ABP, TA kasından ve diyafragmadan elde edilen amplitudler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Olguların diffüzyon tensor ile edilen ölçümler ile kortikal uyarımla bilateral ABP, TA kasından elde edilen amplitudler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

FVC ve SNIP testi ile kortikal uyarımla elde edilen diyafragma amplitudu arasında korelasyon elde edilemedi.

5.7. Olguların Radyolojik Görüntüleme Sonuçları

21 olgunun 2'sinde konvansiyonel beyin MR görüntülemesinde T2 ağırlıklı görüntülemelerde ve FLAIR sekanslarda kortikospinal traktusta intensite artışı olduğu saptandı.



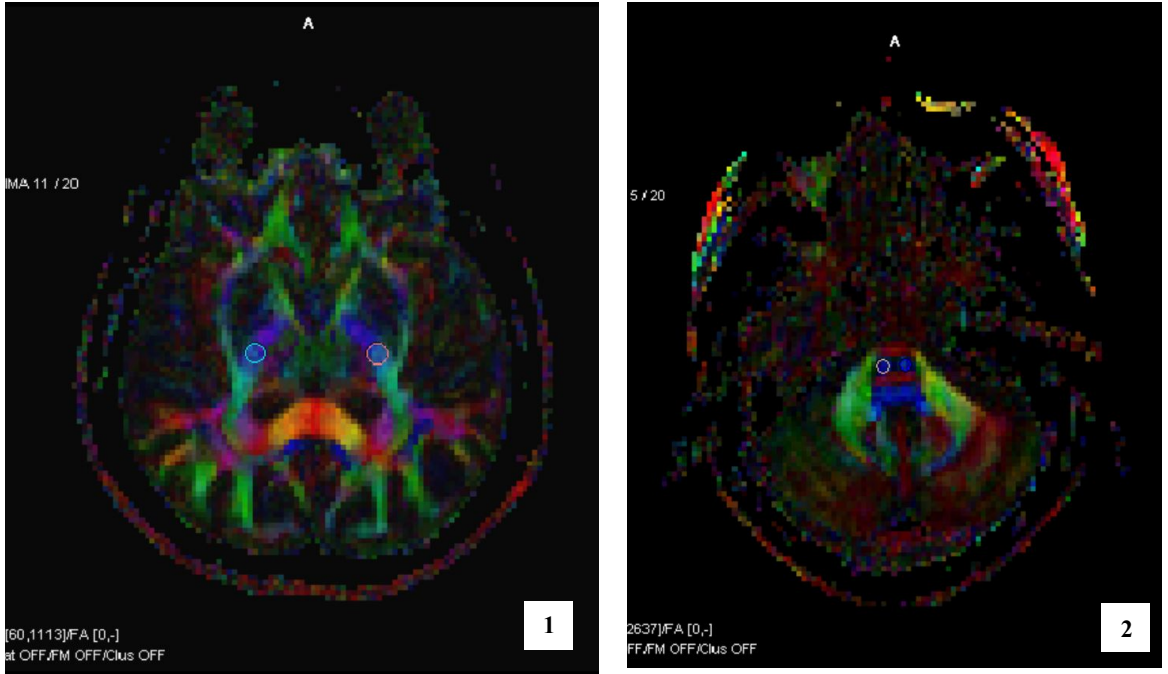
Şekil 5.4. ALS olgusunun T2 MR görüntüsünde kapsüla interna arka bacağındaki intensite artışı görünümü.

21 olgunun MR spektroskopisinde her iki sentrum semiovale, internal kapsül ve bazal ganglionlardan yapılan ölçümlerde metabolit değerleri normal olarak yorumlanmıştır.

18 ALS hastasının ve 10 sağlıklı kontrol grubunun MR traktografisinde sağ ve sol presantral girus, sentrum semiovale, internal kapsül, mezensefalon, medulla oblangata ve ponstan ölçümleri yapılarak FA, ADC, TW, BO değerleri ölçüldü (Tablo 5.13).

Traktografisi yapılan 18 olgunun yaş ortalaması $52,82 \pm 12,2$ idi, 10 kontrol grubunun da yaş ortalaması $52,2 \pm 7,7$ idi. Yaş ortalaması arasında iki grubun arasında fark yoktu.

ALS olgularının bilateral mezensefalon FA değeri kontrol grubuna göre azalmış elde edildi. Ancak olguların pons medulla bölgelerinde kontrol grubuna göre FA değerinde azalma gözlenmedi.



Şekil 5.5. 1) Sağlıklı kontrol grubunun MR traktografi tensor görüntülerde internal kapsülden yapılan ölçümler. 2) Sağlıklı kontrol grubunun MR traktografi tensor görüntülerde ponstan yapılan ölçümler.

Tablo 5.13. ALS hastalarının ve kontrol grubunun MR traktografi bulguları.

	HASTA	KONTROL	p
R-PCG-FA	0,479±0,073	0,495±0,08	0,64
R-PCG-ADC	0,739±0,046	0,714±0,070	0,44
R-PCG-TW	0,122±0,028	0,126±0,005	0,61
R-PCG-B0	0,261±0,028	0,259±0,023	0,71
R- SS-FA	0,434±0,078	0,389±0,067	0,41
R- SS-ADC	0,749±0,063	0,720±0,04	0,07
R-SS-TW	0,127±0,013	0,124±0,09	0,6
R-SS BO	0,274±0,037	0,255±0,026	0,31
R- int- cap-FA	0,687±0,048	0,700±0,056	0,13
R- int- cap-ADC	0,731±0,042	0,720±0,039	0,51
R- int- cap-TW	0,119±0,009	0,132±0,011	0,02
R- int- cap-B0	0,248±0,019	0,272±0,025	0,04
R- Mez- FA	0,598±0,102	0,719±0,058	0,01
R- Mez- ADC	0,739±0,085	0,792±0,05	0,05
R- Mez- TW	0,163±0,011	0,116±0,012	0,03
R- Mez- BO	0,224±0,022	0,254±0,029	0,01
R- Pons- FA	0,441±0,09	0,463±0,096	0,75
R- Pons- ADC	0,791±0,06	0,767±0,071	0,59
R- Pons- TW	0,955±0,01	0,109±0,008	0,12
R- Pons- BO	0,212±0,02	0,234±0,028	0,06
R- Medulla- FA	0,436±0,09	0,436±0,063	0,6
R-Medulla- ADC	0,841±0,112	0,731±0,07	0,003
R-Medulla-TW	0,101±0,015	0,124±0,011	0,01
R-Medulla- BO	0,256±0,032	0,262±0,02	0,96

	HASTA	KONTROL	p
L-PCG-FA	0,464±0,09	0,545±0,08	0,06
L-PCG-ADC	0,745±0,047	0,716±0,039	0,11
L-PCG-TW	0,129±0,01	0,127±0,006	0,98
L-PCG-B0	0,268±0,03	0,260±0,02	0,38
L- SS-FA	0,421±0,09	0,433±0,063	0,96
L- SS-ADC	0,739±0,037	0,743±0,198	0,96
L-SS-TW	0,127±0,017	0,125±0,056	0,92
L-SS BO	0,263±0,024	0,265±0,019	0,94
L- int- cap-FA	0,685±0,058	0,695±0,036	0,33
L- int- cap-ADC	0,725±0,03	0,717±0,03	0,63
L- int- cap-TW	0,113±0,007	0,126±0,01	0,02
L- int- cap-B0	0,235±0,02	0,252±0,027	0,04
L- Mez- FA	0,635±0,09	0,733±0,06	0,01
L- Mez- ADC	0,745±0,06	0,752±0,034	0,3
L- Mez- TW	0,101±0,01	0,113±0,011	0,03
L- Mez- BO	0,216±0,02	0,241±0,023	0,02
L- Pons- FA	0,472±0,09	0,498±0,111	0,45
L- Pons- ADC	0,754±0,09	0,781±0,057	0,82
L- Pons- TW	0,095±0,012	0,107±0,09	0,01
L- Pons- BO	0,214±0,04	0,236±0,028	0,07
L- Medulla- FA	0,433±0,115	0,437±0,046	0,77
L-Medulla- ADC	0,837±0,083	0,785±0,07	0,17
L-Medulla-TW	0,105±0,015	0,118±0,01	0,02
L-Medulla- BO	0,242±0,03	0,260±0,022	0,15

Hastalık süresi ve ALSFRS toplam skoru ile FA, BO, T-W, ADC değerleri arasında istatistiksel anlamda korelasyon bulunmadı.

6. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) üst ve alt motor nöronların birlikte tutulduğu ilerleyici dejeneratif bir hastalık olup motor nöron hastalıklarının en sık görülen formudur (1). ALS hastalığında üst ve alt motor nöron ölümü multifaktöriyel mekanizmalar sonucunda ortaya çıkmaktadır. ALS hastalığının ortalama başlangıç yaşı 55-75 yaş arasındadır (32).

ALS hastalarının yaklaşık %75'i ekstremiteler, %20'si bulbar, %5'i respiratuar veya gövde başlangıçlı olduğu bilinmektedir (3). Bulbar başlangıçlı hastalar sıklıkla disfaji veya disfaji, ekstremiteler başlangıçlılar atrofi ve güçsüzlük, gövde başlangıçlılar solunum sıkıntısı ile başvurmaktadırlar (2).

ALS hastalarının prognozunu ve mortalitesini etkileyen en önemli faktörlerden birisi disfaji diğeri ise solunum ile ilgili sorunlardır. ALS hastalarında yutma ve solunum fonksiyonlarının düzenli olarak takip edilmesi ve gerektiğinde önlemlerin alınması gerekmektedir. ALS hastalarında yutma ile solunum fonksiyonları arasındaki yüksek düzeydeki koordinasyonun normal olarak sürdürülüp sürdürülemediği ise tam olarak bilinmemektedir.

Biz çalışmamızda öncelikle ALS'li hastalarda solunum ve yutma fonksiyon bozukluğunun birbiriyle ilişkisini klinik ve elektrofizyolojik olarak inceledik.

ALS hastalarının alt motor nöron tutulumu EMG ile tanınabilirken üst motor nöron tutulumu göstermek daha zordur. Elektrofizyolojik olarak Transkranyal Magnetik stimülasyon yöntemi ile elde edilen MEP ve radyolojik olarak MR yöntemleri ile üst motor nöron tutulumunun varlığı hakkında bilgi edinilebilir. Biz çalışmamızda ALS'li hastaların kortikospinal traktus dejenerasyonunun varlığını radyolojik olarak konvansiyonel MR görüntülemesi, difüzyon MR traktografi, MR spektroskopisi ve elektrofizyolojik olarak TMS yöntemi ile elde edilen motor uyarılmış potansiyeller ile değerlendirdik.

Kortikospinal traktus tutulumunun gösterilmesinde radyolojik olarak MR görüntülemelerinin ve elektrofizyolojik olarak TMS yönteminin duyarlılığına baktık. MEP ile traktografi arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. Hastalık süresi ve ALSFRS toplam skoru ile MEP ve MR traktografinin arasında korelasyonun olup olmadığı değerlendirildi.

Ayrıca literatürde yutma ve solunum fonksiyon bozuklukluğu ile kortikospinal traktus tutulumu arasında bir ilişkinin sorgulandığı çalışmaların soruya yanıt verecek kadar yeterli olmadığı kanısındayız.

Çalışmamıza alınan 27 olgunun yaşları 30-70 yaş arasında değişmekte olup, ortalaması 53,2±ortalaması ile literatürdeki ALS'nin ortalama başlama yaşına benzerdi (32). Çalışmamızda familyal ALS formunda olan hasta yoktu.

ALS erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir (2). Çalışmamızda erkek/kadın oranı 20/7 idi.

Olgulara tanı konulmasından çalışmaya alınıncaya kadar geçen süre ortalama 24±2 aydır. Bulber başlangıçlı bir olgumuz çalışmaya alındığında 7. yılındaydı ve belirgin disfajisi vardı. Ekstremiteler başlangıçlı bir olgu tanı konulduktan 10 yıl sonra çalışmaya alındı ve daha sonraki izlemde hastanın gastrostomi ve trakeostomi gereksinimi doğdu.

Çalışmamıza alınan olgular El-Escorial tanı kriterlerine göre 5'i laboratuvar destekli olası ALS, 22'si kesin ALS idi. Tüm olgularımızın ikinci motor nöron tutulumunu EMG ile kesin olarak saptadık ancak laboratuvar destekli 5 olgumuzun ikinci motor nöron tutulumundan emin olmamıza rağmen 1. motor nöron tutulumunu klinik olarak saptayamadık. Çalışmamızdaki sorunlu bir durum olguların bir kısmının tanı konulduktan sonra çalışmaya alınıncaya kadarki süreyi takip edememiş olmamızdır. Şöyle ki bazı hastaların ilerleyen dönemlerinde ayak baş parmak dorsal fleksiyonun EHL nin total denervasyonuna bağlı kaybolması ve Babinski refleksi yanıtının kaybolması veya derin tendon reflekslerin alınamaması olgularımızdaki 1. motor nöron bulgusunun varlığını değerlendirmemizi zorlaştırmıştır. Bu nedenle üst motor nöron bulgusu ile MR traktografiyi ve MEP yanıtlarının ilişkisi gerçekte olduğu gibi değerlendirilemedi. Üst motor nöron bulgusunun varlığından emin olamadığımız olgularda patolojik MEP bulguları bize tanıda yardımcı oldu.

Çalışmamızdaki iki olgunun özgeçmişinde prostat adenokarsinomu ve renal hücreli karsinom öyküsü mevcuttu. Birinde prostat kanseritanısından yaklaşık 1 yıl sonra yutma güçlüğü ve konuşma zorluğu şeklinde bulber semptomlar başlamıştı.

Diğerinde ALS tanısı ile eş zamanlı renal hücreli kanser tanısı konuldu ve bu olgumuzun ikinci motor nöron tutulumu ön plandaydı. Literatürde de olduğu gibi paraneoplastik motor nöron hastalığını gördük (131-135).

Olguların semptomların başlangıcından tanı konuluncaya kadar geçen sürede 3'ünde lomber disk hernisi operasyonu, 2'sinde servikal disk hernisi operasyonu, 1'inde karpal

tünel sendromu ön tanısıyla median sinir dekompresyon operasyonu öyküsü mevcuttu. Bu altı olgu öykü alınırken daha dikkatli olunması gerektiğini, nörolojik muayene sırasında üst. motor nöron bulgusu açısından dikkatli olunması gerektiğini, EMG’de bir bölgede alt motor nöron bulgusu varsa en az 3 bölgenin değerlendirilmesi gerektiğini bir kez daha göstermektedir.

Çalışmaya alınan olguların evreleme sistemine göre 15’i (%55,6) evre 3, 10’u (%37) evre 4A, 2’si evre 4B idi.

Çalışmamıza alınan olguların 5’i (%18,5) bulbar başlangıçlıydı, 22’si ekstremit başlangıçlıydı. Bulbar başlangıçlı olguların ekstremit başlangıçlı olgulara göre oranı literatürdekine benzerdi (3).

Olgularımız arasında hastalığı solunum sıkıntısı ile başlayan bulunmamaktaydı.

Olgularımızın yutmalarını klinik, elektrofizyolojik ve videoflourooskopik olarak değerlendirdik. Olgularımız videoflouroskopi özelliği olan bir röntgen cihazla oral, faringeal ve özefageal spot grafleri ile aspirasyon açısından değerlendirildi. Bunun yanı sıra ayrıca dinamik incelemeleri de yapıldı. Çekim sırasında hastaların yutma işlevi anterior-posterior ve lateral projeksiyonlarda değerlendirildi. Olgularla bardakla baryum içirtildi ve takılma veya geçikme olup olmadığı değerlendirildi. 20 olgunun hiçbirinde, disfaji limiti çok düşük olgularda bile bardaktan baryumu içerken takılması, geçikmesi veya aspirasyonu izlenmedi. Ancak disfaji yönünden yutmanın oral, faringeal ve özefageal fazlarındaki zamansal ilişkilerin teknik nedenlerle yeterli düzeyde değerlendirilemedi. Bunun çalışmamızdaki temel sorunlardan birisi olduğunu belirtiyoruz.

Çalışmamızın temelini oluşturan disfajinin belirlenmesinde Ertekin ve arkadaşlarının bulduğu yüksek sensitif bir test olan disfaji limitini kullandık (129). Disfajinin varlığını/yokluğunu disfaji limiti ile belirledik.

Çalışmamızda 27 olgunun disfaji limiti ≤ 3 cc ve ≥ 20 cc arasındaydı ve ortalaması $14,4 \pm 7,4$ cc idi. 14 olgunun disfaji limiti ≥ 20 cc olup normal kabul edilirken 13 olgunun disfaji limiti ≤ 20 cc olup, patolojik yani disfajik olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya alınan olguların disfajisi olan (13 olgu) ve olmayanların (14 olgu) dağılımı dengeliydi.

Ayrıca disfajisi olan 13 olgunun 8’inin disfaji limiti ≤ 5 cc yani oldukça ağır bir disfaji idi.

ALS hastalarının hastalığın tanısından sonra sık aralıklarla solunum testlerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla geniş ölçüde kullanılan (FVC) forced vital kapasitedir. Vital kapasitenin prognostik bilgisi noninvaziv ventilasyonun ihtiyacı

hakkında yardımcı olmaktadır. Vital kapasitenin, prediktif değerin %50'sinin altına düşmesi respiratuar semptomlarla bağlantılıdır, vital kapasitenin, prediktif değerin %25-30'un altına düşmesi solunum yetersizliği için veya ani ölüm için anlamlı olarak risklidir.

Her ne kadar vital kapasite ölçümü çok kullanılan bir test olsa da, ALS hastalarının solunum kaslarının gücü için ideal bir test değildir. Bulbar güçsüzlüğü olan ve ileri evre ALS hastalarında da vital kapasite ölçümü teknik nedenlerle beklenen düzeyde yapılamamaktadır. Diğer bir seçenek test olan Sniff nasal basınç (SNIP) testi bulbar güçsüzlüğü olan ALS hastalarında ağızlık kullanımına gerek olmadığından dolayı maksimum inspiryum basıncı ve forced vital kapasiteye göre daha uygun ve kullanılabilir bir testdir. SNIP testi diyaframın gücü ile iyi korele olduğu gösterilmiştir (7). SNIP testi solunum kasının gücündeki değişikliklere sensitif olduğu kabul edilmektedir (112).

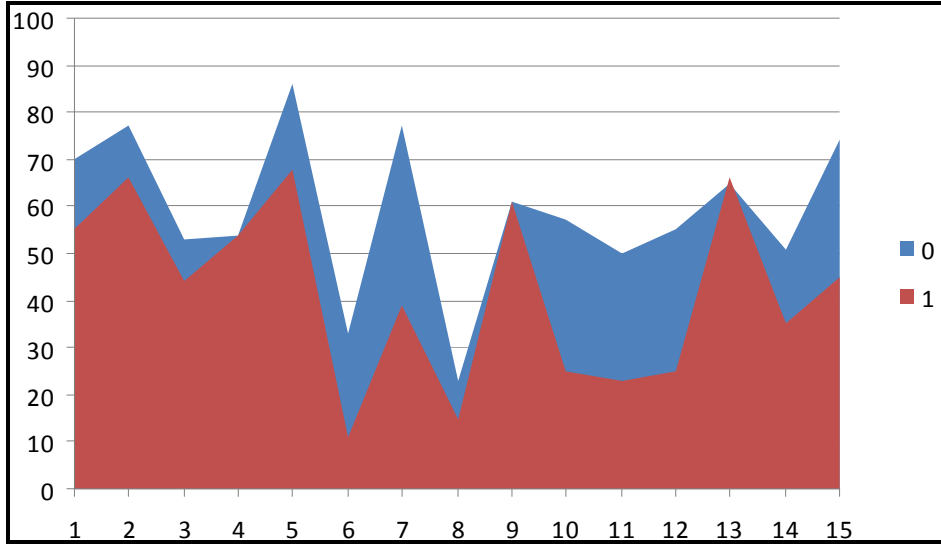
Morgan ve arkadaşlarının 98 ALS hastalarında prospektif yaptıkları bir çalışmada 84 hastanın (%79) hastalar kaybedilinceye kadar SNIP testi ile izlenebildiği ve SNIP testi ile FVC kapasite arasında korelasyonun olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada olgularının SNIP değerinin <40 cm H₂O olmasının gece hipoksisi ile anlamlı oranda ilişkili, ölüm oranı riskinin 9.1 ve ortalama yaşam süresinin 6±0.3 ay olduğu gösterilmiştir (113).

Biz de çalışmamızda olgularımızın solunum fonksiyonlarını FVC ve SNIP ile takip ettik. Çalışmamız süresindeki klinik izlemimizde de bulber başlangıçlı olguların ve hastalığın ileri döneminde olan olguların forced vital kapasite testine koopere olamazken, SNIP testine koopere olabildiğini gördük. Tüm olgularımızı terminal dönemlerine kadar SNIP testi ile takip edebildik ve FVC ile SNIP testi arasında iyi bir korelasyon olduğunu gördük.

Ekstremiteler başlangıçlı ile bulber başlangıçlı olguların SNIP değerleri karşılaştırıldığında bulber başlangıçlılarda istatistiksel olarak anlamlı oranda SNIP değerlerinin daha düşük olduğunu gördük.

Bulber tutulumu olan ve olmayan ALS olgularının Forced Vital Kapasite değerleri karşılaştırıldığında bulber tutulumu olanların FVC değerlerinin ortalaması %54,3±20 bulber tutulumu olmayanların FVC kapasite değerlerinin ortalaması %73,6±20 idi. Bulber tutulumu olanların bulber tutulumu olmayanlara göre FVC kapasiteleri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulduk.

15 olgumuzun ortalama 9,4 ay sonra ikinci SNIP takibini yapabildik. 15 olgunun ilk ölçülen SNIP ortalaması 59,06 cm H₂O iken, 2. SNIP ortalamasının 42,13 cm H₂O olduğunu gözlemledik (Grafik 6.1).



Grafik 6.1. ALS olgularından ikinci SNIP ölçümü yapılabilen 15 olgunun değerleri. İlk ölçümlerde SNIP ortalaması 59,06 cm H₂O iken, ikinci ölçümlerde SNIP ortalamasının 42,13 cm H₂O'dir.

Çalışmamızda ilk veya takiplerinde SNIP < 40 cm H₂O olan 4 olgumuzun ortalama 3,7 ay sonrasında trakeostomi gereksinimi doğduğunu gözlemledik. İzlem sırasında 4 olgumuzdan birisi de ölmüştür.

Çalışmaya alınan olgularımızdan bulber başlangıçlı olan olgularımızın yutma ve solunum fonksiyon bozukluğu belirgindi. Bulber başlangıçlı olguların disfaji limitinin ortalaması 6,2±6,6 ml iken, ekstremiteler başlangıçlı olguların disfaji limiti 16,2±5 ml idi. Bulber başlangıçlı 5 olgumuzdan 2'sinin forced vital kapasite testine koopere olamamasına rağmen SNIP testi yapılabildi ve ekstremiteler başlangıçlılara göre SNIP testinde istatistiksel anlamda düşüklük olduğu saptandı.

2013'te Ruoppolo ve arkadaşları ALS hastalarının disfaji prevalansı ve klinik bulgularını değerlendirmek için 14'ü bulber başlangıçlı, 35'i ekstremiteler başlangıçlı 49 ALS olgusunu incelemiş. Bizim çalışmamızda olduğu gibi disfajinin bulber başlangıçlı ALS olgularında anlamlı oranda arttığını göstermişler. Ayrıca Ruoppolo ve arkadaşları yutma fonksiyon bozukluğunun nedeninin özellikle de dil kaslarındaki bozulmaya çiğnemenin bozulmasına bağlı olduğunu göstermişler. Yutma probleminin %40'ında yutmanın faringeal fazındaki penetrasyona bağlı olduğunu bulmuşlar. Oral fazdaki yutma

problemi olanlara hastara katı gıdalardan ziyade yumuşak gıdalarla beslenmesini tavsiye etmişler. 49 hastanın 10'unda öksürük rekleksinde de bozulma olduğunu bulmuşlar (136).

Biz çalışmaya alınan olgularımızın yutma problemlerinin çiğneme, dil kas kuvvetsizliği, ağzını kapatamama gibi oral fazdan daha çok faringeal fazdaki penetrasyon sırasında olduğunu saptadık. Olgularımızın katı gıdalarla beslenebildiği halde 3 cc suyu yutarken aspire ettiğini ve katı gıda alımının azalmasından veya kilo kaybından ziyade belirgin sıvı alımı azaldığı için daha çok trakeostomi ihtiyacı olduğunu gözledik.

Ruoppolo ve arkadaşları disfajinin varlığı ile ALSFRS toplam skorunda düşme arasında ilişki olduğunu bulmuşlar. Klinik deneyimlerine göre de bu ALSFRS skalasının enstrumental bir yutma fonksiyon testi ile kombine edilerek disfajinin değerlendirilmesin uygun olduğu kanısına varmışlar (136).

Biz de çalışmamızda hastalık süresi arttıkça ALSFRS toplam skorunda istatistiksel anlamda düşme olduğunu saptadık.

Biz çalışmamızda disfaji limiti ve FVC ile ALSFRS toplam skoru arasında bir ilişki saptamadık. Bulber tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında da ALSFRS skalasının toplamı arasında bir ilişki saptamadık.

ALSFRS skalasının yutma, konuşma ve salivasyon alanlarında bulber tutulumu olanların bulber tutulumu olmayanlara göre daha düşük puan aldığını gördük.

Disfaji limiti ile ALSFRS skalasının yutma, konuşma ve salivasyon alanı, Appel ALS skalasının yutma alanı ve Norris ALS skalasının yutma alanı arasında negatif korelasyon olduğunu gözledik.

Çalışmamızda ALSFRS skalasının yutma alanındaki puanlamaya göre 12 hastanın yutma fonksiyon bozukluğunu vardı. ALFRS skalasının yutma alanına göre disfaji limiti 15 ve 20 cc olan iki hastanın yutma problemi yoktu, disfaji limiti 20 cc'den büyük olan bir hastanın yutma problemi vardı.

Disfaji limitine göre disfajisi olan 13 olgunun ALSFRS skalasının yutma alanına göre 11'inde (%84,6), Appel ALS skalasının yutma alanına göre 6'sında (%46,1), Norris ALS skalasının yutma alanına göre 9'unda (%69,2) yutma problemi vardı.

Bulgularımız ALSFS skalasının yutma alanının yutma probleminin tanınmasında Norris ve Appel ALS skalasının yutma alanına göre daha duyarlı olduğu sonucunu çıkarmaktadır.

Appel ALS skalasının yutma alanında en yüksek puani katı gıdayla beslenenler alırken, yumuşak gıdayı veya sıvı gıdayla beslenenler daha düşük puan almakta ve

trakeostomi ihtiyacına doğru gitmektedir. Biz Appel ALS skalasının yutma alanının daha çok oral dönemdeki çigneme, yutma, ağzını kapatma gibi fonksiyonlardaki bozulmaya ilgili olduğunu düşündük. Oysa çalışmamıza alınan PEG ihtiyacı ve disfaji limiti düşük olanların olguların bile katı gıdayla beslenebildiğini gözlemledik. Norris ALS skalasında olduğu gibi 1 bardak suyu içerken ki yutma probleminin ve aspirasyonun olup olmadığının detaylı sorulması disfaji limiti ile daha ilişkili olduğu kanısındayız. Bizce yutmanın değerlendirilmesi için katı gıdaların alınması, sıvı gıdaların alınması, beslenme sırasındaki aspirasyon ve öksürük olup olmadığı, kilo kaybı olup olmadığına dair ayrıntılı sorular içeren bir skala gerekmektedir. Ayrıca disfaji limitinin ALSFS yutma komponenti düzeyinde disfajiyi tanımlama gücüne sahip olduğunu söyleyebiliriz. Bu nedenle disfaji limitinin yutma fonksiyon bozukluğunun ve PEG ihtiyacının değerlendirilmesinde sensitif bir test olduğu kanısındayız.

Çalışmamızda 27 olgudan 13'ünün (%48,1) disfajisi, 12'sinin solunum fonksiyon testlerinde bozukluk vardı. Bulber tutulumu olan 16 olgunun 13'ünün (%81,2) disfajisi, 10'unun (%62,5) solunum fonksiyon bozukluğu vardı. 9 olgunun hem disfajisi, hem solunum fonksiyon bozukluğu vardı. 3 olgunun sadece solunum fonksiyon bozukluğu, 4 olgunun da sadece disfajisi vardı. 11 olgunun ise yutma ve solunum fonksiyon bozukluğu yoktu.

Çalışmamız disfaji ile solunum fonksiyon bozukluğunun birlikteliğini göstermektedir. Çalışmamızda sadece disfajisi olan olguların, sadece solunum fonksiyon bozukluğu olan olguların, hem disfajisi, hem solunum fonksiyon bozukluğu olan olguların, hem yutması hem solunum testlerinin normal olan olguların olması klinik dağılımı görmek açısından sınırlı olgu sayısına rağmen bir olanak vermektedir. Ancak bu subgruplarının sayısının az olması çalışmamızı sınırlandıran en önemli nedendi. Gelecekteki çalışmalarda bu subgrupların sayısının daha fazla olmasının solunum ve yutma fonksiyonlarının birbiriyle ilişkisi hakkında daha çok bilgi vereceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda disfaji limitinin düşmesiyle FVC ve SNIP'in istatistiksel olarak anlamlı oranda düştüğünü gördük.

Literatürde ilk kez FVC, SNIP ve disfaji limiti arasındaki ilişki bu çalışmayla ele alınmıştır.

Olgularımızın yutma EMG'leri değerlendirildiğinde submental kas aktivite süresini tanımlayan A-C'lerinin ortalama değeri 1372 ± 704 msn, yutmanın tetiklenmesini

tanımlayan A-0 ortalama değeri 401 ± 223 msn, laringeal yukarı aşağı hareket süresini dolayısıyla yutma süresini tanımlayan 0-2 ortalama değerini 678 ± 173 msn bulduk.

Bulber tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında ve disfaji limiti ile karşılaştırıldığında bu değerler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

Ertekin ve arkadaşlarının 2000 yılında ALS hastalarında orafaringeal disfajinin patofizyolojik mekanizması ile ilgili yaptıkları çalışmada 40 ALS olgusunun ortalama A-0 değerini $457,4 \pm 43$, 6 normal kontrol grubunun ortalama A-0 değerini $274,4 \pm 15,9$ bulmuşlar. A-0 değerinin ALS hastalarının erken döneminde anlamlı oranda uzamış olduğunu ileri aşamada ise yutmanın sadece refleks olarak yapılabilmesine bağlı çok kısalmış olduğunu bulmuşlardır (137).

40 ALS olgusunun ortalama 0-2 değerini $654 \pm 16,7$, normal kontrol grubunda ise $588,9 \pm 10,3$ bulmuşlar. Ayrıca 0-2 ortalama değeri için normal kontrol grubu ile ılımlı disfajisi olan ALS olguları arasında bir fark saptamamışlardır (137).

Ertekin ve arkadaşlarının çalışmasında ileri disfajisi olan ALS olgusu ile normal kontrol grubunun spontan yutma karakterinin aynı olduğunu, A-0 değerlerinin ikisinde de çok kısalmış olduğunu göstermiş. A-C değerlerinin de A-0 değerlerindeki uzamaya bağlı disfajisi olan hastalarda daha uzun olduğu gösterilmiş. A-O değerindeki uzamanın istemli yutmanın başlangıçındaki yutma refleksindeki tetiklenmenin geçikmesine bağlı olduğunu düşünmüşlerdir.

ALS hastalarında disfajinin iki patofizyolojik mekanizmayla oluştuğunu ileri sürmektedirler.

- 1- İstemli yutmanın başlangıçındaki yutma refleksindeki tetiklenmenin geçikmesine ve preterminal aşamaya kadar korunan spontan yutmaların düzensizleşmesi ve sonunda yok olması
- 2- Faringo-özafagial segmentlerinde krikofaringeal sfinkter kasının hiperrefleksik ve hipertonic olması.

Bunlarında aslında kortikobulber inhibitor ve eksitator piramial traktuslarının ilerleyici dejenerasyonun sonucunda olduğunu söylemişler (137).

Bu çalışmadaki A-0, 0-2 ve A-C değerleri bizim çalışmamızdaki değerleriyle benzerdir (137). Bizim çalışmamızda disfaji limiti ile A-O arasında istatistiksel anlamda bir ilişki bulunamadı ancak çalışmamıza alınan olguların sayısının az olmasından ve disfajisi olan olguların (8/13) daha çok disfaji limitinin < 5 cc'nin altında olması, yani ileri derecede disfajisinin olmasından dolayı olabileceği kanısındayız. Ayrıca

çalışmamızdaki ortalama A-0 değerlerinin standart sapmasının yüksek olduğu için yanlış bulgu verebileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda 27 olgunun yutma ve solunum EMG'si yaptık. 15 olgunun hem diyafragma EMG'si, hem diyafragma EMG'si olmadan yüzeyel elektrodlarla hesaplanan yutmalı ve yutmasız inspiryum ve ekspiryum süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bulduk. Sadece diyafragma EMG'si olmadan hesaplanan yutma apnesi (1279 ± 597 msn) diyafragma EMG'si ile birlikte değerlendirilen yutma apnesine (1133 ± 459) göre istatistiksel olarak daha anlamlı oranda daha uzun saptandı ($p = 0,023$).

Çalışmamızda olguların diyafragma EMG'si ve diyafragma EMG'si olmadan yüzeyel elektrodlarla hesaplanan yutmalı ve yutmasız inspiryum ekspiryum süreleri arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı için değerler birleştirildi. Diyafragma EMG'si olmadan da yüzeyel elektrodlarla da inspiryum ve ekspiryum süreleri ile yutma apnesi sürelerinin hesaplanabileceği görüşünü bu bulguların desteklediği kanısındayız. Yutma apnesiyle ilgili farkın ise kritik olgularda dikkate alınması gerekecektir.

27 olgunun yutma ve solunum EMG'si ile yutmanın solunum üzerindeki etkisine baktık.

27 olgunun tümünün ekspiryum sırasında yutma yapabildiğini ve yutmanın ekspiryum süresini uzattığını bulduk.

Martin-Harris ve arkadaşlarının 2006'da normal bardaktan ardışık su içme sırasındaki solunum ve yutmanın kooordinasyonu ile yaptığı çalışmada da normal insanların yutmalarının %80'inden daha fazlasının ekspiryum sırasında yapıldığını göstermişlerdir (138).

Paydarfar ve arkadaşlarının da 1995'te yayınlanan çalışmasında spontan solunumlarının çoğunun ekspiryum sırasında olduğunu ama inspiryum sırasında da yutma yapabildiklerini göstermişler. Bu çalışmada yutmanın ekspiryumdan sonra apneye yol açtığını gözlemişler. Spontan yutma sırasındaki yutma apnesinin 5 cc sıvı yutma sırasındaki yutma apnesine göre daha kısa olduğunu göstermişler. Yutma apnesinin bolus miktarı ile ilişkili olduğunu ancak yutmanın solunum hangi fazında başladığı ile ilişkili olmadığını bulmuşlar. Bu çalışmada yutmanın inspiryumda başlanmasının özellikle de yutma ve solunum fonksiyon bozukluğu olanlarda çoğunlukla aspirasyon riskinde artış ile ilişkili olduğunu veya bolusun farinkse transportunun yavaşlaması ile ilgili olabileceğini düşünmüşler (139).

Biz de çalışmamızda ağır disfajisi olan hastalarda dahil olmak üzere tüm olguların 3 cc suyu ekspiryumda yutabilmesine rağmen 20 olgunun inspiryumda yutma yapabildiğini gördük.

Disfajisi olmayan 14 olgunun tümü inspiryumda yutma yapabilirken disfajisi olan 13 olgunun 7'si inspiryumda yutma yapamadığını gözledik. Özellikle disfaji limitinin 5 cc'nin altında olan olguların inspiryumda yutma yapamadıklarını bulduk. Çalışmamızda bulber başlangıçlı olgularımızın ekstremiteler başlangıçlı olgulara göre anlamlı oranda inspiryumda yutma yapamadığı gördük. Olgulara inspiryumun başlangıcında yutma emri verildiğinde olguların ancak inspiryumunu tamamlayıp ekspiryumda yutmayı yapabildiğini gözledik.

Disfajisi ağır olanların inspiryumda yutma yapamamasının sebebinin inspiryumdaki yutma sırasındaki artmış aspirasyon riskinden korunma mekanizması olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda yutma apnesi 530-2386 msn arasındaydı ve ortalaması 1160 ± 493 ms idi. Yutma apnesi yutma ve solunum arasındaki koordinasyonun bir sonucu ve göstergesidir.

Çalışmamızda olguların hep 5 cc sıvının yutulması sırasında yutma apnesi ölçüldüğü için bolus miktarı ile yutma apnesi arasında ilişki değerlendirilemedi. Biz de çalışmamızda literatürde belirtilen ile paralel şekilde yutma apnelerinin daha çok ekspiryum sonrasında olduğu gözlemledik.

Michelle ve arkadaşlarının farklı bir yöntemle yaptıkları Parkinson hastalarındaki güvenli yutma ve yutma ile solunum arasındaki koordinasyon ile ilgili çalışmada yutma apnesinin süresinin kısa olmasının ve yutma sonrası inspiryumun olmasının aspirasyonla ilişkili olduğunu göstermişler (140). Ancak biz çalışmamızda disfaji limiti, FVC ve SNIP değerleri ile yutma apnesinin süresi arasında ilişki saptamadık.

27 olgunun yutmasız ekspiryum sürelerinin ortalamasının 1669 ± 467 ms iken yutmalı ekspiryum sürelerinin ortalaması 3121 ± 865 ve arasındaki farkın ortalaması 1451 ± 753 ms olarak bulundu.

Uysal ve arkadaşları bizim çalışmamızdakiyle, benzer olan yutma ve solunum EMG'si ile 10 sağlıklı grupta yutmanın solunum üzerindeki etkisine bakmışlar. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi sağlıklı tüm olguların ekspiryumda yutma yapabildiğini ve yutmanın ekspiryum süresini uzattığını ama önceki veya sonraki solunum ritmini değiştirmediğini bulmuşlardır (141).

Bu çalışmada yutmasız ekspiryum süresinin ortalamasını $1010 \text{ ms} \pm 400 \text{ msn}$, yutmalı ekspiryum süresinin ortalamasını $2210 \pm 390 \text{ msn}$ bulmuşlar. Yutmalı ekspiryum süresindeki uzamayı da yaklaşık 1200 msn bulmuşlar.

Uysal ve arkadaşlarının 10 sağlıklı kontrol grubundaki değerler bizim çalışmamızdaki ALS olgularının değerleriyle benzerdi (141).

Çalışmamızda ALS olgularının yutmasız inspiryum sürelerinin ortalamasının $1389 \pm 421 \text{ msn}$ olduğunu, yutmalı inspiryum sürelerinin ortalamasının ise $2802 \pm 1140 \text{ msn}$ bulduk. Yutmalı inspiryum süresindeki uzamanın ortalamasının ise $1413 \pm 1159 \text{ msn}$ olduğunu gördük. Uysal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da 10 olgunun yutmasız inspiryum sürelerinin ortalaması $1179 \pm 322 \text{ msn}$, yutmalı inspiryum sürelerinin ortalamasını $2120 \pm 322 \text{ msn}$ ve inspiryum süresindeki uzamanın ortalamasını yaklaşık 941 msn bulmuşlar.

Bizim çalışmamızdaki ALS olgularında gözlenen yutmalı inspiryum süresindeki uzama Uysal ve arkadaşlarının yaptığı sağlıklı grubun yutmalı inspiryum süresinden daha uzundur.

Çalışmamızdaki önemli bir bulguda Forced vital kapasite değeri ile yutmalı inspiryum süresindeki uzama arasında saptadığımız anlamlı ilişkidir. FVC değeri düştükçe yutmalı inspiryum süresi uzamaktadır.

Disfaji limiti ile yutmalı inspiryum süresindeki uzama arasında beklediğimiz istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin saptanamamasının sebebinin de ciddi disfajisi olanların inspiryumda yutma yapamamalarından kaynaklandığını düşünüyoruz. Disfajisi olup da inspiryumda yutma yapabilen sadece 6 olgumuz vardır. Alt gruplardaki olgu sayısının az olması çalışmamızı sınırlandıran bir etken olmuştur.

Bunun yanı sıra çalışmamızda FVC, SNIP ve disfaji limitinin ekspiryumda yutma yapabilme oranına veya yutmalı ekspiryumdaki uzama süresine istatistiksel anlamlı bir etkisini saptamadık.

Dolayısıyla yutma ve solunum fonksiyon bozukluğunun bir göstergesinin inspiryumda yutma yapılamaması veya yutmalı inspiryum süresinin belirgin uzaması olduğu kanısındayız.

Solunum ve fonksiyon bozukluğu birlikte olan 9 olgu ile solunum ve fonksiyon bozukluğu olmayan 11 olgu karşılaştırıldığında A-C, A-O, O-2, yutmalı ve yutmasız inspiryum ve ekspiryum süreleri ve yutma apnesi süreleri aralarındaki fark istatistiksel

olarak anlamlı değildi. Bunun nedeninin de subgrup olgu sayılarının yetersizliğinden dolayı olabileceği kanısındayız.

Transkranyal Magnetik Stimulasyon yöntemi ile kortikospinal traktların fonksiyonel durumu ve santral motor yolların iletimi hakkında bilgi edinmek mümkündür (95). TMS ile incelenebilen parametreler arasında kortikal motor eşik (KME), kortikal motor uyarılmış potansiyel (Motor Evoked Potential – MEP) latansı, periferik MEP latansı, santral motor iletim zamanı (SMİZ) ve kortikal sessiz period (KSP) yer almaktadır.

Biz çalışmamızda TMS ile sadece hastalarda kortikomotor eşiğe, SMİZ'e, düşük amplitüdlü MEP yanıtını veya yanıt yokluğuna baktık. MEP için sağlıklı kontrol grubumuzun olmaması MEP'in karşılaştırılmasında ve değerlendirilmesinde çalışmamızı önemli derecede sınırlandırdı. Ancak çalışmamızda TMS birincil olarak üst motor nöron tutulumunun gösterilmesinde destekleyici bir laboratuvar yöntemi olarak kullanılmıştır. Disfaji ve solunum güçlüğüyle üst motor nöron tutulumunun ilişkisi yönünden TMS bulguları ikincil olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda 24 olguya motor uyarılmış potansiyelleri yapıldı. 24 olgunun sağ APB kasından kortikal uyarımla 15'inde (%62,5) MEP yanıtı elde edilebilirken servikal uyarımla 23'ünde (%95,8) MEP yanıtı elde edilebildi. Ortalama kortikal uyarım eşiği $73,1 \pm 20$ idi. 15 olgunun sağ APB kası için santral motor ileti hızının ortalaması $7,5 \pm 2,5$ ms idi.

Sol APB kasından kortikal uyarımla 17'sinde (%70) MEP yanıtı elde edilebilirken spinal uyarımla 22'sinde (%91,7) MEP yanıtı elde edilebildi. Ortalama kortikal eşiği $64,2 \pm 2$ ve SMİZ $8,5 \pm 3$ ms idi.

Sağ TA kasından kortikal uyarımla 9 olgunun (%37,5) MEP yanıtı elde edilebildi, spinal uyarımla 20 olgunun (%83,3) MEP yanıtı elde edilebildi.

Sağ diyafragmadan kortikal uyarımla 11 (%45,8) olgunun MEP yanıtı elde edilebilirken spinal uyarımla 14 (%58,5) olgunun MEP yanıtı elde edilebildi.

Sol diyafragmadan kortikal uyarımla 10 (%41,7) olgunun MEP yanıtı elde edilebilirken spinal uyarımla 16 (%66,6) olgunun MEP yanıtı elde edilebildi.

Olguların tüm MEP bulguları değerlendirildiğinde 5 (%20,8) olgu normal kabul edilirken 20 (%78,2) patoloji olduğunu saptadık.

25 olgunun hastalık süresi ile kortiko-motor uyarım eşiği arasındaki ilişkiye bakıldı. Hastalık süresi ile sağ ve sol ABP için eşik değeri arasında istatistiksel anlamda ilişki

bulunamazken hastalık süresi uzadıkça tibialis anterior kası için kortikomotor eşik değerinin de istatistiksel olarak anlamlı oranda arttığını bulduk (p 0,034 R: 0,791).

Hastalık süresi ve ALSFRS ile kortikal uyarımla bilateral ABP, TA kasından elde edilen amplitudlar arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Olguların diffüzyon tensor ile edilen ölçümler ile kortikal uyarımla bilateral ABP, TA kasından elde edilen amplitudlar arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Ayrıca FVC ve SNIP testi ile kortikal uyarımla elde edilen diyafragma amplitudu arasında korelasyon elde edilemedi.

Çalışmamızda en dikkat çeken patolojik MEP bulgumuz spinal uyarımla MEP yanıtları yüksek oranda elde edilmekte iken kortikal uyarımla MEP yanıtlarının elde edilememesiydi. Bu bulgu kortikal uyarılabilirlikteki patolojik değişim ve üst motor nöron tutulumunun bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Nitekim literatürde de ALS'deki temel patolojinin kortikal piramidal nöronlarda olduğunu söyleyen görüşlerin temel desteklerinden birisi TMS ile ilgili elektrofizyolojik bulgulardır.

TA kaslarında SMIZ değerlerinin uzamış olması uyarılabilen üst motor nöronların aksonlarında var olan patolojiye desteklemektedir. Maalesef çalışmamızda temel sorununuz olan disfaji ve solunum güclüğü ile üst motor nöron etkilenmesinin arasında anlamlı ilişki kuracak bulgular saptayamadık.

Floyd ve arkadaşlarının ALS hastalarının TMS ile ilgili yaptıkları bir çalışmada 60 ALS hastalarının subtiplerini bazalinde sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. Hastalara her 3 ayda bir olmak üzere toplam 6 kez TMS uygulaması yapmışlar. Bu çalışmada SMIZ'in ALS hastalarında hem kortikospinal traktus tutulumunun saptanmasında hem de hastalığın progresyonu gösterilmesinde kullanılabileceğini göstermişler. SMIZ'in DTR canlılığı, Hoffmann ve Babinski bulgularının varlığı ile korelasyonun olduğunu fakat kas gücü ile korelasyonun olmadığını göstermişler. SMIZ'in uzamasının üst motor nöron disfonksiyonun gösterilmesinde kullanılabileceğini belirtmişler. Bu çalışma MEP amplitudundaki düşmenin kontrol grubu ile ALS hastaları arasında karşılaştırılmasında kortikospinal traktustaki tutulumunun ve hastalığın progresyonunun gösterilmesinde objektif bir marker olarak kullanılabileceğini belirtmişler (142).

Carvalho ve arkadaşlarının 81 ALS hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubunda TMS ile yaptığı çalışmada kortikomotor eşik hastalık süresi ile ilişkili olmadığını göstermişler. Kortikomotor eşik yükselmesinin sadece üst motor nöron bulgusu ile ilişkili olmadığını alt motor nöron kaybında da olduğunu belirtmişler. ALS hastalarında da 2. motor nöron

tutulumu olanlarda da SMİZ’da artış bulmamışlar. Bu çalışmada MEP/M oranının özellikle ALS hastalarının erken döneminde üst motor nöron tutulumun gösterilmesinde sensitif bir method olduğunu belirtmişler (143).

Pohl ve arkadaşları 49 ALS hastasında üst motor nöron tutulumun değerlendirilmesinde MR spektroskopisi ile TMS yönetimini karşılaştırmışlar. ALS hastalarının %53’ünde MR spektroskopisinde metabolit anormalliği, %63’ünde de TMS yöntemi ile uzamış SMİZ ve kortikal uyarılamama bulmuşlar. Üst motor nöron bulgusu olmayan ALS hastalarının %60’ında anormal MRS veya TMS bulguları göstermişler. El-Escorial kriterlerine göre şüpheli ALS olan olgularda anormal MRS’nin TMS’e göre üst motor nöron dejenerasyonunu daha fazla tespit ettiğini bulmuşlar. Oysa El-Escorial kriterlerine göre olası, muhtemel ve kesin ALS olanlarda ise üst motor nöron dejenerasyonunu TMS daha fazla tespit etmiştir. Bu çalışmada klinik olarak üst motor nöron bulgusu olmayan ALS hastaları için hem MRS hem TMS yönteminin iyi tolere edilebilecek noninvazif yararlı yöntemler olduğunu belirtmişler (144).

Bak ve arkadaşları da MRS anormalliğinin ALS hastalığında yeni bir tanı aracı olabileceğini ve hastalığın ilerlemesinin monitorizasyonunda yardımcı olabileceğini belirtmiş (145).

Bizim çalışmamızda ise olguların %78,2’sinde TMS anormalliği bulmamıza rağmen MRS anormalliği hiç bulmadık. Biz de çalışmamızda klinik olarak üst motor nöron bulgusu olmayan hastalarda TMS anormalliğinin olmasının ALS tanısının konulmasında yardımcı olduğunun kanısındayız.

Olgularımızın 2’sinde konvansiyonel beyin MRI T2 ağırlıklı görüntülemelerde ve FLAİR sekanslarda kortikospinal traktusta intensite artışı olduğu saptadık.

18 ALS hastasının ve 10 sağlıklı kontrol grubunun MR traktografisinde FA değerinde anlamlı bir fark gözlemedik.

Charil ve arkadaşları 38 ALS hastası, 9 primer lateral skleroz ve 22 sağlık kontrol grubunda MR görüntüleme çalışması yapmışlar, kesin ve muhtemel ALS grubunda %63,4, PLS grubunda %71,9 olası, laboratuvar destekli ALS grubunda %17,1 oranında kortikospinal traktusta intensite artışını göstermişler. Kortikospinal traktustaki intensite artışının ALS hastalığının şiddeti ile korele olduğunu söylemektedirler. Ayrıca konvansiyonel MR’ın ALS hastalığının tanısında yardımcı olduğunu ama sensitivitesinin ALS hastalığının erken döneminde sınırlı olduğunu belirtmişler. Bu çalışmada MR

spektroskopide ALS hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre motor kortekste Na asetil aspartat/ kreatin oranında anlamlı oranda azalma olduğunu göstermişler (146).

Literatürde ALS hastalarında kortikospinal traktusta intensite artışının sıklığı konusunda %15 ile %76 arasında değişen farklı çalışmalar var. Intensite artışının klinik skorlarla korele olmadığı belirtilmektedir. Ayrıca normal sağlıklı insanlarda kortikospinal traktusta intensite artışı olabilmektedir (147).

Venkateswaran ve arkadaşlarının 87 ALS hastası ve 12 sağlıklı kontrol grubunda Diffuzyon Tensor ile yaptıkları çalışmada FA değerinin ALS olgularının kontrol grubuna göre anlamlı oranda düştüğünü göstermişler. Diffuzyon Tensor değerlerinin de hastalığın süresi, ALFRS skoru, hastalığın ilerleme hızı ile korelasyonun olduğunu belirtmişler (148).

Furtula ve arkadaşları 14 ALS hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubunda üst motor nöron tutulumunun belirlenmesinde TMS ve diffuzyon MR görüntülemesini karşılaştırmışlardır. On   hastanın 7'sinde (%54) TMS ile anormallik bulurken difüzyon MR ile 12 hastanın 3'ünde (%25) anormallik bulmuşlar. Bu  alışmada TMS'nin üst motor nöron tutulumu olmayan hastalarda üst motor nöronun dejenerasyonunu göstererek tanı kriterlerine yardımcı olduğunu belirtmişler. ALS hastalarında TMS'nin üst motor nöron dejenerasyonunu gösteren erken objektif bir marker olmasına rağmen Diffuzyon MR değerlerinin ise sınırlı olduğunu göstermişler (149). Bizim çalışmamız da bu bulguları desteklemektedir.

Özetle  alışmamızda ALS hastalarının disfaji limiti ile FVC ve SNIPP arasındaki ilişkiyi göstererek yutma ve solunum bozukluklarının birbirleriyle bağıntılı olduğu düşüncesini kanıtladık. Bu yaklaşımın karşıtı bulgu olarak sadece disfaji veya sadece solunum fonksiyon bozukluğu olguları olabilse de, genellikle yutma ve solunum bozukluğu birlikte görülmektedir. Bulber başlangıçlı olgularda yutma ve solunum fonksiyon bozukluğunun daha fazla ve ağır olduğunu gözlemledik. Disfaji limiti < 5 cc'nin altında olan ağır yutma bozukluklu olguların, yutma ve solunum ilişkisinin en karmaşık fazı olarak değerlendirilebilecek inspiryumda yutma yapamadıklarını saptadık. FVC değerinin d şt k   yutmalı inspiryum süresinin uzadığı ilk kez bu çalışmada belirtilmektedir.

Çalışmamızda ayrıca ALS hastalarının üst motor nöron dejenerasyonun gösterilmesinde TMS yönteminin MR yöntemine göre daha hassas olduğunu belirgin

olarak gördük. Ancak bu konudaki daha önemli bir bulgumuz üst motor nöron tutulumu ile disfaji ve solunum bozukluğu arasında belirgin bir bağıntı olmamasıdır.

Çalışmamızı sınırlandıran en önemli neden ALS hastalarının subgruplarındaki olgu sayısının az olmasıydı. TMS çalışmasında sağlıklı kontrol grubunun olmaması MEP sonuçlarının daha iyi değerlendirilmesini engellediği kanısındayız

Gelecekte çalışmanın daha geniş hasta sayısı ile ve hastaların belirli bir süre izlemiyle daha açıklayıcı sonuçların elde edilebileceği kanısındayız. Motor nöron hastalarında prognozu belirleyen yutma ve solunum fonksiyon bozukluklarının mekanizmasının daha iyi anlaşılması tedavi yaklaşımlarını etkileyecektir. Hastalara doğru ve yerinde PEG ve trakeostomi zamanlaması açısından yardımcı olacak laboratuvar yöntemleri arasında elektrofizyolojik yutma ve solunum incelemelerinin yerinin tartışılmaz şekilde önde geldiği kanısındayız.

Özetle; Klinik ve elektrofizyolojik olarak değerlendirilen ve modifiye El Escorial tanı kriterlerine göre ALS tanısı konulan 27 hasta çalışmaya alındı. Hastalar disfaji limitine bakılarak disfajisi olmayan 13 olgu ile disfajisi olan 14 olgu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup gerek yutma gerekse de solunum fonksiyonları açısından değerlendirilmiş ve üst motor nöron tutulumu yönünden TMS, MR, MRS ve MR traktografi ile incelenmiştir.

Disfajisi olan 13 olgunun 9'unda solunum fonksiyon testlerinde bozukluk saptandı. Disfaji limitinin düşmesiyle FVC ve SNIP de anlamlı olarak düşmektedir. Ayrıca olguların 11'inde hem yutma, hem de solunum fonksiyon testleri normal sınırlardaydı.

Solunumun ekspiryum fazında olguların tümü yutma yapabilirken, inspiryum fazında 20 olgu yutma yapabilmiş ve disfajisi olan 7 olgu inspiryumda başarılı yutma yapamamıştır. Disfajisi olmayan 14 olgunun tümü inspiryumda yutma yapabilmekte, disfajisi olan olguların ise %54'ü (7/13) inspiryumda yutma yapamamaktadır. Özellikle inspiryumda yutma yapamayan olguların tümünün disfaji limiti 5 cc'nin altında olduğu saptandı.

Solunum testleri yönünden değerlendirildiğinde ise FVC değeri düştükçe yutmalı inspiryum süresi uzamaktadır. Solunum ve fonksiyon bozukluğu birlikte olan 9 olgu ile solunum ve fonksiyon bozukluğu olmayan 11 olgu karşılaştırıldığında A-C, A-O, O-2, yutmalı ve yutmasız inspiryum ve ekspiryum süreleri ve yutma apnesi süreleri aralarında anlamlı fark saptanmadı.

Bulber başlangıçlı olguların yutma ve solunum fonksiyon bozukluğu ve inspiyum sırasında yutma işlevi bozukluğu daha belirgin olarak saptandı.

Olguların %78,2'sinde TMS anormaliği bulunmasına rağmen MRS'de belirgin metabolit anormallik ve MR traktografi patolojisi gözlenmedi.

Olguların 2'sinde konvansiyonel beyin MRI T2 ağırlıklı görüntülemelerde ve FLAİR sekanslarda kortikospinal traktusta intensite artışı olduğu gösterildi. ALS olgularının ve sağlıklı kontrol grubunun MR traktografisinde FA değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmedi.

Bu çalışmada ALS hastalarının üst motor nöron tutulumunun gösterilmesinde TMS yönteminin MR yöntemine göre daha hassas olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

TMS anormalliğinin disfaji varlığı/yokluğu ile ilişkisi yönünden ise anlamlı bir birliktelik olmadığı saptanmıştır. Bulgularımız üst motor nöron tutulumu ile disfaji ve solunum bozukluğu arasında belirgin bir bağıntının olmadığını göstermiştir. Olguların tümünde alt motor nöron tutulumunun olması ve özellikle de bulber tutulumlularda disfajinin varlığı birlikte değerlendirildiğinde alt motor nöron tutulumunun yutma fonksiyon bozukluğundaki ağırlıklı yeri olduğunu desteklemiştir.

ALS hastalarının prognozu yönünden yutma ve solunum fonksiyon bozukluğu belirleyicidir ve özellikle disfajinin saptanması ve tedavisine yönelik yaklaşımlar açısından disfaji limiti klinisyenlere yardımcı bir yöntem olarak değerlendirilebilir.

8. ÖZET

AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ HASTALARINDA SOLUNUM VE YUTMA FONKSİYON BOZUKLUKLARININ İLİŞKİSİ

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) üst ve alt motor nöronların birlikte tutulduğu progresif seyirli nörodejeneratif bir hastalıktır. ALS hastalarının prognozunda yutma güçlüğü ve solunum kaslarının kuvvetsizliği en ön önemli faktörler. Bu çalışmanın amacı ALS'li hastalarda yutma fonksiyon bozukluğu ile solunum fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Çalışmaya El Escorial tanı kriterlerine göre ALS tanısı konulan 27 olgu alınmıştır. Klinik değerlendirme için ALS fonksiyonel derecelendirme ölçeği kullanılmıştır. Hastaların beyin manyetik rezonans görüntülemesi, MR spektroskopi, Diffuzyon Tensor MR (MRG) görüntülemeleri yapılmış ve kortikospinal traktus tutulumu yönünden motor evoked potansiyelleri kaydedilmiştir. Olguların solunum fonksiyonları Forced vital kapasite ve alternatifi olan SNIP inspiratuar basınç testleri ile değerlendirilmiştir. Olguların yutma ve solunuma fonksiyonlarıyla ilgili elektrofizyolojik kayıtlar EMG ile yapılmıştır. Olguların yutma ve solunum işlevleri 5 kanallı bir kayıtlama ile çalışılmış ve yutmayla ilgili A-0, A-C, 0-2 parametreleri ile solunum işleviyle ilgili inspiryum ve ekspiryum süreleri ve de yutmalı inspiryum ve ekspiryum süresi, yutma apnesi kaydedilmiştir.

Olguların 20'si erkek 7'si kadın, yaşları 30-75 arasında olup, yaş ortalaması $53,2 \pm 12$ idi. Olguların tanı konulduktan sonra çalışmaya alınmaya kadar geçen ortalama süresi $24,7 \pm 27,3$ aydı. Olguların 5'i (%18,5) bulbar başlangıçlı, 22'si ekstremita başlangıçlıydı.

Olgulardan 13'ünün disfaji limiti < 20 cc olup, disfajik olarak değerlendirilmiştir. Disfajisi olan 13 olgunun 9'unda solunum fonksiyon testlerinde bozukluk saptandı. Bunun karşıtı olarak ta olguların 11'inde hem yutma, hem de solunum fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Olguların disfaji limiti ile forced vital kapasiteleri ve SNIP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonu saptanmıştır.

Tüm olgular ekspiryum sırasında yutma yapabilir iken, olgulardan 20'si inspiryumda yutma yapabilmektedir. Ancak disfajisi olan 7 olgu inspiryumda başarılı yutma yapamamıştır. Disfajisi olmayan 14 olgunun tümü inspiryumda yutma

yapabilmekte, disfajisi olan olguların ise %54'ü (7/13) inspiyumda yutma yapamamaktadır. Özellikle de inspiyumda yutma yapamayan olguların tümünün disfaji limiti 5 cc'nin altında olduğu gözlenmiştir. Forced vital kapasite değeri düştükçe yutmalı inspiyum süresi uzamaktadır. Solunum ve fonksiyon bozukluğu birlikte olan 9 olgu ile solunum ve fonksiyon bozukluğu olmayan 11 olgu karşılaştırıldığında A-C, A-O, O-2, yutmalı ve yutmasız inspiyum ve ekspiyum süreleri ve aralarındaki farkı, yutma apnesi süreleri arasında istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır.

Olguların MEP bulguları değerlendirildiğinde 5 (%20,8) olguda normal sınırlarda bulgular saptanırken 19 olgunun bulgularının patolojik olduğu saptanmıştır. ALS olgularıyla sağlıklı kontrol grubunun MR traktografi FA değerlerinde anlamlı bir fark gözlenememiştir. Ayrıca beyin MR görüntülemelerinden sadece 2 olguda kortikospinal traktus tutulumu lehine intensite artışı izlenmiştir. Dolayısıyla bu çalışmada ALS hastalarının üst motor nöron tutulumunun gösterilmesinde TMS yönteminin MR görüntüleme yöntemine göre daha hassas olduğu sonucuna ulaşılmıştır. TMS anormalliğinin disfaji varlığı/yokluğu ile ilişkisi yönünden ise anlamlı bir birliktelik olmadığı saptanmıştır.

ALS hastalarının prognozu yönünden yutma ve solunum fonksiyon bozukluğu belirleyicidir ve özellikle disfajinin saptanması ve tedavisine yönelik yaklaşımlar açısından “Disfaji Limiti” klinisyenlere yardımcı bir yöntem olarak değerlendirilebileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Amyotrofik lateral skleroz, yutma ve solunum fonksiyon bozukluğu, kortikospinal traktus tutulumu

9. ABSTRACT

SWALLOWING AND RESPIRATION RELATIONSHIP IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is progressive neurodegenerative disease effect upper and lower motor neurons. Difficulty in swallowing and respiratory muscle weakness is the most important factors in prognosis of ALS. Our purpose in this study is investigating relationship breathing and swallowing dysfunction in ALS patients.

The patients diagnosed with ALS by El Escorial diagnostic criteria were included to the study. ALS functional rating scale scoring was used for every included ALS patients. Conventional brain MRI, MR Spectroscopy, Diffusion Tensor MR was performed to patients. Motor evoked potentials were recorded for examination of the corticospinal tract involvement.

Pulmonary functions were evaluated with sniff nasal pressure (SNIP) test that defined as an alternative for forced vital capacity (FVC). Swallowing function of patients was checked with dysphagia limit accompanied by EMG. Laryngeal movement sensor, superficial submental EMG activity, air flow sensor, chest movement sensor and diaphragm EMG were used to evaluate relationship swallowing and breathing. Swallowing parameters such as A-C, A-O, O-2, dysphagia limit in addition to respiration parameters such as the duration of the inspiration and expiration respiratory phases with or without swallowing as well as swallowing apnea was measured.

Twenty seven patients were included to study. 20 cases (74,7%) were men, 7 cases were women. Patients' age ranged from 30 to 75 years and the mean age was 53 ± 12 years. The average inclusion time after diagnosis were $24,7 \pm 27,3$ months. In 5 cases disease had started with bulbar signs and dysphagia limits and respiratory function tests were abnormal in these cases. In 22 cases (81%) disease had started from limbs.

Dysphagia limit was abnormal in 13 patients (< 15 cc). Abnormality related with respiratory function was detected in 9 of the dysphagic 13 patients. Dysphagia limit also correlated with Forced Vital Capacity and SNIP. Respiratory and swallowing function tests were normal in 11 ALS patients.

All cases could swallow during the expiration period of the respiration. Twenty cases could swallow during the inspiration. Dysphagic seven patients could not swallow

during the inspiration period of the respiration. Even if all of the cases whose have no swallowing difficulty could swallow during the inspiration period of respiration, but 53% of the cases whose have swallowing difficulty could not swallow during the inspiration of the respiration period. Dysphagia limits of all cases who were not able to swallow during the inspiration period were lower especially than 5 cc. There was statistically significant negative correlation between Forced vital capacity and prolongation of the inspiration interval due to swallowing.

We could not find any correlation between dysphagia limit and swallowing associated respiration phases (neither with swallowing nor without swallowing). According to comparison of nine cases that had dysphagia and abnormal respiratory function and eleven cases that had not dysphagia and abnormal respiratory function, there was no significant correlation between respiratory phase's duration (with/ without swallowing) and swallowing apnea duration.

Brain MRI detected T2 intensity increase of the corticospinal tract in 2 cases. MEP abnormalities related with corticospinal tract involvement was found in 19/24 patients.

There wasn't significant difference of the FA parameters in the MR tractography between patients and normal healthy subjects.

In this study it is noticed that TMS is more sensitive than MR imaging for detecting upper motor neuron involvement in ALS cases. Moreover there was not a significant association in terms of TMS abnormality with dysphagia occurrence.

Swallowing and respiration functions are determining the prognoses of the ALS patients. Determining of the dysphagia, and relieving of this big problem, "dysphagia limit" may be considered as assistance for clinical practice.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis, swallowing and breathing dysfunction, corticospinal tract involvement.

10. KAYNAKLAR

- 1- Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1688-700.
- 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- Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011; 377: 942-55.
- 4- Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD001447.
- 5- Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999; 52: 1311.
- 6- Borasio GD, Voltz R, Miller RG. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2001; 19: 829.
- 7- Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2001; 124: 2000.
- 8- Rowland LP. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci* 1998; 160(1): 6-24.
- 9- Brownell B, Oppenheimer DR, Hughes JT. The central nervous system in motor neurone disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 33: 338-57.
- 10- Ince PG. Neuropathology. In Brown RH Jr, Meininger V, Swash M, eds: *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. London: Martin Dunitz 2000; 83-112.
- 11- Cheung G, Gael MJ, Cooper PW. Amyotrophic lateral sclerosis: correlation of clinical and MR imaging findings. *Radiology* 1993; 189: 843-6.
- 12- Zhang L, Ulug AM, Zimmerman RD. The diagnostic utility of Flair imaging clinically verified Amyotrophic lateral sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2003; 17: 521-7.
- 13- Norris FH. Adult progressive muscular atrophy and hereditary spinal muscular atrophies. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, De Jong JMBV, editors. *Handbook of Clinical Neurology: Diseases of the Motor System*, vol. 59. Amsterdam: North-Holland Publishing Company 1991; 13-34.
- 14- Norris FH. Adult spinal motor neuron disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, De Jong JMBV, editors. *Handbook of Clinical Neurology: System Disorders and Atrophies*, vol. 22. Amsterdam: North-Holland Publishing Company 1975; 1-56.
- 15- Kim WK, Liu X, Sandner J. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology* 2009; 73: 1686.

- 16- Rowland LP. Progressive muscular atrophy and other lower motor neuron syndromes of adults. *Muscle Nerve* 2010; 41: 161.
- 17- Ince PG, Evans J, Knopp M. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology* 2003; 60: 1252.
- 18- Tsuchiya K, Sano M, Shiotsu H. Sporadic amyotrophic lateral sclerosis of long duration mimicking spinal progressive muscular atrophy exists: additional autopsy case with a clinical course of 19 years. *Neuropathology* 2004; 24: 228.
- 19- Tartaglia MC, Rowe A, Findlater K. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. *Arch Neurol* 2007; 64: 232.
- 20- Gordon PH, Cheng B, Katz IB. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 647.
- 21- Rowland LP. What's in a name? Amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, and allelic heterogeneity. *Ann Neurol* 1998; 43: 691.
- 22- Gordon PH, Cheng B, Katz IB. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. *Neurology* 2009; 72: 1948.
- 23- Heene R, Kolander D, Knisatschek H. [Chronic progressive spinobulbar spasticity (primary lateral sclerosis)]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1996; 64: 192.
- 24- Rowland LP. Primary lateral sclerosis: disease, syndrome, both or neither? *J Neurol Sci* 1999; 170: 1. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. *Adv Neurol* 1991; 56: 1.
- 25- Tan CF, Kakita A, Piao YS. Primary lateral sclerosis: a rare upper-motor-predominant form of amyotrophic lateral sclerosis often accompanied by frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated neuronal inclusions? Report of an autopsy case and a review of the literature. *Acta Neuropathol* 2003; 105: 615.
- 26- Donaghy M. Classification and clinical features of motor neurone diseases and motor neuropathies in adults. *J Neurol* 1999; 246: 331.
- 27- Hu MT, Ellis CM, Al-Chalabi A. Flail arm syndrome: a distinctive variant of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 950.
- 28- Katz JS, Wolfe GI, Andersson PB. Brachial amyotrophic diplegia: a slowly progressive motor neuron disorder. *Neurology* 1999; 53: 1071.
- 29- Wijesekera LC, Mathers S, Talman P. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 2009; 72: 1087.
- 30- Alemà G, Brusa A, Pastorino P, Sacco G. [On 3 cases of the pseudopolyneuritic form of amyotrophic lateral sclerosis. Anatomic and electromyographic study]. *J Neurol Sci* 1967; 4: 241.
- 31- Goetz CG. Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve* 2000; 23: 336-43.

- 32- Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 2001; 191: 3.
- 33- Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 385.
- 34- Byrne S, Walsh C, Lynch C. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 623.
- 35- Talbot K. Motor neuron disease: the bare essentials. *Pract Neurol* 2009; 9: 303–9.
- 36- Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 2003; 60: 1094.
- 37- Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005; 65: 586.
- 38- Massman PJ, Sims J, Cooke N. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 450.
- 39- Olney RK, Murphy J, Forshew D. The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology* 2005; 65: 1774.
- 40- Toepfer M, Folwaczny C, Klauser A. Gastrointestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 1999; 1: 15.
- 41- Mitsumoto H, Chad DA, Piro EP. Amyotrophic lateral sclerosis. In: *Contemporary Neurology Series*, 49, F.A. Davis Company, Philadelphia 1998.
- 42- Hammad M, Silva A, Glass J. Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology* 2007; 69: 2236.
- 43- Feller TG, Jones RE, Netsky MG. Amyotrophic lateral sclerosis and sensory changes. *Va Med Mon (1918)* 1966; 93: 328.
- 44- Isaacs JD, Dean AF, Shaw CE. Amyotrophic lateral sclerosis with sensory neuropathy: part of a multisystem disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 750.
- 45- Pughdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, de Carvalho M. Generalised sensory system abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis: a European multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 746.
- 46- Amoiridis G, Tsimoulis D, Ameridou I. Clinical, electrophysiologic, and pathologic evidence for sensory abnormalities in ALS. *Neurology* 2008; 71: 779.
- 47- Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. *Adv Neurol* 1991; 56: 1.
- 48- Okamoto K, Mizuno Y, Fujita Y. Bunina bodies in amyotrophic lateral sclerosis Review Article *Neuropathology* 2008; 28: 109–15.
- 49- Chen S, Sayana P, Zhang X, Le W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis an update Chen et al. *Molecular Neurodegeneration* 2013; 8: 28.

- 50- Chiò A, Traynor BJ, Lombardo F. Prevalence of SOD1 mutations in the Italian ALS population. *Neurology* 2008; 70: 533.
- 51- Uluç K. ALS patofizyolojisi: Neyi, ne kadar biliyoruz? *Marmara Medical Journal* 2008; 21(1); 102-11.
- 52- Parkes TL, Elia AJ, Dickinson D, Hilliker AJ, Phillips JP, Boulianne GL. Extension of *Drosophila* lifespan by overexpression of human SOD1 in motoneurons. *Nat Genet* 1998; 19: 171-4.
- 53- Heath PR, Shaw PJ. Update on the glutamatergic neurotransmitter system and the role of excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002; 26: 438-58.
- 54- Rothstein JD, Bristol LA, Hosler B, Brown RH, Jr, Kuncel RW. Chronic inhibition of superoxide dismutase produces apoptotic death of spinal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4155-9.
- 55- Greenlund LJ, Deckwerth TL, Johnson EM Jr. Superoxide dismutase delays neuronal apoptosis: a role for reactive oxygen species in programmed neuronal death. *Neuron* 1995; 14: 303-15.
- 56- Reaume AG, Elliott JL, Hoffman EK. Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop normally but exhibit enhanced cell death after axonal injury. *Nat Genet* 1996; 13: 43-7.
- 57- Beckman JS, Estevez AG, Crow JP, Barbeito L. Superoxide dismutase and the death of motoneurons in ALS. *Trends Neurosci* 2001; 24 (11 Suppl): 15-20.
- 58- Estevez AG, Sampson JB, Zhuang YX. Liposome-delivered superoxide dismutase prevents nitric oxide-dependent motor neuron death induced by trophic factor withdrawal. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 437-46.
- 59- Beckman JS, Carson M, Smith CD, Koppenol WH. ALS, SOD and peroxynitrite. *Nature* 1993; 364(6438): 584.
- 60- Crow JP, Ye YZ, Strong M, Kirk M, Barnes S, Beckman JS. Superoxide dismutase catalyzes nitration of tyrosines by peroxynitrite in the rod and head domains of neurofilament-L. *J Neurochem* 1997; 69: 1945-53.
- 61- Bogdanov MB, Ramos LE, Xu Z, Beal MF. Elevated "hydroxyl radical" generation in vivo in an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 1998; 71: 1321-4.
- 62- Tiwari A, Hayward LJ. Familial amyotrophic lateral sclerosis mutants of copper/zinc superoxide dismutase are susceptible to disulfide reduction. *J Biol Chem* 2003; 278: 5984-92.
- 63- Bruijn LI, Houseweart MK, Kato S. Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS linked SOD1 mutant independent from wild-type SOD1. *Science* 1998; 281: 1851-6.
- 64- von Lewinski F, Keller BU. Ca²⁺, mitochondria and selective motoneuron vulnerability: implications for ALS. *Trends Neurosci* 2005; 28: 494-500.

- 65- Alexianu ME, Ho BK, Mohamed AH, La Bella V, Smith RG, Appel SH. The role of calcium-binding proteins in selective motoneuron vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36: 846-58.
- 66- Ince P, Stout N, Shaw P. Parvalbumin and calbindin D-28k in the human motor system and in motor neuron disease.
- 67- Rothstein JD, Tsai G, Kuncel RW. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1990; 28: 18.
- 68- Shaw PJ, Forrest V, Ince PG. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration* 1995; 4: 209.
- 69- Ito D, Suzuki N. Conjoint pathologic cascades mediated by ALS/FTLD-U linked RNA-binding proteins TDP-43 and FUS. *Neurology* 2011; 77: 1636.
- 70- Buratti E. TDP-43 and FUS in ALS/FTLD: will common pathways fit all? *Neurology* 2011; 77: 1588.
- 71- Lin H, Schlaepfer WW. Role of neurofilament aggregation in motor neuron disease. *Ann Neurol* 2006; 60: 399.
- 72- Collard JF, Côté F, Julien JP. Defective axonal transport in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1995; 375: 61.
- 73- Figlewicz DA, Krizus A, Martinoli MG. Variants of the heavy neurofilament subunit are associated with the development of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1757.
- 74- Al-Chalabi A, Andersen PM, Nilsson P. Deletions of the heavy neurofilament subunit tail in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 157.
- 75- Siklos L, Engelhardt J, Harati Y, Smith RG, Joo F, Appel SH. Ultrastructural evidence for altered calcium in motor nerve terminals in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 203-16.
- 76- Wiedemann FR, Winkler K, Kuznetsov AV. Impairment of mitochondrial function in skeletal muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis *J Neurol Sci* 1998; 156: 65-72.
- 77- Dal Canto MC, Gurney ME. Neuropathological changes in two lines of mice carrying a transgene for mutant human Cu, Zn SOD, and in mice overexpressing wild type human SOD: a model of familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS). *Brain Res* 1995; 676: 25-40.
- 78- Wong PC, Pardo CA, Borchelt DR, Lee MK, Copeland NG, Jenkins NA, et al. An adverse property of a familial ALS-linked SOD1 mutation causes motor neuron disease characterized by vacuolar degeneration of mitochondria. *Neuron* 1995; 14: 1105-16.
- 79- Swanson NR, Fox SA, Mastaglia FL. Search for persistent infection with poliovirus or other enteroviruses in amyotrophic lateral sclerosis-motor neurone disease. *Neuromuscul Disord* 1995; 5: 457.

- 80- Nix WA, Berger MM, Oberste MS. Failure to detect enterovirus in the spinal cord of ALS patients using a sensitive RT-PCR method. *Neurology* 2004; 62: 1372.
- 81- Jubelt B, Lipton HL. ALS: persistent scientists do not find persisting enteroviruses. *Neurology* 2004; 62: 1250.
- 82- Steele AJ, Al-Chalabi A, Ferrante K. Detection of serum reverse transcriptase activity in patients with ALS and unaffected blood relatives. *Neurology* 2005; 64: 454.
- 83- McCormick AL, Brown RH Jr, Cudkowicz ME. Quantification of reverse transcriptase in ALS and elimination of a novel retroviral candidate. *Neurology* 2008; 70: 278.
- 84- Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *J Neurol Sci* 1998; 153: 182.
- 85- Moulignier A, Moulounguet A, Pialoux G, Rozenbaum W. Reversible ALS-like disorder in HIV infection. *Neurology* 2001; 57: 995.
- 86- de Carvalho M, Dengler R, Eisen A. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 497.
- 87- Olney RK, Lomen-Hoerth C. Motor unit number estimation (MUNE): how may it contribute to the diagnosis of ALS? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1(2): 41.
- 88- Daube JR. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1488.
- 89- Krivickas LS. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; 14: 327.
- 90- de Carvalho M, Swash M. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2000; 23: 344.
- 91- Shefner JM. Amyotrophic lateral sclerosis. In: *Office practice of neurology*, Samuels MA, Feske SK (Eds), 2nd ed, Churchill Livingstone, Philadelphia 2003; 548.
- 92- Henderson RD, Daube JR. Decrement in surface-recorded motor unit potentials in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2004; 63: 1670.
- 93- Wang FC, De Pasqua V, Gérard P, Delwaide PJ. Prognostic value of decremental responses to repetitive nerve stimulation in ALS patients. *Neurology* 2001; 57: 897.
- 94- Killian JM, Wilfong AA, Burnett L. Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS. *Muscle Nerve* 1994; 17: 747.
- 95- Ertekin C. *Sentral ve Periferik EMG İzmir: Meta Basımevi* 2006.
- 96- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 324-40.
- 97- Domzal Stryga A, Bojakowski J. Corticospinal tract assesment in ALS: transcranial magnetic stimulation. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35 (1): 71-80.

- 98- Gomez –Fernandez L, Maragato C, Calzada- Sierra DJ, Infante Velazquez, E, Padilla Puentes E. Corticospinal dysfunction in patients with primary and amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol* 2004; 39(7): 613-7.
- 99- Carvalho M, Turkman A, Swash M. Motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation in the ulnar innervation in amyotrophic lateral sclerosis: the effect of upper and lower motor neuron lesion. *Journal of the Neurological Sciences* 2003; 210: 83-90.
- 100- Eisen A, Shtybel W. ADEM minimonograph 35: Clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle and Nerve* 1990; 13: 1995-2011.
- 101- Wasserman EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1997; 1-16.
- 102- Desiato MT, Bernardi G, Hagi A, Boffa L, Caramia MD. Transcranial Magnetic Stimulation of motor pathways directed to muscles supplied by cranial nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology* 2002; 113: 132-40.
- 103- Belsh JM. ALS diagnostic criteria of El Escorial Revisited: do they meet the needs of clinicians as well as researchers? *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2000; 1: 57-60.
- 104- EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen PM, Abrahams S, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012; 19: 360.
- 105- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; 73: 1227.
- 106- Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology* 2005; 65: 1264.
- 107- Mitumoto H, Rabkin JG. Palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: "prepare for the worst and hope for the best". *JAMA* 2007; 298: 207.
- 108- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; 73: 1218.

- 109- Kasarskis EJ, Scarlata D, Hill R. A retrospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy in Fromm GB, Wisdom PJ, Block AJ: Amyotrophic lateral sclerosis presenting with respiratory failure. Diaphragmatic paralysis and dependence on mechanical ventilation in two patients. *Chest* 1977; 71: 612-4.
- 110- Rabinstein AA, Wijdicks EF. Warning signs of imminent respiratory failure in neurological patients. *Semin Neurol* 2003; 23: 97.
- 111- Fitting JW, Paillex R, Hirt L. Sniff nasal pressure: a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 887.
- 112- Stefanutti D, Benoist MR, Scheinmann P. Usefulness of sniff nasal pressure in patients with neuromuscular or skeletal disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1507.
- 113- Morgan RK, McNally S, Alexander M. Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 269.
- 114- Doty RW, Bosma JF. An electromyographic analysis of reflex deglutition. *J Neurophysiol* 1956; 19: 44–60.
- 115- Doty RW, Richmond WH, Storey AT. Effect of medullary lesions on coordination of deglutition. *Exp Neurol* 1967; 17: 91–106.
- 116- Miller AJ. The neuroscientific principles of swallowing and dysphagia. San Diego, CA/London: Singular Publication Group; 1999.
- 117- Ertekin C, Pehlivan M, Aydogdu I, Ertas M, Uludag B, Celebi G, et al. An electrophysiological investigation of deglutition in man. *Muscle Nerve* 1995; 18: 1177–86.
- 118- Ertekin C, Kiyiloglu N, Tarlacı S, Turman AB, Secil Y, Aydogdu I. Voluntary and reflex influences on the initiation of swallowing reflex in man. *Dysphagia* 2001; 16: 40-7.
- 119- Jean A. Brainstem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2001; 81: 929–69.
- 120- Alpaydın S. Amyotrofik lateral skleroz tanılı hastalarda orofaringiyal yutma ve solunum ilişkisinin elektrofizyolojik yöntemlerle incelenmesi ‘patofizyolojiye elektrofizyolojik bakış’. Uzmalık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir 2013.
- 121- Miller AJ. Deglutition. *Physiol Rev* 1982; 62: 129–84.
- 122- Jean A, Dallaporta M. Electrophysiological characterization of the swallowing pattern generator in the brainstem. *GI Motility Online*; 2006. doi:10.1038/gmi.09.
- 123- Ertekin C. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal dysphagia in ALS. In: Eisen A, editor. *Clinical neurophysiology of motor neuron disease*. Amsterdam: Elsevier; 2004; 487-512.
- 124- Dutschmann M, Herbert H. The Kolliker-Fuse nucleus mediates the trigeminally induced apnoea in the rat *Somatosensory Systems, Pain* 1996.

- 125- Gestreau C, Mathias D. Activation of XII motoneurons and premotor neurons during various oropharyngeal behaviors. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 2005.
- 126- Bieger D, Neuhuber WL. Neural circuits and mediators regulating swallowing in the brainstem. *Gastro-Intestinal Motility* 2006; online: 16-5-2006.
- 127- Gestreau C, Milano S, Bianchi AL, Grélot L. Activity of dorsal respiratory group inspiratory neurons during laryngeal-induced fictive coughing and swallowing in decerebrate cats. *Exp Brain Res* 1996; 108: 247–56.
- 128- Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, Wijesekera L, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2012; 135: 847-52.
- 129- Ertekin C, Aydoğdu I, Yüceyar N. Piecemeal deglutition and dysphagia limit in normal subjects and in patients with swallowing disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61(5): 491-6.
- 130- Logemann JA. 'Disorders of deglutition' Evaluation and treatment of swallowing disorder Austin, Texas: Pro-ed 1983; 76.
- 131- Diard-Detoeuf C, Dangoumau A, Limousin N, Biberon J, Vourc'h P, Andres CR, de Toffol B, Praline J. Association of a paraneoplastic motor neuron disease with anti-Ri antibodies and a novel SOD1 I18del mutation. *J Neurol Sci* 2013. pii: S0022-510X(13)03054-2.
- 132- Distad BJ, Weiss MD. Paraneoplastic motor neuron disease associated with Purkinje cell autoantibody type 1. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010; 12(1): 36-41.
- 133- Turk HM, Ozet A, Kuzhan O, Komurcu F, Arpacı F, Oztürk B, Ataergin S. Paraneoplastic motor neuron disease resembling amyotrophic lateral sclerosis in a patient with renal cell carcinoma. *Med Princ Pract* 2009; 18(1): 73-5.
- 134- Sato Y, Takayama T, Nikaido T, Wada Y, Sagawa T, Abe S, et al. Report of an autopsy case of colon cancer with amyotrophic lateral sclerosis. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2007; 104(9): 1365-70.
- 135- García Martín G, Perez Errazquin F, Chamorro Muñoz M, Romero Acebal M. *Neurologia*. [Amyotrophic lateral sclerosis and anti-CV2 antibodies. Paraneoplastic association?]. [Article in Spanish] 2007; 22(6): 406-9.
- 136- Ruoppolo G, Schettino I, Frasca V, Giacomelli E, Prosperini L, Cambieri C, et al. Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis: prevalence and clinical findings. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 397–401.
- 137- Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N, Kiylioglu N, Tarlaci S, Uludag B. Pathophysiological mechanisms of oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2000; 123 (1): 125-40.
- 138- Dozier TS, Brodsky MB, Michel Y, Walters BC Jr, Martin-Harris B. Laryngoscope. Coordination of swallowing and respiration in normal sequential cup swallows. 2006; 116(8): 1489-93.

- 139- Paydarfar D, Gilbert RJ, Poppel CS, Nassab PF. Respiratory phase resetting and airflow changes induced by swallowing in humans. *J Physiol* 1995; 483 (Pt 1): 273-88.
- 140- Troche MS, Huebner I, Rosenbek JC, Okun MS, Sapienza CM. Dysphagia Respiratory-swallowing coordination and swallowing safety in patients with Parkinson's disease. 2011; 26(3): 218-24.
- 141- Uysal H, Kızılay F, Ünal A, Güngör HA, Ertekin C. The interaction between breathing and swallowing in healthy individuals. *J Electromyogr Kinesiol* 2013; 23(3): 659-63.
- 142- Floyd AG, Yu QP, Piboolnurak P, Tang MX, Fang Y, Smith WA, et al. Transcranial magnetic stimulation in ALS: utility of central motor conduction tests. *Neurology* 2009; 72(6): 498-504.
- 143- de Carvalho M, Turkman A, Swash M. Motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation in the ulnar innervation in amyotrophic lateral sclerosis: the effect of upper and lower motor neuron lesion. *J Neurol Sci* 2003; 210(1-2): 83-90.
- 144- Pohl C, Block W, Träber F, Schmidt S, Pels H, Grothe C, Schild HH, Klockgether T. Proton magnetic resonance spectroscopy and transcranial magnetic stimulation for the detection of upper motor neuron degeneration in ALS patients. *J Neurol Sci* 2001; 190(1-2): 21-7.
- 145- Bak MI, Domżał-Stryga A, Królicki L, Kwieciński H. Proton MR spectroscopy studies of the brain in ALS patients. *Neurol Neurochir Pol* 2001; 35(1 Suppl): 61-70.
- 146- Charil A, Corbo M, Filippi M, Kesavadas C, Agosta F, Munerati E, et al. Structural and metabolic changes in the brain of patients with upper motor neuron disorders: a multiparametric MRI study. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10(5-6): 269-79.
- 147- Agosta F, Chiò A, Cosottini M, De Stefano N, Falini A, Mascalchi M, et al. The present and the future of neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(10): 1769-77. doi: 10.3174/ajnr.A2043. Epub 2010 Apr 1.
- 148- Rajagopalan V, Yue GH, Pioro EP. Brain white matter diffusion tensor metrics from clinical 1.5T MRI distinguish between ALS phenotypes *J Neurol* 2013; 260: 2532–40
- 149- Furtula J, Johnsen B, Frandsen J, Rodell A, Christensen PB, Pughdahl K, Fuglsang-Frederiksen A. Upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis evaluated by triple stimulation technique and diffusion tensor MRI *J Neurol* 2013; 260: 1535–44.

11. EKLER

Ek 1. Olgu Rapor Formu

Çalışmanın Adı: ALS hastalarında solunum ve yutmanın birbiriyle ilişkisi

Adı-Soyadı:

Yaş :

Dosya No:

Tarih:

Tel:

Adres :

Tam tarihi:

Öykü:.....

Özgeçmiş:.....

Soygeçmiş:.....

Kullandığı ilaçlar:.....

Disfaji varlığı:

Solunum sıkıntısı:

Nörolojik Muayenesi:

Bilinç:

Konuşma:

Kranial Sinir Muayenesi.:

DTR:

SAĞ

SOL

ÜST

PATELLA

AŞİL:

Çalışmanın Adı: ALS hastalarında solunum ve yutmanın birbiriyle ilişkisi

1. Motor nöron bulgusu

Babinski:

Palmomental:

Hoffman

Snoutt:

Serebeallar :

Duyu

Medikal Araştırma Konseyine Göre Kas Gücü

	0		1		2		3	
	R	L	R	L	R	L	R	L
Baş fleksiyon								
Baş ekstansiyonu								
Omuz abdüksiyon								
Kol fleksiyon								
Kol ekstansiyon								
El fleksiyonu								
El ekstansiyonu								
Parmak fleksiyon								
Parmak ekstansiyon								
Kalça fleksiyonu								
Diz ekstansiyonu								
Diz fleksiyonu								
Ayak ekstansiyonu								
Ayak fleksiyonu								
Ayak parmak ekstansiyon								
Ayak parmak fleksiyon								
TOPLAM								

ALS FONKSİYONEL DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1-KONUŞMA

- 4 Normal konuşma
- 3 Saptanabilen konuşma bozukluğu
- 2 Tekrarlamada bozukluklar
- 1 Nonvokal iletişim ile kombine edilen konuşma
- 0 Kullanılan konuşma kaybı

2-SALİVASYON

- 4 Normal
- 3 Hafif fakat belirgin olarak ağızda tükürük fazlalığı ve gece artış gösterebiliyor.
- 2 Orta derecede artış gösteren tükürük

3-YUTMA

- 4 Normal yeme alışkanlıkları
- 3 Erken yeme problemleri ara sıra tıkanma durumu
- 2 Diyetle sürekli değişikliklerin olması
- 1 Destek olarak tüple beslenme gerekliliği
- 0 Parenteral ya da enteral beslenme

4- ELYAZISI

- 4 Normal
- 3 Yavaş veya özensiz yazılmış; tüm kelimeler okunaklı
- 2 Tüm kelimeler okunaklı değil
- 1 Kalemi kavrayabiliyor ama yazamıyor
- 0 Kalemi kavrayamıyor.

5-YİYECEKLERİ KESME VE ALETLERİ TUTABİLME (gastrostomisi olmayan hastalar)

- 4 Normal
- 3 Biraz yavaş ve beceriksiz ama yardıma ihtiyaç yok
- 2 Birçok yiyeceği kesebiliyor ancak beceriksiz ve yavaş; biraz yardım ihtiyacı var
- 1 Yiyeceklerin başka birisi tarafından kesilmesi gerekiyor, ancak yavaş da olsa beslenebiliyor.
- 0 Başkası tarafından beslenmeye ihtiyaç duyuyor.

Gastrostomili hastalar için alternatif ölçek

- 4 Normal
- 3 Beceriksiz fakat tüm işlerini bağımsız yapabiliyor
- 2 Kapamak ve birleştirmek tutturmak gibi ince işlerde yardım alıyor.
- 1 Bakıcılara minimal yardım edebiliyor.
- 0 Hiçbir görevi yerine getiremiyor.

6- GİYİNME VE HİJYEN

- 4 Normal
- 3 Öz bakımını çaba ve azalmış verimlilikle tam ve bağımsız sağlayabiliyor.
- 2 Aralıklı yardım ya da destekleyici metodlar
- 1 Öz bakımı için bakıcıya ihtiyacı var
- 0 Tam bağımlı

7- YATAK İÇİNDE DÖNME VE GEREKLİ MALZEMELERİ DÜZELTMEK

- 4** Normal
- 3** Biraz yavaş ve beceriksiz
- 2** Büyük güçlükle yalnız dönebiliyor veya yatak çarşafını düzeltebiliyor
- 1** Hareketi başlatabiliyor ancak yalnız dönemiyor
veya yatak çarşafını düzeltemiyor.
- 0** Yardıma muhtaç (aciz)

8-YÜRÜYÜŞ

- 4** Normal
- 3** Erken dönem dolaşma zorlukları
- 2** Yardımla yürüyebiliyor
- 1** Sadece nonambulator fonksiyonel hareket
- 0** Amaçlı bacak hareketi yok

9- MERDİVEN ÇIKMA

- 4** Normal
- 3** Yavaş
- 2** Hafif sarsılarak veya yorgunlukla
- 1** Yardıma ihtiyacı var
- 0** Merdiven çıkmaz

10- NEFES ALMA

- 4** Normal
 - 3** Az bir eforla nefes daralması oluyor (ör: yürümek, konuşmak)
 - 2** Dinlenirken nefesi daralıyor
 - 1** Aralıklı (ör: geceleri) ventilator destekli
 - 0** Ventilatöre bağımlı
-

YUTMA

- 4** Normal yeme alışkanlıkları
- 3** Erken yeme problemleri ara sıra tıkanma durumu
- 2** Diyetle sürekli değişikliklerin olması
- 1** Destek olarak tüple beslenme gerekliliği
- 0** Parenteral ya da enteral beslenme

SOLUNUM

- 4** Normal
- 3** Az bir eforla nefes daralması oluyor (ör yürümek, konuşmak)
- 2** Dinlenirken nefesi daralıyor
- 1** Aralıklı (ör: geceleri) ventilator destekli
- 0** Ventilatöre bağımlı

NORRİS ALS SKALASI

Yutma

- 3 Bir bardak suyu içerken sorunu yok
- 2 Suyu aspire eder ama muayene boyunca tükürük yoktur.
- 1 Bazen tükürük aspire eder, sık sık ağzı sulanır.
- 0 Su ağzın dışına akar, sık sık tükürük aspire eder

Solunum

- 3 Muayene boyunca sorun yok
- 2 Muayeneye gelirken veya güç testi sırasında dispne
- 1 Olağan konuşma sürecinde dispne
- 0 Solunum zorluğu

APPEL ALS SKALA

YUTMA

- 4 Genel diyet
- 3 Yumuşak diyet (yumuşak, pişirilmiş, mısır, kuru yemiş, mısır ekmeği vs elenmiş.)
- 2 Mekanik yumuşak diyet (iyice parçalanmış veya ezilmiş- yoğun sıvılar)
- 1 Muhallebi kıvamında diyet (süzülmüş, püre haline getirilmiş, karıştırılmış, + yoğun sıvılar)
- 0 Tüple beslenme

SOLUNUM

Vital kapasite ölçeği

- 4 Vital kapasite prediktif değerin %80-100 arasında
- 3 Vital kapasite prediktif değerin %60-79 arasında
Veya teşvik edici spirometre, medikasyon
Veya Solunum terapisi
- 2 Vital kapasite prediktif değerin %40-59 arasında
Veya aralıklı pozitif basınçlı solunum veya aspirasyon
- 1 Vital kapasite prediktif değerin <%39 arasında veya
Trakeostomi gerekli
- 0 Trakeostomi

DİSFAJİ LİMİTİ

	0.	1.	2.	3	4
3 ML					
5 ML					
10 ML					
15 ML					
> 20 ML					

FORCED VİTAL KAPASİTE

	0.	1.	2.	3	4

SNİFF NAZAL PRESSURE

	0.	1.	2.	3	4

RADYOLOJİK

BEYİN MR:

MR traktografi:

MR S:

VİDEO FLOUROSKOPİ

A) Tanısal amaçlı EMG

☐ *Duysal ileti hızları;*

	SCV	AMPLİTUD
Sural duysal R		
Sural duysal L		
Median duysal R		
Median duysal L		
Ulnar duysal R		
Ulnar duysal L		

Motor ileti hızları;

	MCV	AMPLİTUD
Median motor R		
Median motor L		
Ulnar motor R		
Ulnar motor L		

B) Yutma fonksiyonlarının incelenmesi amacıyla

- İĞNESİZ

<i>A-C</i>	
<i>0-2</i>	
<i>A-0</i>	
<i>İnspiryum süresi</i>	
<i>Ekspiryum süresi</i>	
<i>İnspiryum ve yutma süresi</i>	
<i>Ekspiryum ve yutma süresi</i>	
<i>Yutma apnesi süresi</i>	

- İĞNELİ

<i>A-C</i>	
<i>0-2</i>	
<i>A-0</i>	
<i>İnspiryum süresi</i>	
<i>Ekspiryum süresi</i>	
<i>İnspiryum ve yutma süresi</i>	
<i>Ekspiryum ve yutma süresi</i>	
<i>Yutma apnesi süresi</i>	

C) MEP

Kortikol uyarımla		
APB eşik		
	LATANS	AMPLİTUD
APB-MEP R		
APB-MEP L		
Servikal Uyarım		
APB-MEP R		
APB MEP L		

Kortikal uyarım	LATANS	AMPLİTUD
TA Eşik		
TA-MEP R (istirahat)		
TA-MEP L (istirahat)		

Lombar uyarımla	LATANS	AMPLİTUD
TA-MEP R (istirahat)		
TA-MEP L (istirahat)		

iii) Diafragma için;

Kortikal uyarım	LATANS	AMPLİTUD
Diafragma MEP R		
Diafragma MEP L		
Servikal uyarım		
Diafragma MEP R		
Diafragma MEP L		

Ek 2. Aydınlatılmış Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

Araştırmanın Adı: Amyotrofik lateral skleroz hastalarında solunum ve yutmanın fonksiyon bozukluklarının ilişkisi

Araştırmanın Amacı: Amyotrofik lateral skleroz hastalarında solunum ve yutmanın fonksiyon bozukluklarının ilişkisini klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik olarak değerlendirmektir.

Araştırma bir tez çalışmasıdır. Araştırmanın öngörülen Süresi: 2 YIL dır.

Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı Sayısı: 20 ALS hastasıdır.

Araştırmada ALS hastalarının solunum ve yutma fonksiyon bozukluklarının ilişkisi incelenecektir. Hastaların günlük işlevlerini tanısı için ölçekler kullanılacak ve yutma ile solunum fonksiyonları EMG ile değerlendirilecektir. Sinir ileti hızları ölçülecek ve kasların özellikleri değerlendirilecektir. Yutmayı değerlendirmek için gırtlak hareketine duyarlı bir araç ile kayıt yapılacak ve aynı anda solunum kasını değerlendirmek için iğne elektrod ile bu kasın kaydı birlikte yapılacaktır. Beyinden kol ve bacaklara inen yolları değerlendirmek için dairesel bir manyetik uyarım aracı ile saçlı deriden uyarım verilecektir.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

- Sinirlerin ileti hızları çalışılır iken elektriksel uyarım cilt üzerinden verilecektir. Bu sırada bir ağrı hissedilebilecektir.
- EMG yapılır iken iğne elektrod kullanılacaktır. İğne yapıldığında bir acı hissedilecektir. Solunum kasına iğne ile bakıldığı sırada nefes alıp vermede bu acı hissi devam edebilecektir.
- Solunum kası incelenir iken iğne elektrod uygun yerden girilmez ise akciğer zarında zedelenme olabilecek ve ağrı hissi ve nefes almada geçici sıkıntı olabilir.
- Manyetik uyarım ile kayıt yapıldığında saçlı deride çok kısa süreli bir ağrı hissi olabilecektir.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

ALS ' li hastaların prognozunu belirleyen fonksiyon bozukluklarının başında yutma işlev bozukluğu gelmektedir. Yutma fonksiyonu karmaşık ve çok bileşenli bir fonksiyondur. Bulgularımız gastrik beslenmeye geçmede hangi hastaların daha hızlı seyir izleyeceğinin belirlenmesinde yol gösterici olabilir ise literatüre katkımız olabileceği kanısındayız. ALS hastalarında yutma bozukluğu ile solunum bozukluğu arasında bir ilişki olup olmadığı saptanacak ve böylesi bir ilişki varsa hastaların prognozuyla ilişkilendirilecektir. Ayrıca bulgularımızın rehabilitasyon ve tedavi seçenekleri konusunda klinisyene yol göstermede katkısı olabileceğini düşünüyoruz.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarını konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: DR. NAZAN ŞİMŞEK ERDEM . Telefon:05063001359

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Prof.Dr. Hilmi Uysal tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.
- Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

8. Gizlilik:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler Hastalıklar polikliniğinde saklanacaktır. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

9. Çalışmaya Katılma Onayı:

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 katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, 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. Hasta dataları

No	Adı Soyadı	Yaşı	Cinsiyet	Hastalık süresi	başlangıç	ozgecmis/hastalık	operasyon oykusu	EI Escorial		Tutulum Bölgeleri					Tutulumun dağılım özelliği				
										Evreleme	Bulber	Servikal	Torakal	Lumbosakral	Respiratuvar	Sayısı(bölge)	Proksimal	Distal	Simetrik
1	MÖ	60	erkek	13	extremite	yok	var	olası	3	yok	var	var	var	yok	3	var	var	evet	yok
2	EÖ	54	erkek	14	extremite	yok	yok	olası	3	var	var	var	var	var	5	var	var	evet	yok
3	BB	65	erkek	1	extremite	ca	yok	olası	3	yok	var	var	var	yok	3	var	var	evet	yok
4	TD	58	erkek	24	extremite	yok	yok	kesin	3	yok	var	var	var	yok	3	var	var	evet	yok
5	MG	60	erkek	19	extremite	yok	yok	kesin	4A	var	var	var	var	var	5	var	var	evet	yok
6	GA	65	kadın	39	extremite	dm	var	kesin	3	yok	var	var	var	var	4	var	var	evet	yok
7	HA	75	erkek	48	extremite	yok	var	kesin	3	yok	var	var	var	yok	3	var	var	var	yok
8	Hİ	30	erkek	27	extremite	yok	var	kesin	3	var	var	var	var	yok	4	var	var	evet	yok
9	MA	60	kadın	120	extremite	yok	yok	kesin	4B	var	var	var	var	var	5	var	var	var	yok
10	AE	60	kadın	6	extremite	yok	yok	kesin	4A	var	var	var	var	var	5	var	var	evet	yok
11	Bİ	60	erkek	3	bulbar	ca	yok	olası	4A	var	var	var	var	yok	4	var	var	var	yok
12	NT	52	erkek	6	bulbar	yok	yok	kesin	4A	var	var	var	var	var	5	var	var	evet	yok
13	ÖD	35	erkek	34	extremite	yok	yok	kesin	3	yok	var	var	yok	yok	2	var	var	evet	yok
14	ÖA	58	erkek	84	bulbar	yok	yok	kesin	4A	var	var	var	var	var	5	var	var	var	yok
15	MK	42	erkek	31	extremite	yok	yok	kesin	3	yok	var	var	var	yok	3	var	var	var	yok
16	NÖ	49	kadın	12	extremite	yok	var	kesin	3	yok	var	var	var	yok	3	var	var	evet	yok
17	SE	54	erkek	3	extremite	dm	yok	kesin	4A	yok	var	var	var	yok	3	var	var	evet	yok
18	HU	31	kadın	48	extremite	yok	var	kesin	3	yok	var	var	var	var	4	var	var	evet	yok
19	IT	68	erkek	7	extremite	dm	yok	kesin	3	yok	var	var	var	yok	3	var	var	evet	yok
20	SÖ	43	erkek	10	extremite	yok	yok	kesin	4A	var	var	var	var	yok	4	var	var	evet	yok
21	OD	41	erkek	24	extremite	var	yok	olası	3	yok	var	var	var	yok	3	var	var	evet	yok
22	ML	42	erkek	15	extremite	yok	yok	kesin	3	yok	var	var	var	yok	3	var	var	evet	yok
23	TE	67	kadın	12	bulbar	yok	yok	kesin	4B	var	var	var	var	var	5	var	var	evet	yok
24	NÖ	66	erkek	6	extremite	yok	yok	kesin	3	yok	var	var	var	var	4	var	var	evet	yok
25	GB	42	kadın	12	bulbar	yok	yok	kesin	4A	var	var	var	var	var	5	var	var	evet	yok
26	RD	56	erkek	4	extremite	yok	yok	kesin	4A	var	var	var	var	var	5	var	var	evet	yok
27	AU	44	erkek	18	extremite	yok	yok	kesin	4A	var	var	var	var	yok	5	var	var	evet	yok

No	Adı Soyadı	Kas gücü/ R	Kas gücü /L	bas eks	bas flek	Kranial tutulum	I. Motor nöron tutulumu	II. Motor nöron tutulumu	Bulber tutulum	ALS Fonksiyonel Derecelendirme ölçeği										Norris ALS Skalası		Appel ALS Skalası		Dijfaji Limiti		Forced Vital Kapasite	SNIFF	Sfbozulugu var/yok	
										Konuşma	Salivasyon	Yutma	Ei yazısı	Yiyecekleri kesme ve aletleri tutabilme	Giyinme ve Hijyen	Yatak içinde dönme	Yürüyüş	Merdiven çıkma	Nefes alma	als fonk.toplam	Yutma	Solunum	Yutma	Solunum					Disfajiolocur
1	MÖ	70	60	5	5	yok	yok	var	yok	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	38	3	3	4	4	20	yok	101	101	yok
2	EÖ	49	59	4	4	var	yok	var	var	3	4	4	2	1	1	4	3	3	3	28	3	3	4	2	20	yok	55	33	var
3	BB	56	56	5	5	yok	yok	var	yok	4	4	4	3	3	2	3	3	2	3	31	3	3	4	2	20	yok	59	65	yok
4	TD	36	36	5	5	yok	kesın	var	yok	4	4	4	4	4	2	2	1	0	4	29	3	3	4	3	20	yok	73,5	51	yok
5	MG	49	48	5	5	var	kesın	var	var	3	4	3	2	2	1	2	2	0	3	22	2	2	3	2	3	var	40	48	var
6	GA	22	19	4	4	yok	kesin	var	yok	4	4	4	1	0	0	0	0	0	4	17	3	3	4	2	20	yok	58,7	53	var
7	HA	53	51	5	5	yok	kesin	var	yok	4	4	4	2	4	2	1	2	1	4	26	3	3	4	4	20	yok	81		yok
8	Hİ	56	56	5	5	var	kesin	var	var	3	4	4	3	1	1	4	2	1	4	27	3	3	4	3	20	yok	65	86	yok
9	MA	0	0	4	3	var	kesin	var	var	3	4	3	0	0	0	0	0	0	2	12	2	1	3	1	5	var	14	12	var
10	AE	50	52	4	4	var	kesin	var	var	2	2	3	4	4	2	4	3	2	4	30	2	3	4	2	3	var	46	55	var
11	Bİ	66	66	5	5	var	yok	var	var	3	4	3	4	4	4	4	4	4	4	38	2	3	4	3	5	var	64	54	yok
12	NT	70	70	5	5	var	kesin	var	var	3	2	1	4	4	4	4	4	4	4	36	2	3	4	1	5	var	38,7	50	var
13	ÖD	59	59	5	5	var	kesin	var	var	3	3	3	3	2	3	4	3	3	4	31	3	3	4	3	20	yok	68	64	yok
14	ÖA	47	36	4	4	var	kesin	var	var	0	0	2	2	1	1	0	0	0	4	10	0	3	1		3	var		38	var
15	MK	42	43	5	5	yok	kesin	var	yok	4	4	4	4	4	1	1	1	0	4	27	3	3	4	4	20	yok	92	65	yok
16	NÖ	48	48	5	5	yok	yok	var	yok	4	4	4	4	4	2	1	0	0	4	27	3	3	4	3	20	yok	67,3	77	yok
17	SE	63	58	5	5	yok	kesin	var	yok	4	4	4	3	1	2	2	4	4	4	32	3	3	4	4	15	var	80	57	yok
18	HU	0	0	4	4	yok	yok	var	yok	4	4	4	0	0	0	0	0	0	4	16	3	3	4	2	20	yok	46,9	34	var
19	IT	69	55	5	5	yok	kesin	var	yok	4	4	4	4	4	3	4	3	2	4	36	3	3	4	4	20	yok	82		yok
20	SÖ	52	48	4	3	var	kesin	var	var	4	4	3	3	1	2	4	3	2	4	30	3	3	3	4	10	var	92,5	77	yok
21	OD	28	30	5	5	yok	yok	var	yok	4	3	3	0	0	0	0	0	0	3	13	3	3	4	4	20	yok	98,7	61	yok
22	ML	17	20	5	4	yok	kesin	var	yok	4	4	4	0	0	0	0	0	0	4	16	3	3	4	4	20	yok	89	70	yok
23	TE	45	54	4	4	var	kesin	var	var	0	1	1	1	1	1	1	2	0	2	10	0	1	1	1	3	var		10	var
24	NÖ	60	54	5	5	yok	kesin	var	yok	4	3	4	4	4	4	4	3	3	3	36	3	2	4	2	20	var	44,5	23	var
25	GB	63	63	5	5	var	kesin	var	var	2	4	3	3	1	3	3	3	2	2	26	2	2	4	2	15	var	47,4	26	var
26	RD	38	41	4	4	var	kesin	var	var	3	1	2	0	0	0	0	1	0	3	10	2	3	2	2	3	var		27	var
27	AU	50	50	4	4	var	kesin	var	var	3	3	4	0	0	0	1	2	0	3	16	3	2	4	3	19	var	67,1	74	yok

					R				R				R				R				R				R				
No	Adı Soyadı	Yaşı	Cinsiyet	Beyin MR/ occurence	PCG				ss				int cap				Mezensefalon				Pons					medulla			
					FA	ADC	TraceW	bo	FA	ADC	TraceW	bo	FA	ADC	TraceW	bo	FA	ADC	TraceW	bo	FA	ADC	TraceW	bo	FA	ADC	TraceW	bo	FA
1	MÖ	60	erkek	yok	491	692	123	246	348	744	127	266	682	717	127	261	506	733	85	177	424	855	83	195	305	815	94	213	
2	EÖ	54	erkek	yok	549	741	121	255	443	755	125	266	626	696	117	235	686	763	114	233	388	942	86	222	426	865	98	233	
3	BB	65	erkek	yok	368	732	131	273	317	791	134	295	676	771	110	237	484	805	116	259	368	842	111	257	449	1017	103	286	
4	TD	58	erkek	yok	461	686	120	237	448	829	120	276	684	747	115	243	522	678	118	233	371	801	104	231	331	731	129	267	
5	MG	60	erkek	yok	512	749	132	280	478	731	136	282	652	718	108	221	571	766	91	196	587	780	75	164	535	867	88	211	
6	GA	65	kadın	yok	468	667	112	219	544	749	115	244	764	701	119	240	762	745	104	220	587	672	93	182	422	837	119	259	
7	HA	75	erkek	yok	387	760	145	322	261	960	150	394	694	792	127	280	435	755	103	220	580	715	94	191	340	866	99	235	
8	Hİ	30	erkek	var	506	809	122	275	433	767	127	274	693	717	134	274	773	689	122	242	416	810	78	176	347	913	92	230	
9	MA	60	kadın																										
10	AE	60	kadın	yok																									
11	Bİ	60	erkek	yok	573	810	129	290	341	738	132	276	690	732	119	249	714	699	114	229	416	767	96	207	451	783	132	288	
12	NT	52	erkek	yok	369	732	107	223	517	731	119	248	722	715	124	254	707	868	103	247	508	685	65	168	372	784	86	188	
13	ÖD	35	erkek	yok	500	713	13	271	304	750	136	288	704	694	124	248	567	863	97	231	566	738	95	199	474	797	112	249	
14	ÖA	58	erkek	yok	468	791	99	219	435	790	98	217	548	733	100	209	662	783	86	189	338	848	108	255	280	833	127	292	
15	MK	42	erkek	yok																									
16	NÖ	49	kadın	yok	407	741	114	239	479	738	118	244	624	730	113	234	668	1030	92	251	449	826	103	235	446	728	122	253	
17	SE	54	erkek	var																									
18	HU	31	kadın	yok	418	744	127	267	381	760	138	296	693	738	124	261	625	726	103	213	434	757	93	198	233	1095	100	295	
19	İT	68	erkek	yok	421	818	129	291	381	876	114	275	617	876	114	275	539	704	102	208	417	800	98	218	478	845	99	231	
20	SÖ	43	erkek	yok	558	737	119	250	500	713	114	231	706	732	116	242	471	706	106	216	451	759	111	238	532	1123	91	281	
21	OD	41	erkek	yok	615	668	131	256	379	708	132	267	708	734	135	281	650	706	122	247	681	786	115	252	551	837	124	287	
22	ML	42	erkek	yok	543	700	145	293	445	723	155	303	675	711	126	257	545	723	104	215	469	797	105	233	570	961	107	279	
23	TE	67	kadın																										
24	NÖ	66	erkek																										
25	GB	42	kadın																										
26	RD	56	erkek																										
27	AU	44	erkek																										
Kontrol grubu																													
1	AA	52	kadın		564	739	128	268	333	694	122	244	752	690	133	265	751	782	108	237	348	752	114	242	461	742	127	268	
2	AB	47	kadın		354	705	116	234	354	723	125	259	843	650	115	221	710	831	104	236	470	785	99	217	364	758	99	211	
3	AS	40	kadın		530	662	133	258	395	746	128	269	692	703	139	279	729	819	131	296	517	776	89	193	561	680	118	233	
4	EÜ	51	kadın		549	703	118	238	324	688	120	239	714	711	130	265	662	749	114	241	361	755	113	241	413	902	128	313	
5	GÖ	53	kadın		587	760	125	267	462	754	141	300	689	756	142	302	822	731	129	268	526	724	108	224	346	720	129	263	
6	GS	55	kadın		441	758	122	261	403	772	113	245	638	746	109	231	731	803	103	228	252	962	110	287	408	826	122	279	
7	GG	70	kadın		408	900	128	316	280	818	134	305	688	780	131	287	671	817	118	267	569	818	112	254	479	706	136	276	
8	EK	48	kadın		582	700	132	267	390	715	123	252	751	762	133	284	748	753	134	284	457	758	106	227	447	694	115	230	
9	MP	56	kadın		460	649	129	246	389	718	132	272	708	700	144	290	684	901	122	297	480	836	120	280	426	696	136	247	
10	NA	50	kadın		457	724	120	248	513	696	111	223	675	729	125	259	613	767	99	212	417	720	107	221	499	828	115	262	

				L				L				L				L				L				L			
No	Adı Soyadı	Yaşı	Cinsiyet	PCG				SS				int cap				mezenfalon				pons				medulla			
				FA	ADC	TraceW	bo	FA	ADC	TraceW	bo	FA	ADC	TraceW	bo	FA	ADC	TraceW	bo	FA	ADC	TraceW	bo	FA	ADC	TraceW	bo
1	MÖ	60	erkek	558	825	121	276	341	714	121	259	684	725	122	252	532	721	86	177	445	796	82	182	462	746	98	206
2	EÖ	54	erkek	463	740	123	258	415	727	126	261	740	691	114	228	733	789	106	233	414	979	89	237	495	950	92	238
3	BB	65	erkek	464	721	132	271	421	745	129	272	687	713	111	226	530	862	109	258	319	810	114	255	533	921	101	255
4	TD	58	erkek	400	771	121	263	431	753	121	258	689	759	111	236	687	670	118	237	483	734	105	218	286	749	126	267
5	MG	60	erkek	344	779	133	291	607	676	131	256	703	658	108	208	590	706	67	177	623	740	74	157	533	847	89	206
6	GA	65	kadın	400	694	115	231	489	756	125	266	749	735	121	251	814	686	114	226	487	725	91	188	371	942	106	272
7	HA	75	erkek	397	731	132	273	341	774	147	319	701	754	124	263	564	706	102	206	484	793	91	202	396	886	91	216
8	HI	30	erkek	465	728	127	263	467	755	182	272	643	752	117	249	725	715	114	234	570	786	75	164	359	929	92	233
9	MA	60	kadın																								
10	AE	60	kadın																								
11	BI	60	erkek	324	796	133	294	368	748	132	278	654	725	121	249	632	693	113	225	516	806	90	202	567	783	127	278
12	NT	52	erkek	648	721	93	191	548	673	110	216	690	668	106	207	623	721	91	187	516	681	78	153	276	740	78	163
13	ÖD	35	erkek	589	751	135	287	442	728	138	286	638	724	121	248	772	756	107	228	575	737	97	203	382	788	110	242
14	ÖA	58	erkek	341	808	96	215	267	822	98	223	580	699	92	185	636	803	88	197	280	1036	109	306	273	836	123	284
15	MK	42	erkek																								
16	NÖ	49	kadın	436	770	109	234	452	697	121	243	629	723	113	232	711	900	96	236	461	770	99	214	429	799	122	272
17	SE	54	erkek																								
18	HU	31	kadın	502	779	132	289	291	752	141	300	718	768	120	260	554	740	101	211	470	760	93	200	278	781	108	236
19	IT	68	erkek	475	829	133	304	318	793	114	251	615	738	112	234	582	758	99	211	308	784	92	202	464	987	86	231
20	SÖ	43	erkek	564	691	127	254	421	733	116	242	694	730	107	221	510	700	104	209	433	783	112	245	629	881	102	248
21	OD	41	erkek	526	702	132	266	398	730	129	266	680	746	122	257	709	706	116	234	610	989	113	305	449	721	128	263
22	ML	42	erkek	546	671	155	303	572	702	134	271	511	692	113	227	540	790	99	219	512	741	107	224	623	780	117	253
23	TE	67	kadın																								
24	NÖ	66	erkek																								
25	GB	42	kadın																								
26	RD	56	erkek																								
27	AU	44	erkek																								
Kontrol grubu																											
1	AA	52	kadın	600	707	131	265	299	704	122	247	723	694	130	261	795	706	111	226	455	759	108	230	394	865	117	275
2	AB	47	kadın	430	726	121	251	334	749	124	263	702	735	116	241	708	765	103	221	498	780	94	206	398	838	98	227
3	AS	40	kadın	546	664	133	258	424	745	130	274	760	735	139	290	779	773	128	277	567	763	90	194	518	766	110	235
4	EÜ	51	kadın	580	684	120	237	453	716	114	234	705	715	122	250	678	815	102	241	337	800	114	254	451	805	124	277
5	GÖ	53	kadın	545	725	127	262	453	138	287	287	634	720	126	259	742	727	120	248	508	751	104	222	467	664	128	248
6	GS	55	kadın	501	805	128	287	466	807	114	256	670	733	108	244	717	707	106	213	321	899	112	275	394	753	123	262
7	GG	70	kadın	494	752	135	287	443	830	124	284	670	817	129	192	744	782	115	252	675	798	115	254	403	814	129	292
8	EK	48	kadın	693	739	133	280	410	748	127	268	701	710	143	291	777	734	126	263	478	698	110	221	400	711	116	237
9	MP	56	kadın	590	703	121	234	323	742	129	272	689	704	126	255	810	743	127	266	522	840	121	281	498	742	133	280
10	NA	50	kadın	421	699	118	237	466	729	211	230	648	676	127	250	587	770	97	209	623	725	110	228	456	892	111	268

No	Adı Soyadı	R.LOMBAR TA amplitud	R.APB _SMİZ	L.APB _SMİZ	R.TA _SMİZ	L.TA _SMİZ	R.Eşik _APB	L.APB _Eşik	_TA _Eşik	Kortikal	R. Diyafragma latans	MEP_CDIA _R_Oc	L. Diyafragma latans	MEP CDIA L OCC	R. Diyafragma amplitud	L. Diyafragma amplitud	R. Diyafragma latans	MEP_SDIA _R_Oc	L. Diyafragma latans	MEP_SDIA _L_Oc	R. Diyafragma amplitud	L. Diyafragma amplitud	mep net
1	MÖ	0,3		11,7			80			Yok	yok		yok				6,7	var	5,7	var	0,55	0,44	patolojik
2	EÖ	0,5	5,4	2,65	13,3	11,6	70	70	70	14,5	var		14,5	var	0,944	1,305		yok		yok			normal
3	BB	2,08	8,4	7,3	20,8	20,8	40	30	70	16,75	var		16,45	var	1,38	2,5		yok		yok			normal
4	TD		6	6,7			90	100		yok	yok			yok			5,5	var	5,5	var	5,2	2,58	patolojik
5	MG	2,37	12,5	16,9			100	70		17,3	var		17,3	var	0,56	0,72	5,2	var	5,2	var	1	1	patolojik
6	GA						100			yok	yok			yok				yok		yok			patolojik
7	HA	1,96	10,15	10,15	27,3	27,3				16,9	var			yok	0,33			yok		yok			patolojik
8	Hİ	5,8								yok	yok			yok				yok	6,15	var		3,14	patolojik
9	MA									yok	yok			yok				yok		yok			patolojik
10	AE	1,07	6,95	10			80	80		yok	yok			yok			6,15	var	4	var	1,75	1,75	patolojik
11	Bİ	5,39	4,9	8,3	17	14,6	70	70	70	16,3	var		17,6	var	0,42	0,42	8,1	var	8,1	var	0,58	0,58	normal
12	NT	5,55	7,45	5,7	17,9	18,55	90	60	70	9,5	var		9,5	var	2,611	2,5		yok	5,25	var		2,194	patolojik
13	ÖD	0,95	9,8	9,6	6	5	80	70	80	17,9	var		17,45	var	0,567	0,51	13,65	var	13,65	var	0,76	0,76	normal
14	ÖA	1,01								yok	yok			yok			5,75	var	5,75	var	4,32	4,33	patolojik
15	MK	0,48	10,6	7,9	14,2		60	60		12,95	var		12,95	var	0,69	0,19	5,95	var	8	var	3,14	2,72	patolojik
16	NÖ		5,2	6,3			90	30		yok	yok			yok				yok		yok			patolojik
17	SE	0,95								yok	yok			yok				yok		yok			patolojik
18	HU																						
19	IT																						
20	SÖ	8,88	5,4	8,8	7		50	60	70	13,5	var		16,5	var	0,89	1,69		yok		yok			patolojik
21	OD	0,93	5,3	6,9	15,75	18,9	40	60	80	16,5	var		15,35	var	0,69	1	7,35	var	7,35	var	0,62	0,5	normal
22	ML	1,444	4,7	7,4			50	60		12,55	var		12,55	var	0,555	0,777	4,05	var	4,05	var	1,111	1,138	patolojik
23	TE																						
24	NÖ																						
25	GB																						
26	RD																						
27	AU																						

No	Adı Soyadı	Yutma ve solunum																	
		Yüzeyel								İğneli									
		A-C	0-2	A-0	İnspiryum süresi	Ekspiryum süresi	Yutmalı inspiyum	Yutmalı ekspiryum	Yutma apnesi	A-C	0-2	A-0	İnspiryum süresi	Ekspiryum süresi	Yutmalı inspiyum	Yutmalı ekspiryum	Yutma apnesi	Ekspiryumda yutma	İnspiryumda yutma
1	MÖ	1480	450	160	1320	1910	2800	2790	1512				1410	1965	1670	2553	1180	var	var
2	EÖ	1215	540	280	920	1300	1660	2340	933	1030			930	1080	1830	2010	540	var	var
3	BB	1260	943	500						1260		500	1390	1430	2770	4060	1790	var	var
4	TD	1330	530	260						1330	530	260	623	1155	1550	2020	970	var	var
5	MG	1340	700	850	1105	1186	2450	2360	1580				1103	1125	2385	2907	1376	var	yok
6	GA	1400	703	380									1880	2223	4520	4263	1820	var	var
7	HA	1150	850	280									2169	1105	3042	3176	1130	var	var
8	Hİ	990	620	140									1200	1650	2590	3130	1660	var	var
9	MA	1620	600	850	770	1330		2800	900									var	yok
10	AE	1380	280	180	1026	2320	2460	1680	1470				1780	2930	2905	4040	1398	var	var
11	Bİ	1645	1070	330	1156	1260		2490	835	1400	650	360	925	1005	2086	2170	675	var	yok
12	NT	4690	950		1875	1570		5825	3042	4085	820	5110	1230	1530			1995	var	yok
13	ÖD	1010	880	540						1010	880	540	2190	1910	2920	4200	1870	var	var
14	ÖA	1350	565	500	1407	1475		2510	1130				1230	1140		3445	940	var	yok
15	MK	1350	640	430	1330	1520	3440	2886	977,5				1480	1880	2725	2565	1306	var	var
16	NÖ	1110	530	500	1120	1790		2820	750				1213	1860	2370	2350	750	var	var
17	SE	1580	740	520	675	1610	2370	3090	1460				1110	1290	2835	2730	660	var	var
18	HU	1160	610	310									1050	1040	1950	1820	662	var	var
19	IT	1120	585	210									1210	1590	2070	2183		var	var
20	SÖ	1700	680	1020	1350	1640	3240	4000	1370				1230	1540	2525	3330	950	var	var
21	OD	1005	840	390	1560	1700	1820	3510	860	1090		320	1610	2080	2310	4090	770	var	var
22	ML	1150	530	410	1130	1415	3150	2630	790	960	870	320	1906	1896	2020	2560	960	var	var
23	TE	710	700	330	1770	1870				1122	715	375	1020	2033		2685	530	var	yok
24	NÖ	1090	640	110	1420	1640	4230	4150	1070	1100	650	110	870	1530	4900	4140	1000	var	var
25	GB	1130	790	210	1280	1530	5890	3965	970									var	var
26	RD	1230	800	420	1830	1670		3060	2386									var	yok
27	AU	840	540	220	1070	1620	1930	2290	980									var	var