

Nöromusküler Hastalıklarda Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

Pervin Hancı, Serpil Öcal

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara*

GİRİŞ

Nöromusküler hastalıklarda solunum kas güçsüzlüğü yaygındır. Tutulan bölgeye göre sınıflama **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Akut (örneğin; Guillain-Barré sendromu), kronik ve tekrarlayıcı (örneğin; multiple skleroz, myastenia gravis) veya ilerleyici (örneğin; Amyatrofik lateral skleroz) olabilir. Hastalığın klinik seyirinden bağımsız olarak solunum kas güçsüzlüğü gelişimi ciddi bir problemdir. Altta yatan nedenin geri dönüşümlü olmasından bağımsız olarak solunum kas güçsüzlüğüne erken tanı konulması ve destek tedavisine erken başlanması hastanın semptomlarını azaltır, yaşam kalitesini ve sağkalımı arttırmaktadır (1).

İnspiratuvar ve ekspiratuvar solunum kaslarında güçsüzlük ve bulber disfonksiyon; yetersiz ventilasyon, nokturnal hipoventilasyon ve etkisiz öksürmeye sebep olur. Yetersiz ventilasyona bağlı dispne, ortopne, hızlı-yüzeyel solunum, aksesuar solunum kas kullanımı, torakoabdominal paradoksik solunum, hiperkapni veya hipoksemi gelişebilir. Nokturnal hipoventilasyon boğulma hissi, insomni, gündüz uykululuğu, başağrısı, yorgunluk ve bilişsel fonksiyonlarda azalma ile ilişkilidir. Bulbar disfonksiyon yutmada güçlük, disartri, disfaji, zayıf çiğnemeye; etkin olmayan öksürük ise aspirasyon, sekresyonları çıkartamama ve pnömoniye sebep olur (1,2).

Nöromusküler hastalıklarda akciğer parankimi normal olduğundan akciğerin elastik recoili ve hava yolu rezistansı normaldir. Musküler basıncın azalması maksimal hava akımını azaltır; ventilasyon azalır. Yetersiz ventilasyon inspiratuvar kas güçsüzlüğüne bağlıdır. Tidal volüm düştüğünde solunum sayısı artarak dakika alveoler ventilasyon korunur. Diyafram güçsüzlüğünde ekspiratuvar kaslar inspiratuvar kaslara destek olur. Aktif ekspirasyon solunum sistemini düşük volüme indirirken (fonksiyonel rezi-

Tablo 1. Tutulan bölgeye göre nöromusküler hastalık nedenleri	
Spinal Kord	
Demiyelizan Hastalıklar Disk basısı Epidural apse Hemoraji Enfarkt	Syringomyeli Tetani Transverse myelit Travma Tümör
Motor Nöron	
Amyotrofik laterak skleroz Servikal Spondiloz Kritik hastalık nöropatisi Polyomyelit Difteri Guillain-Barré Sendromu Ağır metal toksisitesi	Lenfoma Metabolik (porfiri, diabet) Mononöritis multipleks Frenik sinir hasarı Sarkoidoz Vaskülit
Nöromusküler Kavşak	
Botulizm Hiper magnesemi Lambert Eaton Sendromu Myastenia Gravis İlaçlar (nöromusküler bloker, aminoglikozit, antikolinesteraz inhibitörleri)	Organofosfat zehirlenmesi Yılan zehiri Kabuklu deniz ürünü Akrep sokması
Kas	
Asit maltaz eksikliği Metabolik (hipokalemi, hipofosfatemi) Malnütrisyon Mitokondriyal myopati Musküler distrofi	Myotonik distrofi Polimyozit/Dermatomyozit Tiroid Hastalıkları Rabdomyoliz
Kaynak 1'den alınmıştır.	

düel kapasitenin altına) diyaframın ekspiryumda daha fazla yukarı çıkması sağlanır. Böylece diyafram kas liflerinin uzunluğu arttırılır ve daha etkin inspiratuvar güç oluşturabilir. Göğüs duvarı elastik recoil enerjisi arttırılmış olur. Olabilecek en iyi tidal volümü oluşturmak üzere aksesuar kaslar ve diyafragma hareketini desteklemek üzere yerçekimi etkisi kullanılır; ortopne, torakoabdominal paradoksik hareket gelişir. Bu mekanizmalara rağmen tidal volüm belli derecenin altına düştüğünde dakika ventilasyonu korunamaz ve CO₂ retansiyonu gelişir. Yetersiz ventilasyon hipoksemiye de sebep olabilir. Inspiratuvar kas güçsüzlüğüne bağlı olarak atelettazi gelişebilir ve sağdan sola fizyolojik şanta sebep olur. Kronik atelettazi inspiratuvar sistem kompliyansını azaltarak solunum iş yükünü arttırır ve solunum kas güçsüzlüğü çoğalarak kısır döngü gelişir (1).

Hastalığın erken safhasında belirti ve bulgular sadece CO₂ üretiminin arttığı ve azalan ventilasyonun CO₂'yi normalize edemediği durumlarda (enfeksiyon, ateş vb.) veya uyku sırasında nokturnal hipoventilasyona bağlı görülebilir. Nokturnal hipoventilasyon bulbar disfonksiyon nedeniyle üst hava yolu obstrüksiyonu veya özellikle "rapid eye movement (REM)" uykusunda aksesuar solunum kas aktivitesinde azalma sonucunda gelişebilir (2).

Tanı

Nöromusküler hastalığı olan tüm hastalar solunum kas tutulumu şüphesi olduğunda objektif fizyolojik testlere tabi tutularak aspirasyon riski ve ventilatuvar destek açısından değerlendirilmelidir. Nöromusküler hastalıklarda solunum kas güçsüzlüğü derecesi periferik kas gücü ile korele değildir ve periferik kas güçsüzlüğü hafifken veya yokken ortaya çıkabilir. Bu yüzden solunum kas fonksiyonunu değerlendiren testler önemlidir (3). Solunum fonksiyon testleri tanıyı doğrular ancak birden fazla test sonucuyla tanının konfirme edilmesi gerekir. Tek bir teste bakılarak tanı konması abartılı tanıya sebep olurken testlerin kombine edilmesi tanısız doğruluğu artırır (4).

Solunum Fonksiyon Testinde İzlenen Anormallikler

- 1. Saniye zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) , zorlu vital kapasite (FVC) ve total akciğer kapasitesi azalırken (beklenenin %80'inden daha az) FEV₁/FVC oranı normal kalır (beklenin %70'inden fazla). Ekspiratuvar kas tutulumu olan hastalarda rezdüel volüm artış gösterir (5).
- Supin pozisyonda ölçülen FVC ve vital kapasite (VC) oturur pozisyondakinden %10' dan daha fazla düşüktür (5).
- Maksimal istemli ventilasyon (MVV) azalır (5).
- Maksimal inspiratuvar basınç (MİP) veya maksimal ekspiratuvar basınç (MEP) azalır. MİP diyafram ve diğer inspiratuvar kas gücünü; MEP abdominal kas ve diğer ekspiratuvar kas gücünü yansıtır (5).
- Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) eşlik eden parankimal veya vasküler patoloji yoksa normal (> %80 beklenen) kalır (5).

Bu ölçümler basit spirometri ağızlığını kapatamayacak olan bulbar disfonksiyonlu hastalarda yapılamayabilir. Bu hastalarda burun çekme inspiratuvar basınç (SNIP) ölçülebilir. Inspiratuvar kas gücünü gösteren bir diğer yöntem diyafram kalınlığının ultrasonografik ölçümüdür. Kırkiki ALS hastasında yapılan bir çalışmada inspirasyon sırasında ölçülen diyafram kalınlığı MVV, FVC, SNIP ve frenik sinir stimülasyonuna diyafram kas cevabı ile korele olduğu saptanmıştır (6).

Yetersiz öksürme gücü hastalarda aspirasyon, sekresyon retansiyonu, pnömoni ve solunum yetmezliği için yatkınlık oluşturur. Yetersiz öksürük birçok testle saptanabilir.

Zirve öksürük akımı (peak cough flow) (PCF) hastaya derin nefes aldırma sonrasında maske veya ağızlık aracılığıyla peak flow metreye hızlıca öksürtülerek yapılır. PCF 160 L/dakikanın altında olan hastalarda öksürme gücü yetersizdir. 160-270 L/dakika aralığında olan hastalar solunum yolu enfeksiyonları açısından risk altındadır (7). MEP'in 60 cmH₂O'nun altında olması hastanın öksürüğünün etkin olmadığını gösterir (8). Kullanılan yöntemden bağımsız olarak anormallik düzeyi ile solunum kas zayıflığının derecesi korelasyon gösterir.

NİV Desteğin Belirlenmesi

Nöromusküler hastalıklarında solunum yetmezliği hem akut hem de kronik olabilir. Klinik subjektif bulgular ve objektif testler birarada kullanılarak mekanik ventilasyon endikasyonu belirlenir. Kardiyorespiratuvar arrest, ciddi solunum sıkıntısı, ciddi kan gazı anormallikleri, aspirasyonla birlikte bulbar disfonksiyonunu olması veya bilinç bulanıklığının olması acil mekanik ventilasyon endikasyonudur. Birçok pulmoner fonksiyon testinin seri ölçümü özellikle solunum sıkıntısı şiddetli olduğunda yol gösterici olabilir (1).

- FVC < %50 beklenen,
- MIP > - 30 cm H₂O,
- MEP < 40 cm H₂O,
- VC < 15-20 mL/kg, %60 beklenenin altı veya 1 L'nin altına düşmesi veya önceki ölçüme göre %30-50 düşüş olması,
- SNIP < %35 beklenen.

Klinik çalışmalarda bir ölçümün diğerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır ve 20-30-40 kuralı önerilmektedir (VC < 20, MIP -30'dan daha az negatif ve MEP 40'ın altı.)Ancak bu kuralın acil entübasyon ihtiyacını azaltığına yönelik kanıt mevcut değildir (9).

NİV

Solunum kaslarına; vücuda manuel veya mekanik olarak kuvvet uygulayarak veya hava yoluna aralıklı basınç uygulayarak yardımcı olunabilir. Bazı cihazlar inspiratuvar kaslara yardımcı olurken, diğerleri ağırlıklı olarak ekspiratuvar kaslara yardım ederek öksürmeyi kolaylaştırmaktadır. 1950'li yıllarda popüler olan ve polio salgını sırasında kullanılan vücut tipi-negatif basınçlı ventilatörler (Iron lung, Portalung, Pneumowrap, Cuirass) 1960'lı yıllarda yerini endotrakeal entübasyon ve pozitif basınçlı ventilatörlere bırakmıştır.

İntermitan abdominal basınç ventilatöründe (pnömobelt) abdomene bağlanan kayışın kesesi hava ile şişirildiğinde diyaframı yukarı iterek ekspirasyonu destekler ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltır. Kesedeki havanın inmesiyle diyafram aşağı iner ve

inspirasyon gerçekleşir. Sekresyon çıkarmayı kolaylaştırmak, öksürük akımını arttırmak için doğrudan vücuda kuvvet uygulayan manuel veya mekanik ekspirasyon cihazları (Cough assistance) kullanılabilir.

NİV'de oral veya nazal yoldan havayoluna direkt basınç desteği uygulanır ve nöromusküler hastalıklarda sıklıkla kullanılır. Bu tedavi seçeneği çeşitli arayüzler, ventilatör ve ventilatör ayarı ile uygulanabilir. Guillain-Barré sendromu gibi akut nöromusküler hastalığı olan ve kısa süreli (günler) mekanik ventilatör ihtiyacı olan hastalar ve nokturnal hipoventilasyon/kronik solunum yetmezliği nedeniyle uzun süreli intermitan mekanik ventilasyon ihtiyacı duyan hastalar NİV'den fayda görmektedir. Uzun süreli sürekli mekanik ventilatör ihtiyacı duyan hastalarda yüzde dekübit gelişimi gibi potansiyel zararları nedeniyle NİV kullanılmaz. Ağır bulbar disfonksiyon, üst hava yolu obstrüksiyonu, sekresyonları çıkaramama, kötü işbirliği veya yetersiz öksürük durumlarında NİV başarısız olacaktır ve komplikasyonlara sebep olur. Klinisyen potansiyel yarar ve riskler açısından değerlendirerek NİV'e başlamalıdır (10).

Akut solunum yetmezliği ve kısa dönem mekanik ventilasyon ihtiyacı olan nöromusküler hastalığı olanlarda yapılan gözlemsel çalışmalarda NİV'in İMV ihtiyacını azalttığı, yoğun bakım yatış süresini kısalttığı ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (11-13). Nöromusküler hastalığa bağlı akut solunum yetmezliği olan 28 hastada NİV ve İMV'nin karşılaştırıldığı çalışmada NİV grubundaki hastalarda mortalite ve yoğun bakım yatış süresi daha az saptanmış. Bu çalışmada tedavi başarısızlığı NİV grubu için İMV ihtiyacı; İMV grubunda ise weaning başarısızlığı olarak tanımlanmış ve NİV grubunda tedavi başarısızlığı belirgin olarak daha az saptanmıştır (13). Nöromusküler hastalıklarda akut solunum yetmezliği için NİV uygulanan 17 hastanın alındığı prospektif kohort çalışmada hastaların %79'unda İMV ihtiyacı gelişmemiştir (14). Nokturnal hipoventilasyon veya erken dönem kronik solunum yetmezliği olan hastalarda aralıklı uzun dönem NİV kullanımında ise NİV kronik solunum yetmezliğinin ilerlemesini önleyebilir veya geciktirebilir (14,15). Bourke ve ark. nın yaptığı çalışmada ortopne (MİP beklenenin %60'ından daha az) veya semptomatik gündüz hiperkapnisi gelişen 92 ALS hastası NİV ve standart bakım grubu olarak randomize edilmiş. Bulbar fonksiyonları korunmuş hastalarda median sağkalım kazancı 205 gün saptanmıştır. Bulbar disfonksiyonu olan hastalarda ise yaşam kalitesinde artış izlenmiş ancak sağkalımda farklılık saptanmamıştır (15).

Kronik hipoventilasyona bağlı semptomlar ve kan gazı değerlerinde bozulma nokturnal NİV uygulanması ile tipik olarak düzelir. Ancak sadece gece uygulanan NİV sağkalımı etkilemezken; gündüz ve gece uygulandığında yaşam süresinde artış gözlenmiştir (17). Hastalar düzgün bir şekilde bilgilendirildiğinde trakeostomiye alternatif olarak süresiz kullanıma uyum gösterebilirler.

Ventilatör Seçimi

NİV için hem volüm hem de basınç kontrollü ventilatörler kullanılabilir. Geçmişte nazal NİV portable volüm veya basınç limitli ventilatörlerle yapılırken günümüzde çoğun-

lukla bilevel pozitif havayolu basıncı (BİPAP S, BİPAP T, BİPAP S/T) sağlayan ventilatörler kullanılmaktadır. Basıncı limitli ventilatörler volüm limitlilere göre daha ucuz, daha kolay taşınabilir ve daha konforludur. Her nefeste hava kaçağını kompanse edecek şekilde inspiratuvar akımı sağlayabilirler. Volüm limitli ventilatörlerde ise kaçağı kompanse etmek için tidal volümün artırılması gerekir. Basıncı kontrollü moda da hava kaçağı fazla olduğunda cihaz hastanın inspiratuvar ve ekspiratuvar akımını algılamayıp asenkroniye sebep olabilir. Hastanın kas yorgunluğu veya hava kaçağına bağlı olarak cihazı tetikleyememesi durumunda zorunlu solunum desteği alması için BİPAP S/T cihazları çoğunlukla tercih edilir. Back-up hızının hastanın solunum sayısında göre ayarlanması ile, inspirasyonu sonlandıran I/E oranının ayarlanması veya maksimal inspirasyon zamanının ayarlanması asenkroniyi önlemektedir (18).

Orantılı yardımcı ventilasyon (PAV) akış ayarında nefes içi ayarlama yapan ve hastanın çabası ile doğru orantılı olarak inspiratuvar basıncı oluşturan yeni bir moddur. Teorik olarak hasta solunumu ile daha iyi senkronizasyon ve konfor sağladığı düşünülse de BiPAP cihazlarına üstünlüğüne ilişkin kanıtlar, özellikle de nöromusküler hastalığı bulunan hastalarda çelişkilidir. Nöromekanik ayrışma ile hastanın inspiratuvar akımı azaldığında, PAV yeterli ventilatuvar destek sağlayamayabilir (19).

Ortalama hacim garantili basıncı desteği (AVAPS) ve akıllı hacim garantili basıncı desteği (iVAPS) gibi diğer yeni modlar da NİV sağlamak için kullanılabilir. AVAPS'ta hedef tidal volüm ve back up solunum sayısı ayarlanarak ortalama dakika ventilasyonu sağlanır. iVAPS'ta tahmini anatomik boşluk tidal volümden çıkartılarak hesaplanan miktar hedef alveoler volüm olarak ayarlanır. Ancak her ikisinde de hedef hacimlerin karşılanması için inspiratuvar basıncı ayarlayan algoritmalar bulunur. AVAPS'ın basıncı destekli ventilasyonla uyku sırasında karşılaştırıldığı randomize prospektif bir çalışmada dakika ventilasyonu AVAPS ile daha yüksek bulunmuş. Hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalarda AVAPS CO₂ kısmi basıncını standart BiPAP'a göre daha hızlı düşürebilir ancak sağkalım açısından üstünlüğü gösterilememiştir (20).

Ağız yoluyla havalandırma (Mouthpiece ventilation: MPV) diğer ventilatör modaliteleri ile beraber gündüz kullanılabilen başka bir solunum destek yöntemidir. Ağızlık kenarından hava sızdırmaması için hastanın istemli eforunu gerektirir. Hasta ek solunum desteği ihtiyacı duyduğunda ağızlık vasıtasıyla iç çektiğinde oluşan negatif basıncı solunum desteğini tetiklemektedir. Gündüz ventilasyon desteği gereken ve trakeotomiden kaçınan hastalarda gün geçtikçe daha popüler hale gelmektedir. MPV genelde hasta ağızlığına bağlı olmadığından oto-siklusunu önlemek ve etkin olmayan öksürüğü olan hastalarda hava hapsini önlemek için portable volüm kontrollü/asiste ventilatörlerle kullanılır. Tidal volüm klinisyen tarafınca belirlenir, ancak hasta daha düşük volümden solunum isteğinde inspirasyonu sırasında ağızlığı gevşeterek hava kaçağına izin verebilir. Düşük volüm ve apne alarmı kapatılmalıdır ve mümkünse PEEP veya EPAP 0 cmH₂O ayarlanmalıdır (21). Nazal ve oranasal arayüzlerle karşılaştırıldığında avantajı yüz yarısı

yapmaması ve konuşma bölünmesinin daha az olmasıdır. Ancak birçok hasta gastirik distansiyon, tükürük salgısında artış ve kusma bildirmiştir (22).

Nörol kontrollü ventilatör desteği (NAVA) hasta-ventilatör senkronizasyonunu arttırmak için geliştirilen bir moddur. İnvazive veya nazal yastıkçık, maske veya nazofarengeal tüp vasıtasıyla noninvaziv olarak kullanılabilir. NAVA hastanın diyafram elektriksel aktivitesini (EAdi) kullanarak hastanın solunumsal güdüsüne göre tetiği senkronize eder ve spontan solunumunu destekler. Geleneksel akım tetiklemeleli noninvaziv ventilatörlere göre kısıtlılıklarından bir tanesi uygulanan desteğin seviyesinin her solukta hasta eforuna orantılı olarak düzenlenememesidir. Ancak EAdi'ye orantılı olarak tepe inspiratuvar akım sağlaması avantajıdır. Elektrik akışı maksimum değerin belirli bir yüzdesinin altına düştüğünde ekspiryum başlar. Bu, hastanın zirve inspiratuvar akım, inspiratuvar basınç, inspiryum ve ekspiryum süresi ve oranını belirlemesine olanak tanır (23). Hava kaçağı çok olsa bile etkin tetiklemeleli sağlandığı tek ventilatör NAVA'dır. Çalışmalarda hasta-ventilatör uyumunu artırdığı gösterilmiştir (24,25).

NİV Ayarları

Nöromusküler hastalıklarda NİV ayarlarının seçimi genelde ampirik ve semptom bazlı yapılır. Başlangıçta göğüs ekspansiyonu, aksesuar kas kullanımı ve konfora dayalıdır. Çoğu zaman öngörülen ayarlar hastanın teropatik ihtiyacı ile tolere edebildiği değerler arasındadır. Bazı vakalarda başlangıç ayarları teropatik değerin altında kalsa da hastanın maske ve basınca tolerasyonu gelişince (desensitizasyon) arttırılır. NİV ayarları tidal volüm, dakika ventilasyonu ve PaCO₂ seviyesini iyileştirecek şekilde fizyolojik parametrelere göre seçilebilir. Solunum kas yükünün azalmasını gösteren (örneğin; transdiafragmatik basınç) sofistike ölçümler yapılabilir, ancak bu yöntemler genelde araştırma protokolleriyle sınırlıdır. NİV basınç ayarının nöromusküler hastalıklarda polisomnografi ile titrasyonu net değil ve tartışmalıdır. Uyku laboratuvar randevu süresinin uzun olması bu hastalarda tedavi gecikmesine sebep olabilir. Ayrıca, birçok uyku laboratuvarı nöromusküler hastalıklar açısından deneyimsizdir ve dikkat solunum kas yükünden çok obstruktif uyku apne yönündedir. Gündüz kullanımı için yapılan ayarlamalar gece kullanımı için uygun olmayabilir. NİV başlanmasından sonra semptomatik rahatlama sağlanamayan hastalar polisomnografi yapılması açısından değerlendirilmelidir. Gece boyunca oksimetri ile takip yararlı olabilir ancak gaz değişimi normal olsa da uykuyla ilişkili solunum bozukluğu ve kötü uyku kalitesi açısından fikir vermez (18).

Nöromusküler hastalıklarda yüksek basınçlı NİV önerilmez. OSAS veya KOAH olmadıkça hastaların yüksek PEEP ihtiyacı yoktur. Yüksek PEEP bu hastalarda ekspiratuvar kas aktivasyonu yapılabilir. Daha yüksek inspiratuvar basınca sebep olarak hasta toleransını azaltabilir, santral apne ve glottik kapanmaya sebep olabilir. Akciğer fonksiyonları normal olduğundan PEEP 4 cmH₂O ve 12-14 cmH₂O inspiratuvar basınç genellikle

yeterlidir. Etkisiz tetikleme ve santral apne ihtimaline karşı backup solunum sayısı 12-16/dakika olarak ayarlanmalıdır (26).

Duchenne Musküler Distrofisi

Duchenne Musküler Distrofisi (DMD) progresif kas gücü kaybı ile karakterize X kromozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Distrofin gen mutasyonuna bağlıdır ve 1:3000 erkek doğumda görülür. Klinik tanı hikaye, fizik muayene ve serum CK düzey yüksekliği ile akla gelir. Kan lökosit DNA mutasyon analizi ile tanı konur. Hastaların 1/3'ünde DNA analizi normaldir. Kas dokusunda immunhistokimya veya protein analizi ile distrofin eksikliği veya anormalliğinin gösterilmesiyle tanı kesinleştirilmelidir. Solunum kas tutulumu morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Bu hastalar semptomlar, fizik muayene, akciğer fonksiyon ölçümleri ile sık değerlendirilmeli ve uykuda solunum bozuklukları açısından dikkatli olunmalıdır. Hastalar efektif öksürük kaybedilip alt solunum yolu enfeksiyonu gelişene kadar solunum kas tutulumunu farketmezler. Solunum fonksiyonlarının takibi klinisyene öksürüğün ve ventilasyonun ne zaman destekleneceği hakkında fikir verir (27). Yapılan bir çalışmada DMD'li hastalarda FVC 1 L'nin altına düştüğü zaman ortalama sağkalım süresinin 3.1 yıl olduğunu ve beş yıllık sağkalımın %8 olduğunu bildirmiştir (28). Başka bir çalışmada ise FEV₁ beklenin %20'nin altına düştüğünde gündüz hiperkapnisinin geliştiği ve bu hastalarda sağkalımın iki-üç yıl olduğu saptanmıştır (29). Ventilatuvar kapasite NİV ile desteklendiğinde yaşam kalitesinin arttığı; morbidite ve mortalitenin azaldığı saptanmıştır (30).

Uykuda solunum bozukluğu ve gece hipoventilasyonu olan DMD'li hastalarda tedavide nokturnal nazal intermitan pozitif basınçlı ventilasyon başarılıdır. DMD'de nokturnal NİV uygulananlarda sağkalımın arttığı, uyku kalitesinin iyileştiği, gündüz uykululuğunun azaldığı, gündüz gaz alış-verişinin daha iyi olduğu ve pulmoner fonksiyonlarda düşüş hızının daha az olduğu saptanmıştır (31). CPAP modu DMD hastalarda OSAS eşlik ediyorsa ve nokturnal ventilasyon normale kullanılabilir. Hipoventilasyona bağlı hipokse-mide BİPAP veya volüm destekli ventilatörler kullanılmalıdır. DMD'de hipoksemi sıklıkla hipoventilasyona bağlı olduğundan ventilatuvar destek olmadan oksijen destek tedavisi verilmesinden kaçınılmalıdır. Negatif basınçlı ventilatörler asenkroni ve vokal kord ab-düksiyonu ile üst hava yolu obstrüksiyonunu arttırdığından önerilmez (27).

Zaman içinde DMD'li hastalarda hipoventilasyon ağırlaşır ve 24 saat destek ihtiyacı gelişir. Geleneksel olarak bu hastalara trakeostomi aracılığıyla invaziv mekanik ventilasyon yapılırsa da kontraendikasyonu olmayan durumlarda noninvaziv metodlarla da destek sağlanabilir. Mouthpiece intermitan pozitif basınçlı ventilasyon bu hastalarda sık kullanılan bir tekniktir (27).

Gündüz NİV'i destekleyen diğer yöntemlerde kullanılabilir. Glossofaringeal solumada oral kaslar kullanılarak küçük volümde hava yutularak altı veya daha fazla yudumda

tidal volüme ulaşılabilir. Bu yöntem NİV süresini kısaltabilir ve ventilatör yetmezliğinde kullanışlı olabilir. Ancak sadece bulbar ve fasial kasları korunmuş hastalarda uygulanabilir (27).

Amyotrofik Lateral Skleroz

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) spinal kord, beyin sapı ve motor kortekste motor nöron kaybıyla seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın nedeni halen bilinmemektedir ve tedavisi yoktur. ALS'de solunum fonksiyonu yaşam kalitesi ve sağ kalımın en önemli göstergesidir. Ölüm genellikle solunum kas tutulumuna bağlıdır. Semptomatik solunum kas güçsüzlüğü diğer kas gruplarında güçsüzlükle birlikte ancak ortaya çıkış zamanı farklılık gösterebilir. Solunumsal yakınmayla başvuran hastalarda diğer fenotiplere göre prognoz daha kötüdür (32).

İnspiratuvar kas güçsüzlüğü ile birlikte hipovekilasyon baskındır ve gece REM uykusu sırasında belirginleşir. Santral ve obstruktif apneler birarada görülür; uyku bölünmesine sebep olur. Aksesuar kas kullanımı ve REM uyku periodunun baskılanması gibi fizyolojik adaptasyon mekanizmaları sıklıkla görülür. Progresyonla birlikte hipovekilasyon uyku dışına kayar ve tip 2 solunum yetmezliği ortaya çıkar. Diğer nöromusküler hastalıklarda olduğu gibi ateletazi gelişimi hipoksemiye sebep olur; bulbar ve ekspiratuvar kas tutulumu ile öksürük etkinliğinde azalır. Mukus tıkaçları oluşur ve alt solunum yolu enfeksiyonununa zemin hazırlanır. NİV uykusuyla ilişkili solunum bozukluğu ve hipovekilasyonu düzelterek uyku kalitesini artırır (33).

Vrijzen ve ark.nın çalışmasında bulbar disfonksiyonu olmayan hastalarda NİV'in nokturnal oksijenizasyonu, CO₂ seviyesini, uyku etkinliğini, yavaş dalga ve REM uykusunu, arousal frekansını iyileştirdiği saptanmıştır. Bulbar disfonksiyonu olan hastalarda ise REM uykusu sırasında oksijenizasyonda iyileşme dışında uyku yapılanmasında ve solunum indekslerinde iyileşme saptanmamıştır. Hastalarda NİV başlanmasını takiben haftalar ve aylar içinde ek oksijen desteği olmaksızın gündüz arteriyel parsiyel oksijen ve CO₂ basıncında artan düzelme izlenmiştir (34).

Hastalık progresyonu ile NİV günlük kullanım süresinde artış gerekir ve çok ileri safhada aralıksız kullanılması gerekebilir. Kleopa ve ark.nın çalışmasında, NİV kullanımı ile vital kapasite düşüş hızının azaldığı izlenmiştir (35). NİV yapılan ve yapılmayan hastaları karşılaştıran randomize kontrollü çalışmada bulbar disfonksiyonu olmayan ve NİV yapılan hastalarda yaşam kalitesinin arttığı ve sağ kalımın yedi ay uzadığı saptanmıştır (15).

NİV genelde solunum kas güçsüzlüğüne bağlı semptomlar acil olduğunda akla gelmektedir. Bazı hastalarda NİV'in uygun olduğu pencere dönemi kısa olabileceğinden solunumsal semptomların sorgulanması ve solunum fonksiyonlarının monitorizasyonu değerlidir. Gündüz hiperkapnisi gelişmesini takiben destek verilmediğinde sağ kalım 11-44 gündür (36,37). Gözlemsel bir çalışmada erken NİV başlanması (başlangıç VC \geq %65)

geç başlananlara göre daha yavaş progresyon hızı ve daha uzun sağkalımla ilişkili bulunmuştur (38). Bu çalışmada kriter olarak vital kapasite alınsa da erken NİV tanımı semptom olmadan fizyolojik bozukluklara bakılarak NİV başlanmasıdır. Semptom başlangıcı öncesi NİV başlamak hasta uyumunu azaltabilir. ALS hastalarında erken NİV'in sağkalım ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran randomize kontrollü bir çalışma hastaların toleransının daha kötü olması nedeniyle erken sonlandırılmıştır (39). NİV başlama zamanı için kanıta dayalı kriterler olmadığından optimal zamanlama halen net değildir ve bulbar fonksiyonlara dayalı olabilir. Bu hastalarda solunum fonksiyonlarını ve semptomları her üç ayda bir değerlendiren yapılandırılmış bakım artmış NİV kullanımını ve daha iyi sağkalımla ilişkilidir (40).

Myastenik Kriz

Myastenia Gravis (MG), nöromusküler kavşakta yetmezlikle karakterize otoimmün hastalıktır. Antikorlar kas membranındaki post-sinaptik asetil kolin reseptörünü bloke eder. Myastenia gravisli hastalarda kas güçsüzlüğü yorgunlukla beraber dalgalanma göstermektedir. Dinlenme ile güçsüzlük azalır. Miyastenik kriz (MK), hastalarının yaklaşık %15'inde karşılaşılan, solunum yetmezliği ile seyreden ve mekanik ventilasyon gerektiren hayati bir durumdur. Ancak solunum kaslarını tutmaksızın uyuk ve bulbar kaslarda hızlı ve belirgin gelişen kas güçsüzlüğü de myastenik kriz olarak tanımlanmıştır. Potansiyel olarak hayat tehdit edici olsa da yoğun bakımdaki daha iyi ve agresif bakım ve immünoterapinin yaygın kullanımı ile mortalite hızı belirgin olarak azalmıştır (41). MG başlangıcından itibaren MK'in ortaya çıkma süresi 8-12 ay olarak değişir. Ancak hastaların beşte birinde MG'in başvuru şekli olabilir. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görünür. Krizler bimodal dağılım gösterir; 55 yaş altında kadın erkek oranı 4/1'ken; 55 yaş üstünde kadın ve erkeklerde eşit orandadır. Hamilelik MG'de şiddetlenme ve yüksek perinatal mortalite ile ilişkilidir (42).

Birçok faktör MK'i tetikleyebilir. En sık neden enfeksiyondur. Diğer tetikleyici faktörler cerrahi, menstürasyon, hamilelik, immunsupresif ajanların doz azaltımı, aşırı sıcağa maruz kalma, ağrı, fiziksel veya emosyonel stres, ilaçlardır (aminoglikozit, eritromisin, beta bloker, prokainamid, kinidin, magnezyum) (43).

MK'de solunum yetmezliği hipoksemik veya hiperkapnik olabilir. Hava yolunun korunamaması; sekresyon çıkartamama veya hipoventilasyon nedeniyledir. Interkostal, aksesuar solunum kasları veya diyafragma etkilenebildiği gibi bazı hastalarda bulbar disfonksiyon baskındır. Artan CO₂ düzeyine dakika ventilasyon cevabı zayıf olsa da santral solunum dürtüsü normal kalmaktadır. İspirasyon sırasında vokal kordların anormal addüksiyonu nedeniyle üst hava yolu disfonksiyonuna bağlı solunum yetmezliği gelişir. Kapalı hava yoluna karşı solunum yorgun solunum kaslarının iş yükünü daha da arttırır. Zayıf solunum kasları aniden yorulur ve solunumsal kollapsı görülebilir (44).

Yapılan çalışmalarda MK'li hastalarda NİV'in trakeal entübaston ihtiyacını azalttığı; yoğun bakım yatış süresini ve hastanede kalış süresini kısalttığı saptanmıştır. Entübe edilen hastalarla karşılaştırıldığında pulmoner komplikasyon (atelektazi ve pnömoni) hızını da azalttığı izlenmiş (45,46). Ancak NİV başarısının başlama zamanı ile ilişkili olduğu; parsiyel arteryel CO₂ basıncı 45 mmHg'nin üzerindeyse BiPAP başarısının azaldığı saptanmıştır (46).

MG'li hastalar solunum kaslarını da tutan ağır alevlenme ile başvurdıklarında NİV-BiPAP bir an önce başlanmalıdır. Yatak başı pulmoner fonksiyon testlerinin bu hastalarda değeri hastalığın dalgalı seyri nedeniyle tam olarak aydınlatılamamıştır. NİV başlanma kararı klinik değerlendirmeye göre klinisyenin kararı ile yapılmalıdır. NİV ile ventilasyon desteği myastenik krizin düzelleme fazında reentübasyonu önlemek açısından da faydalı olacaktır. Myastenik krizde ekstübasyon başarısızlığı riskinin yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. Ekstübasyon sonrası hastanın yorulmasını beklenmeden NİV başlanmalıdır. Ekstübasyon sonrası genellikle halen güçsüz olan hastalara ilk gece boyunca ventilatuvar yetmezliği ve REM uykusu sırasında alveoler kollapsı önlemek için NİV yapılması makul bir uygulamadır (41).

MK iyileştikten sonra çoğunlukla hastaların NİV ihtiyacının kalmaz. Farmakolojik olarak kontrol altına alınamayan jeneralize MG ve diafragma paralizisi gibi devam eden solunum fonksiyon kısıtlılığı olan hastalarda nokturnal NİV taburculuk sonrasında devam edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Shefner JM, MD, Parsons PE, Morrison RS. Respiratory muscle weakness due to neuromuscular disease: Clinical manifestations and evaluation www.uptodate.com Updated: Sep 01, 2015
2. Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respir Care* 2006;51(9):1016.
3. Burakgazi AZ, Höke A J. Respiratory muscle weakness in peripheral neuropathies. *Peripher Nerv Syst* 2010;15(4):307-13
4. Steier J, Kaul S, Seymour J, Jolley C. The value of multiple tests of respiratory muscle strength. *Thorax*. 2007;62(11):975. Epub 2007 Jun 8
5. Kreitzer SM, Saunders NA, Tyler HR. Respiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117(3):437.
6. Pinto S, Alves P, Pimentel B Ultrasound for assessment of diaphragm in ALS. *Clin Neurophysiol* 2016;127(1):892. Epub 2015 Apr 25
7. Sancho J, Servera E, Díaz J Comparison of peak cough flows measured by pneumotachograph and a portable peak flow meter. *J Phys Med Rehabil* 2004;83(8):608.
8. Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD, et al. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2001;58(6):893.
9. Bach JR. Continuous noninvasive ventilatory support for patients with respiratory muscle dysfunction www.uptodate.com Updated: Apr 27, 2017

10. Vianello A, Bevilacqua M, Arcaro G, et al. Non-invasive ventilatory approach to treatment of acute respiratory failure in neuromuscular disorders. A comparison with endotracheal intubation. *Intensive Care Med* 2000;26(4):384.
11. Servera E, Sancho J, Zafra MJ et al. Alternatives to endotracheal intubation for patients with neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84(11):851.
12. Rabinstein A, Wijdicks EF. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology* 2002;59(10):1647.
13. Ward S, Chatwin M, Heather S. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005;60(12):1019.
14. Annane D, Chevrolat JC, Chevret S. Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001941
15. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5(2):140.
16. Hannan LM, Dominelli GS, Chen YW et al. Systematic review of non-invasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure. *J Respir Med* 2014;108(2):229.
17. Bonekat HW. Noninvasive ventilation in neuromuscular disease. *Crit Care Clin* 1998;14:775-97.
18. Hess DR. Noninvasive ventilation in neuromuscular disease: equipment and application. *Respir Care* 2006;51(8):896.
19. Gay PC, Hess DR, Hill NS. Noninvasive proportional assist ventilation for acute respiratory insufficiency. Comparison with pressure support ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1606.
20. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest* 2006;130(3):815.
21. Pinto T, Chatwin M, Banfi P. Mouthpiece ventilation and complementary techniques in patients with neuromuscular disease: a brief clinical review and update. *Chron Respir Dis* 2016;14(2):1-7.
22. Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and humidification for noninvasive mechanical ventilation. *Respir Care* 2009;54:71-84.
23. Sinderby C, Navalesi P et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 1999;5:1433-6.
24. Alander M, Peltoniemi O et al. Comparison of pressure-, flow-, and NAVA-triggering in pediatric and neonatal ventilatory care. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:76-83.
25. Breatnach C, Conlon NP, Stack M. A prospective crossover comparison of neurally adjusted ventilatory assist and pressure-support ventilation in a pediatric and neonatal intensive care unit population. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:7-11.
26. Barbe F, Quera-Salva MA, et al. Longterm effects of nasal intermittent positive-pressure ventilation on pulmonary function and sleep architecture in patients with neuromuscular diseases. *Chest* 1996;110(5):1179-1183.
27. *Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy ATS Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med* Vol 170. pp 456-465, 2004.

28. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 2191–2194.
29. Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 166–170.
30. Simonds AK, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1998;53:949–952.
31. Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:411–415.
32. Bourke SC, Steer J. Practical respiratory management in amyotrophic lateral sclerosis: evidence, controversies and recent advances. *Neurodegener Dis Manag* 2016;6(2):147-60.
33. Boentert M, Brenscheidt I. Effects of non-invasive ventilation on objective sleep and nocturnal respiration inpatients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2015; 262(9): 2073-2082.
34. Vrijsen B, Buysse B, Belge C, et al. Noninvasive ventilation improves sleep in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective polysomnographic study. *J Clin Sleep Med* 2015; 11(5):559-566.
35. Kleopa KA, Sherman M, Neal B, et al. BiPAP improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sci* 1999;164(1):82-88.
36. Mustafa N, Walsh E, Bryant V, et al. The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers. *Neurology* 2006;66(8):1211-17.
37. Baxter SK, Baird WO, Thompson S, et al. The initiation of non-invasive ventilation for patients with motor neuron disease: patient and carer perceptions of obstacles and outcomes. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14(2):105-110
38. Lechtzin N, Scott Y, Busse AM, et al. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph. Lateral Scler* 2007;8(3):185-188.
39. Perez T, Salachas F. Early nasal ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: impact on survival and quality of life (the VNP-SLAstudy). *Rev Mal Respir* 2003;20(4):589-598.
40. Farrero E, Prats E, Povedano M, et al. Survival in amyotrophic lateral sclerosis with home mechanical ventilation. *Chest* 2005;127(6): 2132-38.
41. Ping-Hung Kuo and Pi-Chuan Fan. Respiratory Care for Myasthenic Crisis. Chapter from the book *A Look into Myasthenia Gravis*
42. Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:670-7.
43. Thomas CE, Mayer, SA, Gungor, Y, et al. (1997). Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* Vol.48, No.5, pp. 1253-1260, ISSN 0028-3878
44. Juel, VC. (2004). Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Seminars in Neurology* Vol.24, No. 1, pp. 75-81, ISSN 0271-8235
45. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijidicks EF, Rabinstein AA. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol* 2008; 65:54–58.
46. Rabinstein A, Wijidicks EF. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology*. 2002;59(10):1647–9.

