

MESLEKİ HASTALIKLAR İÇİNDE MOTOR NÖRON HASTALIKLARININ YERİ

Kadir Onur Şimşek¹, Sevgi Canbaz²

¹Fatih İlçe Sağlık Müdürlüğü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Motor nöron hastalıkları (MNH) ilerleyici, geri dönüşsüz, ölümcül nörodejeneratif bir grup hastalıktır. Erişkin MNH'nin en sık görüleni amiyotrofik lateral skleroz (ALS)'dur. Hem üst motor nöron (ÜMN) hem alt motor nöron (AMN) klinik bulgularıyla seyreden bir hastalık olan ALS'nin %90'ı sporadik %5-10'u aileseldir. Hastalığın ortaya çıkışında yaş, cinsiyet, ırk ve etnik köken, çevresel maruziyet ve mesleki maruziyetin etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Hastalar tanı konulduktan itibaren 2-5 yıl arasında yaşamlarını yitirmektedirler. Gelişiminde mesleki etkilenimin önemli bir yer tuttuğu ALS'nin; yapılan çalışmalarda kafa travması, fiziksel aktivite, elektromanyetik alan ve elektrik çarpması, askerlik hizmeti, nörotoksik kimyasallar

ile ilişkisi gösterilmekle birlikte, bu etkenlerin pek çoğuyla ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır. Askeri personel, ağır egzersiz gerektiren mesleklerde çalışanlar, çiftçilik, ormancılık, golf sahası ve bahçe bakımı gibi pestisit maruziyet riski yüksek işlerle uğraşanlar, petrol çıkarma, cenaze işleri, hastaneler, laboratuvar, okul, inşaat, ulaşım, güzellik salonları gibi formaldehit maruziyet riski yüksek işlerle uğraşanlar, kâğıt-karton üretiminde çalışanlar ALS açısından mesleki risk altındadır.

Hastalığın temel nedeni bilinmemekle birlikte mesleki maruziyetler de dahil olmak üzere potansiyel risk faktörlerine ilişkin araştırmalar devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Motor nöron hastalıkları, amiyotrofik lateral skleroz, meslek hastalıkları.

C	İLETİŞİM İÇİN: Sevgi Canbaz İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Esnaf Hastanesi 3. Kat Halk Sağlığı AD Tahtakale, Süleymaniye Takvimhane Cad. No:19, 34116 Fatih, İstanbul sevgi.canbaz@gmail.com
ORCID	KOŞ https://orcid.org/0000-0002-2973-3780
ORCID	SC https://orcid.org/0000-0001-7960-4576
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 20 / 03 / 2024 • KABUL TARİHİ: 25 / 04 / 2024

THE PLACE OF MOTOR NEURON DISEASES IN OCCUPATIONAL DISEASES

ABSTRACT

Motor neuron diseases (MND) are a group of progressive, irreversible, fatal neurodegenerative diseases. The most common form of adult MND is amyotrophic lateral sclerosis (ALS). ALS is a disease characterised by both upper motor neuron (UMN) and lower motor neuron (LMN) clinical findings. 90% of ALS is sporadic and 5-10% is familial. Studies suggest that age, gender, race and ethnicity, environmental and occupational exposure are effective in the onset of the disease. Patients die between 2-5 years after diagnosis. Occupational exposure plays an important role in the development of ALS, and although studies have shown an association with head trauma, physical activity, electromagnetic

fields and electric shocks, military service and neurotoxic chemicals, there are not enough studies conducted on the effects of factors on the disease. Military personnel, working in occupations requiring heavy exercise, working in occupations with high risk of pesticide exposure such as farming, forestry, golf course and garden maintenance, working in occupations with high risk of formaldehyde exposure such as oil extraction, funeral work, hospitals, laboratories, schools, construction, transport, beauty salons, working in paper-cardboard production are at occupational risk for ALS.

Although the main cause of the disease is unknown, research on potential risk factors, including occupational exposures, is ongoing.

Keywords: Motor neurone diseases, amyotrophic lateral sclerosis, occupational diseases.

GİRİŞ

Motor nöron hastalıkları (MNH) ilerleyici, geri dönüşümsüz ve ölümcül seyreden nörodejeneratif bir grup hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da MNH ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar yayınlanmasına rağmen, hastalıklar nadir görüldüğü ve diğer ülkelerden veri elde edilemediği için insidansları, prevalansları ve küresel hastalık yükleri iyi bilinmemektedir. 2019 Küresel Hastalık Yüklü çalışmasının tahminlerine göre, dünya çapında yaklaşık 268.673 toplam vaka ve 63.700 yeni vaka bulunmaktadır. 2019 yılında MNH dünya çapında 1.034.606 DALY'ye (Disability Adjusted Life Years) ve 39.081 ölüme neden olmuştur.¹

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), erişkin MNH'nin en sık görülenidir. ALS, MNH grubunun bir parçası olarak, hem üst motor nöron (ÜMN) hem de alt motor nöron (AMN) klinik bulgularıyla seyreden; kronik, progresif, dejeneratif ve ölümcül bir hastalıktır. Spinal, bulbar veya her iki seviyeyi etkilemektedir. İlk olarak Fransız bir nörolog olan Jean-Martin Charcot tarafından 19. yüzyılda tanımlanmıştır.² ALS'nin küresel hastalık yükünü tam olarak belirlemek zor olsa da her yıl dünya genelinde binlerce yeni vaka tanımlanmaktadır. Dünya üzerinde ALS prevalansının yüz binde 3-8, insidansının ise yüz binde 0,6 ile 3,8 kişi-yıl arasında değiştiği bildirilmektedir. Ülkemizde ise prevalansı yüzbinde 7'dir.³

ALS'nin %90-95'inin sporadik olması ve çevresel etmenlerin önemli bir yer tutması nedeniyle, bu derlemede ALS ve meslek ilişkisi irdelenmiştir.

Risk Faktörleri

Hastalığın ortaya çıkmasında; yaş ve genetik faktörlerin yanında, merkezi sinir sisteminin (mss) moleküler işleyişinde sinaptik boşluğa salınan glutamatın anormal ve aşırı artışı olarak tanımlanan glutamat eksitotoksitesisi, viral enfeksiyonlar, otoimmün reaksiyonlar, kurşun, civa ve alüminyum gibi ağır metal intoksikasyonlarının rol oynadığı ileri sürülmüştür. Hastalığın %5-10'undan genetik faktörler sorumlu iken, geri kalanından nelerin sorumlu olduğu tam bilinmemektedir.⁴⁻⁶

Yaş: Hastalık her yaşta ortaya çıkabilse de semptomlar sıklıkla 55 ile 75 yaşları arasında gelişmektedir.

Cinsiyet: Erkeklerin ALS'ye yakalanma olasılığı kadınlardan biraz daha yüksektir. Sporadik ALS'de erkek/kadın oranı 1,5/1,0 iken, ailevi ALS'de bu oran eşittir.

İrk ve etnik köken: Epidemiyolojik çalışmalar ALS insidansının Avrupa ve Kuzey Amerika'da, Asya ülkelerine göre daha yüksek olduğuna ve insidansının yıllar içinde giderek arttığına dikkat çekmektedir.

Çevresel maruziyet: Bazı çalışmalar kurşun, civa, alüminyum, pestisitler ve diğer çevresel toksinlere maruz kalmanın ALS riskini artırdığını göstermektedir.

Sporadik: Olguların %90'ı sporadiktir. Sporadik ALS'li kişilerin aile üyeleri hastalık için yüksek risk altında olsa da, genel risk çok düşüktür ve çoğu ALS geliştirmeyecektir.

Genetik: Tüm ALS vakalarının yaklaşık %5-10'u aileseldir. Tüm ailesel vakaların yaklaşık %25-40'ı ve sporadik vakaların küçük bir yüzdesi, beyindeki motor nöronlarda ve sinir hücrelerinde bulunan C9ORF72 genindeki bir kusurdan kaynaklanmaktadır. C9ORF72 genindeki kusur, aynı zamanda beyin temporal ve frontal loblarındaki atrofiden kaynaklanan, frontotemporal demanstan da sorumlu bulunmuştur.⁷ Ailesel vakaların %12-20'si de bakır-çinko süperoksit dismutaz 1 enziminin üretiminde rol oynayan SOD1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır.⁸

Mesleki maruziyet: Bazı çalışmalarda pestisit, civa, kurşun, alüminyum gibi metallere, çözücüler ve formaldehite, travmaya, elektrik şoklarına, egzoz gazlarına, sodyum silikata, organik tozlara, hava kirliliği ve düşük frekanslı manyetik alanlara mesleki maruziyetin ALS riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{9,10} Bazı çalışmalarda ise bu tür ilişkiler tespit edilememiştir.¹¹ Bu etkenlere maruziyetin yüksek olduğu askerlik, tarım iş kolları, beden gücü gerektiren işler, ormancılık, balıkçılık, avcılık, inşaat işçiliği, plastik sanayi, kaynak ve lehim işleri, atletizm gibi çeşitli meslekler ALS ile ilişkili bulunmuştur.¹⁰

Klinik

İlk olarak hangi motor etkilendiyse ona ait semptomlar meydana geldiğinden, başlangıç semptomları hastadan hastaya değişmektedir. ÜMN tutulumu sonucu ekstremitelerde katılık, hiperrefleksi, emosyonel labilite görülürken; AMN tutulumu sonucu kol ve bacaklarda asimetrik güçsüzlük, kaslarda erime, kramplar, kaslarda seğirme, yorulma, konuşma ve yutma güçlüğü görülmektedir. Hastalık ilerledikçe daha fazla kasta etkilenim olmakta kaslarda ileri derecede güçsüzlük, kas kütesinde azalma, çiğneme ve yutma sorunlarında artış görülmektedir. Zaman içinde kraniyal sinir tutulumu da tabloya eklenmektedir. Hastaların %10-15'inde hastalığın son evresine kadar bir miktar dizartri ve disfaji görülse de kişiler konuşma yetilerini kaybetmemektedir. Ancak erken evrede solunum yetmezliği gelişen hastalar görülebilmektedir. ALS hastalarının %10 kadarında demans da eşlik etmektedir.¹²

Tanı

İyi alınmış hastalık öyküsü ve fizik muayene bulgularına dayanılarak tanı konulmaktadır. Ancak ALS benzeri semptomlara neden olan farklı hastalıklar nedeniyle hastaların %45'i başka tanılar almaktadır. Tanının desteklenmesinde elektronöromiyografi, bazı kan testleri, beyin ve omuriliğin magnetik rezonans görüntülemesi gibi testler yapılmaktadır. Ayrıca gerektiğinde beyin omurilik sıvı incelemesi, genetik çalışmalar ve kas biyopsisi yapılabilir.¹³

Tedavi

ALS hastalığını tamamen iyileştirecek tedavi şu an mevcut değildir. Semptomatik ve destekleyici tedavi ile hastaların yaşam kalitesinin ve yaşam süresinin artırılması hedeflenmektedir. Hastalar tanı konulduktan sonra 2-5 yıl içinde yaşamlarını yitirmektedirler.¹⁴

Amiyotrofik Lateral Skleroz ve Çalışma Yaşamı

ALS'nin gelişiminde tanımlanan çevresel faktörler arasında mesleki etkilenim önemli bir yer tutmaktadır. ALS ve mesleki ilişki ilk olarak 1967 yılında Breland ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ortaya konulmuştur.¹⁵ Bu tarihten sonra yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da çalışma yaşamındaki maruziyetlerin ALS gelişimine etkisi olduğu belirtilmiş ancak bu ilişkilerin çok azı doğrulanabilmiştir.^{16,17} Ağır egzersiz gerektiren belirli meslekler, askerlik hizmeti, tütün kullanımı, elektrik çarpması ve kafa travması gibi çevresel ve mesleki risk faktörlerinin yanı sıra; organik çözücülere, kurşun ve civa gibi ağır metallere, pestisitler ve solventler gibi toksik maddelere maruz kalmak da dahil olmak üzere birçok çevresel ve mesleki risk faktörü değerlendirilmiştir.

Kafa Travması

Kafa travmasının nörodejeneratif hastalıklara ve bilişsel bozukluğa yol açtığı bilinmektedir. Birisi kohort, dördü vaka kontrol çalışmasının alındığı bir meta-analiz çalışması sonucunda, kafa travması geçirenlerde geçirmeyenlere göre ALS gelişme riskinin 1,26 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (OR=1,26, %95 CI=1,13, 1,40, p=0,225).¹⁸ Başka bir meta-analiz çalışmasında, kafa travması ALS gelişimi için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak, kafa travması zamanı ile ALS başlangıcı zamanı arasındaki zaman farkı ayarlandıktan sonra, iki grup arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır.¹⁹ Schmidt ve ark. gaziler arasında bir kohort çalışması yürütmüş ve kayıt tarihinden önceki 15 yıl içinde kafa travması öyküsü olan hastalarda ALS gelişme riskinin daha yüksek olduğunu bulmuştur (OR=2,33, %95 CI=1,18- 4,61).²⁰ Kafa travması ile ALS arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda bulunan farklı sonuçlar değerlendirildiğinde ALS gelişiminin yaralanmanın yeri, sayısı ve ciddiyeti ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için daha büyük örneklemli, kanıt değeri yüksek çalışmalara gereksinim vardır.

Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitenin ALS için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir.²¹ Fiziksel aktivite, vücudun daha fazla reaktif oksijen radikali üretmesine neden olarak nükleotid hasarına, hücreler üzerindeki oksidatif yükün artmasına ve hücre hasara yol açmaktadır.

Bir randomizasyon çalışmasında ALS risk genlerinin egzersize yanıt olarak aktive olduğu ve buna bağlı ALS'ye yatkınlık yarattığı gösterilmiştir.²² Bir meta-analiz çalışması sonucunda da şiddetli fiziksel aktivite ALS için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (OR=1,06, %95 CI=1,04-1,09, p=0,266).¹⁸

Elektromanyetik Alan ve Elektrik Çarpması

Sinir sistemi, dış çevresel uyarılara yanıt olarak vücudun hassas sistemlerinden birisi olup çevresel elektromanyetik alanlar (EMA) ve elektrik çarpmaları için bir hedefdir.²³

Elektrik çarpması ile ALS arasındaki ilişki daha az kesindir ve bazı araştırmalar nedensel bir ilişkiyi desteklerken, bazıları desteklememektedir. Zhu ve ark.'nın yaptığı meta-analize dahil edilen çalışmaların analizi sonucunda, elektrik çarpması, elektrik yaralanmasına maruz kalmanın veya uzun süreli EMA'da yaşamının ALS için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (OR=2,72, %95 CI=1,62-4,56, p=0,251).¹⁸ Toplum temelli bir vaka kontrol çalışmasında ise elektrik çarpması ile ALS arasında bir ilişki bulunmamıştır.²⁴ Epidemiyolojik kanıtların eksikliği kesin konuşmayı engellemektedir. Bununla birlikte ALS heterojen bir hastalıktır ve bazı bireylerde elektrik çarpmasının hastalık sürecini tetiklemesi mümkün olabilmektedir.

Çeşitli çalışmalar, düşük frekanslı EMA'lara mesleki maruziyet ile nörodejeneratif hastalıkların gelişme riski arasında bir ilişki bulmuştur.²⁵ Zhu ve ark.'nın yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, uzun süreli EMA maruziyeti olan kişilerin ALS'ye yakalanma olasılığının maruz kalmayanlara göre 2,72 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.¹⁸ Koeman ve ark.'nın yaptığı bir kohort çalışmasında da benzer ilişki bulunmuştur.²⁶

Askerlik Hizmeti

ALS için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Bu konuda birçok soru cevapsız kalsa da askeri personel arasında, özellikle de İkinci Dünya Savaşı veya Körfez Savaşı'nda görev yapan bireyler arasında ALS riskinin arttığı görülmektedir. Askerlik hizmeti sırasında pestisitler, kafa travması, viral enfeksiyonlar, organik çözücüler ve formaldehit dahil olmak üzere çoklu maruziyetler meydana gelebilmektedir. Bu maruziyetlerin ALS riskinin artmasıyla bağlantılı olduğu öne sürülmektedir.²⁷ 2006 yılında ABD Gazi İşleri Bakanlığı, askerlik hizmeti ile ALS arasındaki ilişkiye dair sınırlı kanıtların olduğu sonucuna varan bir rapor hazırlamıştır.²⁸ Zhu ve ark.'nın yaptığı çalışmanın sonucunda da askerlik hizmetinin ALS için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (OR=1,34, %95 CI=1,11-1,61, p=0,18).¹⁸

Nörotoksik Kimyasallar

Pestisitler, solventler ve metaller gibi birçok nörotoksik kimyasala maruz kalınması ile ALS arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalarda araştırılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir.²⁹

Pestisitlerin ALS gibi nörodejeneratif hastalıklar açısından önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmesine rağmen etyolojiye dair biyolojik mekanizmalar net olarak bilinmemektedir. Örneğin pestisitlerin organofosfatları detoksifiye eden paraoksonaz-1'in fonksiyonlarını değiştirmesi sonucunda ALS riskinin arttığı bildirilmektedir.³⁰ Dolayısıyla çiftçilik, ormancılık, golf sahası veya bahçe bakımı gibi işlerle uğraşanlarda pestisitlere maruziyet daha sık olup, ALS riskinin daha yüksek olduğu ifade edilmektedir.^{29,31} Tüm bu bilgilere rağmen bazı epidemiyolojik çalışmalarda ALS-pestisit ilişkisi gösterilirken, bazı çalışmalarda da gösterilememiştir.^{30,32} Bu çelişki yeterli vaka sayısına ulaşamamasına bağlı olabilir. Çünkü yapılan meta-analiz çalışmalarında riskin arttığı gösterilmektedir.²⁹ Her ne kadar pestisit maruziyeti ALS için aday risk faktörü olarak tanımlanmış olsa da bu konuda iyi tasarlanmış farklı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kurşunun da aralarında olduğu bazı ağır metallerin ALS'yi tetikleyen başlıca çevresel faktörler arasında olduğu düşünülmektedir. Ancak bu ilişkinin gösterilmesi için gerekli olan biyobelirteçlerin gösterilmesi güç olduğundan ilişki net olarak tanımlanamamaktadır. Diğer yandan ALS hastalarında, kontrol gruplarına göre hem kanda hem de kemikte daha yüksek kurşun konsantrasyonları gözlemlenmiştir.³³ Fang ve ark. kandaki kurşun konsantrasyonunun iki katına çıkmasıyla, ALS riskinde 2,6 kat artış rapor etmiştir.³⁴ Kan ve kemik kurşun dağılımının dinamikleri kemik döngüsü durumuyla ilişkilidir. Kandaki kurşun düzeyinin artması ALS hastalarındaki hastalık sürecinin bir sonucu olabilir. Bu hastalarda fiziksel aktivitenin azalması kemik döngüsünü artırabilir ve kemikten kurşun salınımının artmasına neden olabilir. Diğer yandan ALS riskinin kandaki kurşunla ilişkisi, kemik döngüsünden bağımsız bir durum olduğu da ifade edilmektedir.³³

Kurşun ve ALS riski arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak ve biyolojik sıvılardaki biyobelirteçler yoluyla kurşuna maruziyeti değerlendirmek için daha fazla epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Yine birçok çalışmada mesleki civa ve selenyum gibi iyi bilinen nörotoksik maddelere maruziyetin ALS'de rol oynayabileceğini öne sürülmüştür.^{31,35}

Organik çözücüler; yakıtlar, boyalar, yağ çözücüler, ev temizleyicileri ve yapıştırıcılar dahil olmak üzere çeşitli evsel ve endüstriyel alanda sıkça kullanılan uçucu sıvı kimyasallardır. Bu lipofilik toksik maddeler potansiyel olarak kan-beyin bariyerini geçebilmektedir. Yüksek dozlarda akut maruziyetleri nörotoksik olup kronik maruziyette de ensefalopati ve bilişsel bozukluklara neden olmaktadır. Mesleki maruziyetlerin araştırıldığı birçok çalışmada solventlerin ALS gelişiminde rol oynadığından şüphelenilmiştir. Sutedja ve ark.'nın yaptığı bir meta-analizde; bazı çalışmalarda mesleki solvent maruziyeti ile ALS arasında anlamlı pozitif ilişkiler bildirildiği, bazı çalışmalarda ise pozitif ancak anlamlı olmayan ilişkiler bildirildiği ifade edilmiştir.¹¹

Bir diğer mesleki etken formaldehittir. Endüstriyel üretimde, petrol çıkarmada, cenaze işlerinde, hastanelerde, laboratuvarlarda, okullarda, inşaatta, ulaşımda, güzellik salonlarında formaldehit maruziyeti mümkündür. Spesifik olarak formaldehit ile solunma veya dermal temas yoluyla maruz kalma endişesi; tıbbi laboratuvarlar ve morglar için koruyucu maddeler, kimyasallar, sunta, ev ürünleri, yapıştırıcılar, kalıcı pres kumaşlar, kâğıt ürün kaplamaları, sunta, kontrplak, endüstriyel fungusitler, mikrop öldürücüler ve dezenfektanlarda en yüksek düzeydedir. Fransa'da bir çalışma kâğıt ve karton üretiminden dolayı oluşan mesleki maruziyetin ALS riskini artırdığını göstermiştir.³⁶ Amerika Birleşik Devletleri'nde inşaat sektöründe yapılan başka bir araştırma ise mesleki maruziyetin riski artırdığını göstermiştir.³⁷

ALS'nin kesin nedeni hala bilinmemekle birlikte, mesleki maruziyetler de dahil olmak üzere potansiyel risk faktörlerine ilişkin araştırmalar devam etmektedir. Güncel bilimsel kaynaklar net bir mesleki ilişki tanımlayamasa da iş yaşamı ALS'ye yatkınlık yaratabilecek potansiyel bir maruziyet kaynağıdır. Hastalığın karmaşıklığı ve nedenlerine ilişkin kesin bilgi eksikliği göz önüne alındığında, özellikle ALS'ye neden olabilecek muhtemel mesleki maruziyetlerden çalışanları korumak için somut önlemler almak önemlidir.

- Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO), Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (OSHA) gibi uluslararası kuruluşların çeşitli mesleki tehlikelerle ilişkili risklerin azaltılmasına yardımcı olabilecek, genel işyeri güvenliği yönergeleri ve uygulamaları bulunmaktadır. Bu yönergeler, nörolojik sağlık da dahil olmak üzere genel sağlığı dolaylı olarak etkileyebilecek kimyasal maddelere maruz kalma, ergonomik riskler ve iş yeri stres etkenleri içeren çok çeşitli tehlikeleri kapsamaktadır. Bu uygulamalardan bazıları dolaylı olarak ALS riskinin azaltılmasını da sağlayacaktır.
- İş yerinde potansiyel olarak zararlı maddelere (çevresel toksinler veya kimyasallar) maruz kalmayı en aza indirmek önemlidir. Bu kimyasalların uygun şekilde taşınmasını, depolanmasını, imha edilmesini ve ayrıca gerektiğinde kişisel koruyucu ekipmanların kullanılmasını sağlamak gereklidir.
- Tüm sağlık sorunlarının erken belirtilerini tespit etmek için düzenli tıbbi kontroller ve taramalar yapılmalıdır.
- Düzenlenecek eğitim ve farkındalık çalışmaları ile çalışanların ve işverenlerin ALS ve diğer nörolojik bozukluklar ile ilgili sağlık ve güvenlik kültürünün geliştirilmesi hedeflenmelidir.
- Nörolojik hastalık tanısı koyan her hekimin çevresel ve mesleki maruziyetleri mutlaka sorgulaması gerekmektedir.

Bu önlemler ALS'ye karşı doğrudan koruma sağlayamasa da iş yerlerinde genel sağlık ve refaha katkıda bulunabilir ve bu da dolaylı olarak nörolojik bozuklukların gelişme riskini azaltabilir. Ek olarak, ALS'nin nedenleri ve potansiyel önleyici tedbirlere ilişkin araştırmaların desteklenmesi, bu hastalıkla ilgili riskleri azaltma konusundaki bilgilerimizi geliştirmek için hayati önem taşımaktadır.

*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.



KAYNAKLAR

1. Park J, Kim JE, Song TJ. The global burden of motor neuron disease: an analysis of the 2019 global burden of disease study. *Front Neurol* 2022; 13: 1-15.
2. Handy CR, Krudy C, Boulis N, Federici T. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: a neglected aspect of disease. *Neurol Res Int* 2011; 1-8.
3. Jun KY, Park J, Oh KW, et al. Epidemiology of ALS in Korea using nationwide big data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 395-403.
4. Armstrong R. What causes neurodegenerative disease? *Folia Neuropathol* 2020; 58: 93-112.

5. Jin P, Jee-Eun K, Tae-Jin Song. The global burden of motor neuron disease: an analysis of the 2019 global burden of disease study. *Front Neurol* 2022; 13: 477-484.
6. Ingre C, Roos PM, Piehl P, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 181-193.
7. Smeyers J, Banchi EG, Latouche M. C9ORF72: What it is, what it does, and why it matters. *Cell Neurosci* 2021; 15.
8. Pansarasa O, Bordoni M, Diamanti L, et al. SOD1 in amyotrophic lateral sclerosis: "ambivalent" behavior connected to the disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 1345-1358.

9. Roberts AL, Johnson NJ, Cudkovicz ME, et al. Job-related formaldehyde exposure and ALS mortality in the USA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 786-788.
10. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis, an update of recent literature. *Curr Opin Neurol* 2019; 32: 771-776.
11. Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, et al. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 302-309.
12. Karabudak R. ALS Hastalığı. In: Karabudak R, ed.: *Türk Nöroloji Derneği* 2014.
13. Chio A. Risk factors in the early diagnosis of ALS: European epidemiological studies. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 13-18.
14. Özcan F, Kaya A, Yayla ME. Amyotrofik lateral skleroz hastalığı ve aile hekiminin rolü. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2016; 3: 431-435.
15. Breland AEJ, Currier RD. Multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis in Mississippi. *Neurol* 1967; 17: 1011-1016.
16. Fang F, Quinlan P, Ye W, et al. Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect* 2009; 17: 1387-1392.
17. Zang G, Meng E, Xin Z. Environmental and occupational solvents exposure and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2023; 44: 2803-2809.
18. Zhu Q, Zhou J, Zhang Y, et al. Risk factors associated with amyotrophic lateral sclerosis based on the observational study: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci* 2023; 17: 1-16.
19. Chen H, Richard M, Sandler DP, Umbach DM, Kamel F. Head injury and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 810-816.
20. Schmidt S, Kwee LC, Allen KD, Oddone EZ. Association of ALS with head injury, cigarette smoking and APOE genotypes. *J Neurol Sci* 2010; 291: 22-29.
21. Sutedja NA, Fischer K, Veldink JH, et al. What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: a critical and systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 295-301.
22. Julian TH, Glasgow N, Barry ADF, et al. Physical exercise is a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: Convergent evidence from Mendelian randomisation, transcriptomics and risk genotypes. *EBioMedicine* 2021; 68.
23. Abhinav K, Al-Chalabi A, Hortobagyi T, Leigh PN. Electrical injury and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 450-453.
24. Cruz DC, Nelson LM, McGuire V, Longstreth WT. Physical trauma and family history of neurodegenerative diseases in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 1999; 18: 101-110.
25. Rinaldi S, Calz L, Giardino L, et al. Radio electric asymmetric conveyer: a novel neuromodulation technology in Alzheimer's and other neurodegenerative diseases. *Front Psychiatry* 2015; 6: 22-25.
26. Koeman T, Slottje P, Schouten LJ, et al. Occupational exposure and amyotrophic lateral sclerosis in a prospective cohort. *Occup Environ Med* 2017; 74: 578-585.
27. McKay KA, Smith KA, Smertinaite L, et al. Military service and related risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2021; 143: 39-50.
28. Department of Veterans Affairs. Presumption of service connection for amyotrophic lateral sclerosis. Final rule. *Fed Regist* 2009; 74: 57072-57074.
29. Kang H, Cha ES, Choi GJ, Lee WJ. Amyotrophic lateral sclerosis and agricultural environments: a systematic review. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1610-1617.
30. Morahan J, Yu B, Trent RJ, Pamphlett R. A gene-environment study of the paraoxonase 1 gene and pesticides in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 2007; 28: 532-540.
31. Wang MD, Little J, Gomes J, Cashman NR, Krewski D. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology* 2017; 61: 101-130.
32. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Warlow CP. Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1200-1206.
33. Farace C, Fenu G, Lintas S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and lead: A systematic update. *Neurotoxicology* 2020; 81: 80-88.
34. Fang F, Kwee LC, Allen KD, et al. Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *AJE* 2010; 171: 1126-1133.
35. Vinceti M, Bonvicini F, Bergomi M, Malagoli C. Possible involvement of overexposure to environmental selenium in the etiology of amyotrophic lateral sclerosis: A short review. *Ann Ist Super Sanità* 2010; 46: 279-283.
36. Bondy SC, Campbell A. Developmental Neurotoxicology. *JNR* 2005; 81: 605-612.
37. Rana I, Rieswijk L, Steinmaus C, Zhang L. Formaldehyde and brain disorders: a meta-analysis and bioinformatics approach. *Neurotoxicity Research* 2021; 39: 924-948.