

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ (ALS)
OLGULARINDA GÜNDÜZ VE GECEYE AİT
SOLUNUMSAL PROBLEMLER

Uzmanlık Tezi

Dr. Maung Thura TUN

Danışman

Prof. Dr. Esen KIYAN

İSTANBUL 2019

TEŞEKKÜR

Öncelikle sabrı ve titizliği ile tezimin her aşamasında yardımcı olan danışman hocam Prof. Dr. Esen Kıyan'a; istatistiksel analizlerde yardımcı olan Doç. Dr. Züleyha Bingöl'e; asistanlık süresi boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tülin Çağatay ve diğer hocalarıma, veri tarama aşamasında yardımcı olan uyku ve solunum laboratuvarı çalışanlarına, kliniğin diğer çalışanlarına, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve zor zamanlarımda yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Maung Thura TUN

İstanbul, 2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
ÖZET	1
ABSTRACT	2
I.GİRİŞ VE AMAÇ	3
II. GENEL BİLGİLER	6
A-AMİYOTROFİK LATERAL SKLERoz (ALS)	6
B-ALS VE PROGNOStİK FAKTÖRLER	7
C-ALS VE SOLUNUMSAL PROBLEMLER.....	8
1-Solunum kas zayıflığı	8
2-Öksürememe/Balgam Atamama.....	9
3-Disfaji/Aspirasyon	9
4-Uykuda Solunum Bozuklukları (USB).....	11
5-Solunum Yetmezliği	12
D-SOLUNUMSAL DEĞERLENDİRME.....	14
1-Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları	14
2-Solunum Kas Fonksiyon Ölçümleri	14
a-Spirometri	14
b-Maksimum inspiratuar ve ekspiratuar basınçlar (MİP, MEP)	15
c-Sniff nazal inspiratuar basınç (SNİP)	15
d-Zirve öksürük akımı (PCF)	15
e-Arter kan gazı (AKG)	15
3-Uyku çalışmaları.....	15
E-SOLUNUMSAL PROBLEMLERİN TEDAVİSİ	16
1-Solunum Fizyoterapisi	16
2-Noninvaziv Ventilasyon (NIV)	16
3-Trakeostomi.....	17
III. HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	18

IV. BULGULAR.....	20
A-İLK POLİKLİNİK BAŞVURUSUNDAKİ BULGULAR.....	20
B-İZLEMDEKİ BULGULAR.....	23
C- GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR	25
D-KORELASYONLAR.....	28
V. TARTIŞMA	34
VI. KAYNAKLAR	39



KISALTMALAR

AHI: Apne-Hipopne İndeksi

AKG: Arter Kan Gazı

ALS: Amiyotrofik Lateral Skleroz

ALSFRS: ALS Fonksiyonel Değerlendirme Skalası

BİPAP (Bilevel Positive Airway Pressure): İki Fazlı Pozitif Havayolu Basıncı

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure): Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı

CO₂: Karbondioksit

EUS: Epworth Uyku Skalası

FEV₁ (Forced Expiratory Volume in 1 Second): Forse Ekspiratuvar Volüm 1. Saniye

FVC (Forced vital capacity): Forse Vital Kapasite

KBB: Kulak Burun Boğaz

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MEP: Maksimum Ekspiratuvar Basınç

MIE: Mekanik İnsüflasyon/Eksüflasyon

MİP: Maksimum İnspiratuvar Basınç

NH: Nokturnal Hipoventilasyon

NIV: Noninvaziv Ventilasyon

NMH: Nöromusküler Hastalıklar

NO: Nokturnal Oksimetre

OUA: Obstrüktif Uyku Apne

PaCO₂: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı

PaO₂: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PAS: Paradoksik Abdominal Solunum

PCF (Peak Cough Flow): Zirve Öksürük Akımı

PEG: Perkütan Endoskopik Gastrostomi

PSG: Polisomnografi

REM (Rapid Eye Movement): Hızlı Göz Hareketi

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SNİP: Sniff Nazal İnspiratuvar Basınç

SpO₂: Pulse oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu

USB: Uykuda Solunum Bozuklukları

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa no

Tablo 1. ALS'de solunumsal problemleri düşündüren semptom ve bulgular	14
Tablo 2. NIV tedavi kararı için önerilen kriterler	17
Tablo 3. Hastaların ilk poliklinik başvurularındaki özellikleri ve klinik bilgileri	20
Tablo 4. Spirometrik ölçümü olan 232 hastanın parametreleri.....	21
Tablo 5. Hastaların AKG sonuçları.....	21
Tablo 6. Hastaların MİP, MEP ve PCF ölçümleri.....	22
Tablo 7. Tüm hastalarda (n=327) diyafram disfonksiyonu	22
Tablo 8. Spirometrik ölçümü olmayanlarda (n=95) diyafram disfonksiyonu	22
Tablo 9. Uyku çalışması olan hastaların verileri.....	24
Tablo 10. Erkek ve kadın hastaların özellikleri	25
Tablo 11. Ekstremit ve bulber başlangıçlı hastaların özellikleri	25
Tablo 12. Yaş≤50 ve >50 hastaların özellikleri	26
Tablo 13. Ambulator ve nonambulator hastaların özellikleri.....	27
Tablo 14. Yaşayan ve ölen hastaların karşılaştırması	27
Tablo 15. Tüm grupta (n=327) diyafram disfonksiyon olan ve olmayan hastalar	28

ŞEKİLLER DİZİNİ**Sayfa no**

Şekil 1. ALS’de tutulan kasa göre solunumsal problemler.	9
Şekil 2. ALS’de beslenme yönetimi algoritması	10
Şekil 3. ALS’de solunum kas zayıflığı ve nokturnal hipoventilasyon/ solunum yetmezliği ilişkisi.....	11
Şekil 4. ALS’de solunumsal yönetim algoritması ⁽⁸⁾	13



ÖZET

Giriş: Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hızlı ilerleyen fatal bir nöromusküler hastalıktır. Sağkalım tanı konulduktan sonra ortalama 1-3 yıldır. Hastalar genellikle solunum kas zayıflığına sekonder solunum yetmezliği ile kaybedilmektedir. Solunum kasları hastalığın herhangi bir döneminde etkilenebilir. Solunumsal problemlerin sıklığı ve mortalite belirteçleri net değildir. Bu çalışmanın amacı ALS hastalarında gündüz ve gece gelişebilecek solunumsal problemleri değerlendirmek, bu problemleri öngörebilecek parametreleri araştırmak ve mortaliteyi etkileyen faktörleri değerlendirmektir.

Metot: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları polikliniğine ALS tanısı ile gelen hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. İlk poliklinik başvurusundaki bilgiler (yakınmalar, forse vital kapasite-FVC, maksimum inspiratuar ve ekspiratuar basınçlar, sniff nazal inspiratuar basınç, zirve öksürük akımı-PCF, arter kan gazları), uyku çalışmaları, takip bilgileri ve sağkalım kaydedildi.

Bulgular: İlk başvuruda 327 hastanın (180 E, 147 K, yaş 60.31 ± 11.56 yıl) solunum fonksiyon ölçümleri düşüktü, %14.68’inde paradoksik abdominal solunum, %14.98’inde hiperkapni, %35.17’sinde diyafram disfonksiyonu mevcuttu. Takipte %13.46’sı hiç kontrole gelmemişti. %64.71’inde obstruktif uyku apne mevcuttu. Bir yıllık sağkalım %81.3, üç yıllık sağkalım %52.2 ve 5 yıllık sağkalım %37.1 idi. Yaş ≤ 50 , ekstremitte başlangıçlarda, ambulatuar olanlarda, FVC>%50, PCF> 270 L/dk ve diyafram disfonksiyonu olmayanlarda sağkalım daha iyi idi.

Sonuç: ALS hastalarında ilk başvuruda solunumsal problemler siktir. Yaş, başlangıç tipi, ambulatuar non-ambulatuar durumu, FVC, PCF ve diyafram disfonksiyonu sağkalımı etkiliyor.

Anahtar kelimeler: Amiyotrofik Lateral Skleroz, mortalite, solunum fonksiyon testleri, solunumsal problemler, solunum yetmezliği

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a rapidly progressive fatal neuromuscular disease. Survival is approximately 1-3 years after initial diagnosis. Patients usually die due to respiratory failure secondary to respiratory muscle weakness. Respiratory muscles can be affected at any stage of the disease. The frequency of respiratory problems and predictors of mortality are not clear. The aim of this study was to evaluate respiratory problems that may develop during day and night in ALS patients, to investigate predictors of these problems and to evaluate the factors affecting mortality.

Method: The medical records of patients who were admitted to the Pulmonary Department outpatient clinic of Istanbul University, Istanbul Medical Faculty with the diagnosis of ALS were evaluated retrospectively. Informations (symptoms, forced vital capacity-FVC, maximum inspiratory and expiratory pressures, sniff nasal inspiratory pressure, peak cough flow-PCF, arterial blood gases) at the first admission to the clinic, sleep studies, follow-up informations and survival were recorded.

Results: On admission, 327 patients (180 M, 147 K, age 60.31 ± 11.56 years) had low respiratory function measurements, 14.68% had paradoxical abdominal respiration, 14.98% had hypercapnia, 35.17% had diaphragm dysfunction. During follow-up, 13.46% had never come to control. 64.71% had obstructive sleep apnea. One-year survival was 81.3%, three-year survival was 52.2% and 5-year survival was 37.1%. Survival was better in patients with age ≤ 50 , limb onset, ambulatory, FVC > 50%, PCF > 270 L/min, and without diaphragm dysfunction.

Conclusion: Respiratory problems are common in patients with ALS at first admission. Age, initial type of the disease, ambulatory/non-ambulatory status, FVC, PCF and diaphragm dysfunction affect survival.

Key words: Amyotrophic Lateral Sclerosis, mortality, respiratory failure, respiratory function tests, respiratory problems.

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) progresif seyirli fatal bir nöromusküler hastalıktır. Yaşam boyu risk erkekler için 1:350, kadınlar için 1:400 dür ve bu oran oldukça yüksektir. İnsidans 1-2/100 000, prevalans 5-8/100 000 olarak bildirilmiştir (1-4). ALS için netleştirilmiş risk faktörü ileri yaş ve aile hikayesidir. Genetik ve çevresel tetikleyicilerle gelişen ALS'de hastaların %90'ını sporadik ALS'ler, geri kalanını da ailevi ALS'ler oluşturur. Ekstremiteler başlangıçlı ALS (%70) bulber başlangıçlı ALS'ye göre (%25) daha sıktır. Hastaların çok az bir kısmında (% 3-5) ise ilk belirti solunum yetmezliği olabilir (5). Tanı üst ve alt motor nöron belirtilerinin varlığı, hastalığın ilerleyici olması, destekleyici elektromiyografi bulgularının varlığı ve alternatif bir tanının bulunmaması kriterlerine dayanır. Tanı genellikle geç konur. Klinik bulgular sıklıkla 50- 60 yaş arasında başlar ancak ailevi ALS'de hastalık başlangıç yaşı daha erkendir. Klinik prezentasyon değişiklik göstermekle birlikte tutulan kaslara bağlı olarak hareket kabiliyetinde azalma, yutma güçlüğü, konuşma bozukluğu ve solunum kas güçsüzlüğü tipiktir. Ortalama sağkalım, semptomların başlamasından itibaren 2.5-3.5 yıl ve tanıdan sonra 1.5 ile 2.5 yıl arasında değişmektedir (1, 6).

Bugün için ALS'nin bilinen kür sağlayıcı bir tedavisi yoktur. Tedavi için onaylı ilaçlar (Riluzole ve Edaravone) sadece hastalığın progresyonunu yavaşlatıyor. Bu nedenle multidisipliner yaklaşım gerektiren semptomatik ve destekleyici tedavilerle yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve sağkalımın uzatılması hedeflenmiştir (1). Semptomatik ve destekleyici tedavilere rağmen hastaların %50'si semptomların başlamasından 30 ay sonra kaybedilir, %20'si 5-10 yıl kadar yaşar. Semptomların başlangıcında ileri yaşta olmak, erken solunum kas disfonksiyonu ve bulber başlangıç kötü prognostik faktörlerdir. Ekstremiteler başlangıçlı ALS, genç yasta hastalığa yakalanmak ve semptomların başlangıcı ile tanı arasındaki sürenin uzun olması uzun sağkalım için bağımsız belirteçlerdir (7).

ALS'de solunumsal problemler tutulan kaslara göre değişir. Diyafram tutulduğunda dispne, ortopne ve nokturnal hipoventilasyon gelişir. Ekspiratuar kaslar tutulduğunda etkin öksürük gerçekleştirilemez ve akciğer enfeksiyon riski artar. Bulber kas tutulumunda aspirasyon riski ve obstruktif uyku apne riski artar. Tutulan kasa göre solunumsal problemler değişmekle birlikte ALS'de birincil ölüm nedeni solunum kas zayıflığına veya akciğer enfeksiyonlarına sekonder gelişen solunum yetmezliğidir (8). Bu nedenle Göğüs Hastalıkları uzmanları sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştiren solunumsal yaklaşımları bilmek ile

yükümlüdürler. Ancak solunumsal yakınması olan ALS hastalarının çok az bir kısmı Göğüs Hastalıkları polikliniğine yönlendirilmektedir. Bu sorun gelişmiş ülkeler için de geçerlidir (9).

ALS rehberleri herhangi bir solunum semptomu veya belirtisi (özellikle dispne ve ortopne) varsa solunumsal değerlendirme önermektedir. Ancak solunum semptomları genellikle geç dönemde farkedilir. Solunum fonksiyonları düşük olsa bile gündüz ve geceye ait solunumsal yakınmalar, özellikle dispne, belirgin değildir. Ekstremité güçsüzlüğü genellikle solunum yetmezliğinden önce başladığı için hareket kısıtlılığı yüzünden dispne maskelenir. Ciddi diyafram güçsüzlüğü olmadıkça dispne, ortopne veya paradoksik abdominal solunum saptanmaz (PAS) (8, 10)

Solunum kas zayıflığı mortalite ile ilişkili olduğu için ALS rehberleri hastaların düzenli olarak solunum fonksiyon testleri ile izlenmesini önermektedir (8). Günlük pratikte en sık kullanılan ölçüm forse vital kapasitedir (FVC). $FVC < \%50$ olması noninvaziv ventilasyon (NIV) için sık kullanılan bir kriterdir. Ancak günümüzde ventilasyon desteğini başlatmak için en uygun zamanın ne olduğu konusu net değildir. Sık kullanılmasına rağmen FVC solunum kas zayıflığının erken tanısı için yeterince güçlü bir belirteç değildir (11). Bu nedenle maksimum inspiratuar basınç (MİP), maksimum ekspiratuvar basınç (MEP), sniff nazal inspiratuar basınç (SNİP), arter kan gazı (AKG) gibi ek solunum fonksiyon ölçümleri de önerilmektedir (12). Diğer taraftan solunum fonksiyon testleri ölçümü yüz kaslarındaki zayıflık nedeni ile ağızlılığın tam kavranamaması nedeniyle yapılamayabilir veya güvenilir olmayabilir. Bulber kas disfonksiyonu zorlu ekspirasyonda istemsiz glotis kapanmasına neden olarak ölçümün güvenilirliğini azaltabilir. Bu gibi durumlarda solunum kas zayıflığını değerlendirmek zorlaşır.

Solunum kas zayıflığında ilk bozukluk gece uykuda ortaya çıkar ve tedavi edilmez ise ilerleyerek gündüze yansır. En sık görülen uykuda solunum bozukluğu (USB) nokturnal hipoventilasyon (NH) ve daha az sıklıkla obstruktif uyku apnedir (OUA). Uyku semptomları USB'yi öngörmeye yetersizdir. Gündüze ait solunum fonksiyon ölçümleri ile USB arasındaki ilişki de yeterince güçlü değildir (13). Ciddi solunum kas zayıflığı yoksa gündüz AKG genellikle normaldir. Gündüz parametreleri gece problemlerini öngöremediği için rehberler uyku çalışmasını da önermektedir (8,12). Ancak uyku çalışmalarının ne zaman ve hangi aralıklarla yapılacağı konusu net değildir.

Türkiyede kabaca 8-10 bin civarında ALS hastası olduğu tahmin edilmektedir (www.als.org.tr). Maalesef Göğüs Hastalıkları uzmanları bu hastalığın takip ve tedavisinde aktif değildirler. Hastaların çok az bir kısmı Göğüs Hastalıkları uzmanları tarafından görülmekte ve bu nedenle solunum kas güçsüzlüğüne yönelik tedavi gecikmektedir.

Ülkemizde ALS hastalarında solunumsal problemleri değerlendiren bir çalışma yoktur. Bu çalışmada ALS hastalarında gündüz ve gece gelişebilecek solunumsal problemleri saptamak, bu problemleri öngörebilecek parametreleri araştırmak ve mortaliteyi etkileyen faktörleri değerlendirmek amaçlanmıştır.



II. GENEL BİLGİLER

A-AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ (ALS)

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS), diğer adıyla motor nöron hastalığı primer motor korteks, beyinsapı ve medulla spinalisteki motor nöronların dejenerasyonu ile kendini gösteren ilerleyici ve ölümcül bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkmasında genetik nedenlerin, viral infeksiyonların, otoimmün olayların, kurşun-civa-aluminyum gibi ağır metal intoksikasyonlarının ve glutamat eksitotoksitesinin rol oynadığı ileri sürülmüştür (14).

Yaşam boyu risk, erkekler için 1:300 ve kadınlar için 1:400'dür ve bu oran oldukça yüksektir. Sporadik ALS hastaların büyük çoğunluğunu (%90) oluşturur. Sporadik ALS'de hastalık başlangıç yaşı 60-65 arasında iken ailevi ALS'de 50 yaş civarındadır. Sporadik ALS'de erkek/kadın oranı 2/1 iken, ailevi ALS'de bu oran 1/1 dir. Sporadik ALS'de etkilenen kadın sayısı yaşla artış gösterir. Ailevi ALS tüm hasta grubunun %10'unu oluşturur. Ailevi ve sporadik ALS'nin klinik tablosu belirgin farklılıklar göstermez (1).

Tanı için üç kriter sağlanmalıdır. Birincisi, klinik, elektrofizyolojik veya nöropatolojik incelemelere dayanarak alt motor nöron dejenerasyonunun gösterilmesidir. İkincisi, üst motor nöron dejenerasyonunun klinik muayeneye dayanarak kanıtlanması. Üçüncüsü, semptomların ilerleyici olması veya vücudun birçok bölgesini içermesidir. Bu kriterlerle birlikte alternatif tanıları düşündürecek kanıtların da olmaması gerekiyor (12). Semptomlar, genellikle önemli motor fonksiyonlar kaybolana kadar farkedilmez. Semptomların başlamasından ALS tanısının doğrulanmasına kadar geçen süre ortalama 10–18 aydır (1, 15). Ekstremitelerde üst ve alt motor nöron bulguları ile kendini gösteren ekstremit başlangıçlı ALS (%70) ile yutma ve konuşma bozukluğu ile kendini gösteren bulber ALS (%25) en sık görülen klinik tablolarıdır. Bulber ALS yaşlı hastalarda, özellikle de kadınlarda daha sıktır. Daha az sıklıkla (%5) ilk klinik prezentasyon torako-abdominal tutulum ve solunum tutulumu şeklinde olabilir. ALS, vakalarının yaklaşık % 14'ünde fronto-temporal demans görülürken, %ön 30'unda demanssız kognitif bozukluk vardır (16, 17). Ekstremit başlangıçlı ALS'de ilk bulgu lokal zaaf ve atrofidir. Hastalığın başlangıcında gece krampları ve lokalize fasikülasyonlar vardır. Hastalar bir miktar dizartri ve disfajileri olsa da konuşma yetilerini kaybetmezler. Bulber başlangıçlı hastalarda ilk yakınma genellikle dizartri ve nazone konuşmadır.

ALS'de ortalama sağkalım, semptomların başlamasından itibaren 2-3 yıl ve tanıdan sonra 1.5-2.5 yıl arasında değişmektedir (18). Hastaların % 20'si 5 yıldan daha fazla, küçük bir yüzdesi ise 10 yıldan daha fazla yaşayabilir (19). Bulber semptomları olan hastaların sağ

kalım süresi, ekstremitte tutulumu olanlara göre daha kısadır. Hastalık heterojen olmakla beraber hastaların çoğu hastalık başlangıcından sonraki 3-5 yıl içinde solunum yetmezliğinden kaybedilir (1, 19).

ALS'nin bugün için geçerli tedavisi yoktur. Tedavide onaylı iki ilacın etkisi oldukça kısıtlıdır (Riluzol ve Edaravone) (20, 21). Nedene yönelik tedavi seçenekleri olmadığı için hastalığın tedavi edilebilir tüm yönlerine sistematik bir yaklaşım geliştirilmesi tercih edilmiştir (8, 22). Yaşam kalitesini mümkün olduğunca iyileştirmek için tedavi edilebilir sorunları ve semptomları aramak daha önemlidir. Salya, duygusal değişkenlik, kramplar, spastisite, ağrı, depresyon, anksiyete, yorgunluluk, uykusuzluk, konstipasyon, konuşma bozukluğu, güçsüzlük, el ve ayaklarda ödem, kognitif bozukluk, disfaji, yetersiz beslenme, solunumsal sekresyonlar ve nefes darlığı gibi sorunların tedavisi semptomatiktir (8).

ALS hastasının bakımı multidisipliner bir yapılanma ile gerçekleştirilmelidir. Bu çok yönlü bakımın sadece nörolog tarafından yürütülmesi doğru değildir. Nörolog tanıyı koyup tedaviyi düzenler. Bakım ekibinde göğüs hastalıkları uzmanı, hemşire, fizyoterapist, ortopedist, diyetisyen, sosyal hizmet uzmanı, solunum terapisti, konuşma terapisti, psikolog olmalıdır. Ekte yer alanların birarada olması hastanın hizmete kolay erişimi için çok önemlidir. Maalesef ülkemizde böyle bir organizasyon ve yapılanma yoktur. Tüm ihtiyaçları karşılayacak merkezler de mevcut değildir.

ALS'de ölümlerin çoğu solunum yetmezliğinden olduğu için akciğere yönelik tedaviler diğer mevcut tedavilere göre yaşam kalitesini ve sağkalımı iyileştirmede çok daha fazla potansiyele sahiptir (12, 23). Bu nedenle göğüs hastalıkları uzmanları, ALS hastalarının değerlendirilmesinde, takibinde ve tedavisinde aktif yer almalıdırlar.

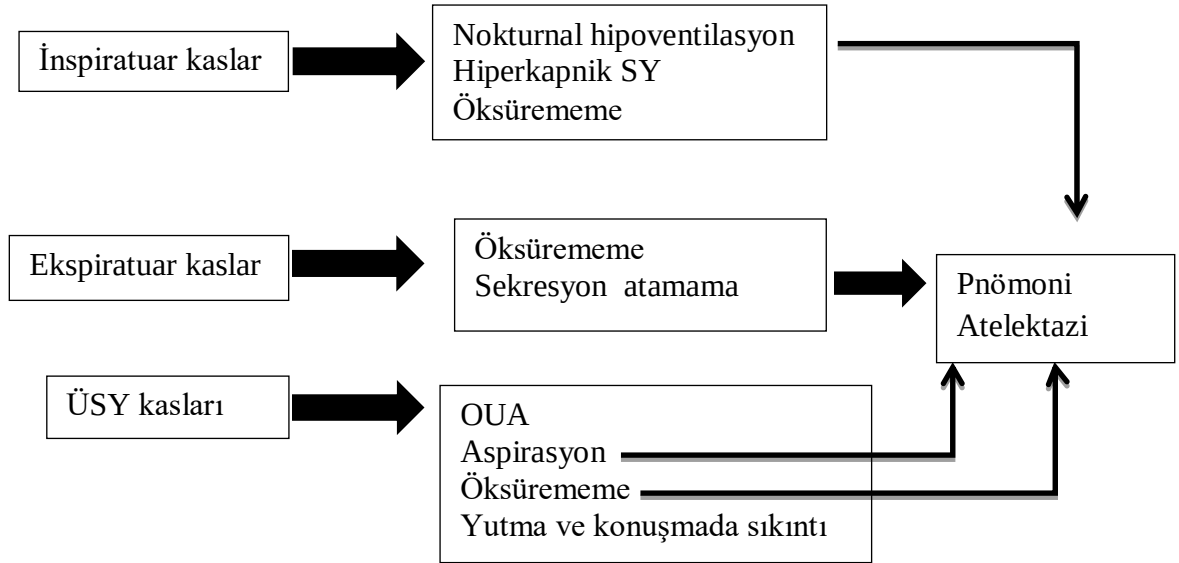
B-ALS VE PROGNOTİK FAKTÖRLER

Bulber başlangıç, tanı sırasında ileri yaş, semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin kısa olması, düşük ALS Fonksiyonel Değerlendirme Ölçeği (ALSFRS) skoru hızlı progresyon ve kötü prognoz faktörleridir (24-26). İlk başvuruda düşük FVC, hızlı progresyonu ve kısa sağkalımı öngörür (27). Tanı anında düşük VKİ (25 kg/m²), kilo kaybı ve sigara içicisi olmak da prognostik faktörler arasında bildirilmiştir (28-30). Frontotemporal demans gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarla birliktelik de hızlı progresyona neden olmaktadır (31). Cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildiren çalışmalar olsa da, bazı çalışmalarda erkek cinsiyet kötü prognoz göstergesi olarak bulunmuştur (32). Ek olarak, riluzol, perkütan endoskopik gastrostomi (PEG), NIV ve trakeostomi gibi müdahaleler uzun süreli sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (12).

C-ALS VE SOLUNUMSAL PROBLEMLER

1-Solunum kas zayıflığı

Solunum kas zayıflığı genellikle hastalık ilerledikçe ortaya çıkar. Az sayıda hastada ise hastalığın ilk başlangıcı solunum kas zayıflığı (özellikle diyafram zayıflığı) ve buna bağlı solunum yetmezliği şeklinde olabilir. Diğer nöromusküler hastalıklarda olduğu gibi ALS’de de solunumsal problemlerden inspiratuar kaslar, ekspiratuar kaslar ve üst solunum yolu kasları sorumludur (33). Solunumsal problemler tutulan kasa göre değişir (Şekil 1). İnspirasyonda aktif olan kaslar (özellikle diyafram) etkilendiğinde ilk olarak tidal volumde azalma, yüzeysel ve hızlı solunum ortaya çıkar. Kas zayıflığı ilerledikçe önce nokturnal hipoventilasyon ve daha sonra müdahale edilmez ise gündüz solunum yetmezliği ortaya çıkar. Ciddi diyafram güçsüzlüğünde semptom (istirahatte ve özellikle yatariken daha da artan dispne) ve bulgular (ortopne, paradoksik abdominal solunum) belirgindir. İnspiratuar kas güçsüzlüğü aynı zamanda öksürük gücünde de azalmaya neden olur. Anlamlı inspiratuar kas zayıflığı gelişince yardımcı solunum kasları da devreye girer. Ekspiratuar kas zayıflığı ise etkin olmayan öksürük nedeni ile üst ve alt solunum yolu sekresyonlarının atılamamasına, atelektazilere ve akciğer infeksiyonlarına neden olur. Üst solunum yolu kas zayıflığıda disfaji, aspirasyon, öksürük gücünde azalma ve obstruktif uyku apne gelişir (34). ALS’de inspiratuar, ekspiratuar ve üst solunum yolu kasları hastalığın herhangi bir evresinde etkilenebilir.



SY: Solunum yetmezliği, OUA: Obstruktif Uyku Apne, ÜSY: Üst solunum yolu

Şekil 1. ALS’de tutulan kasa göre solunumsal problemler ⁽³⁴⁾

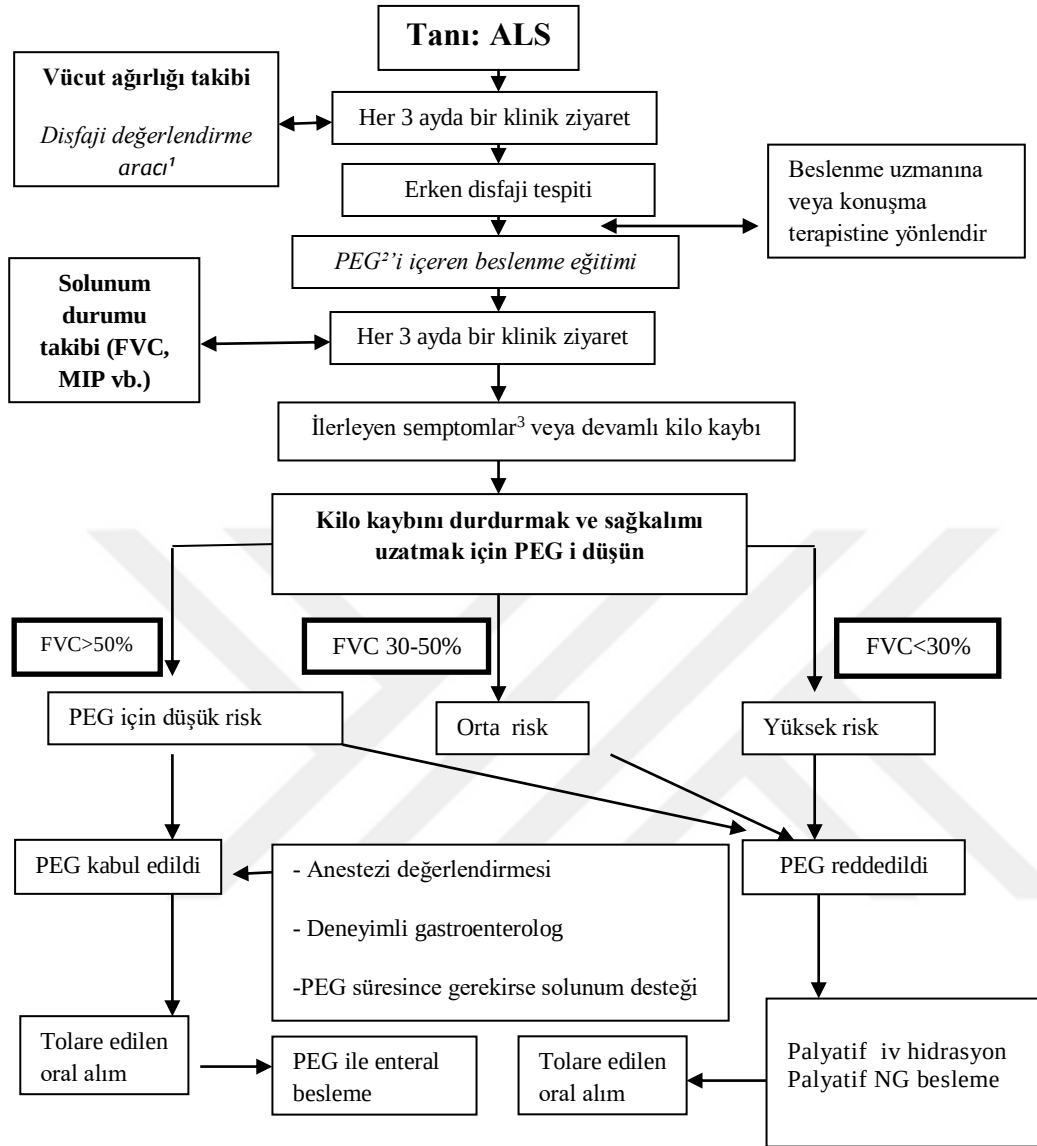
2-Öksürememe/Balgam Atamama

Etkin öksürük için inspiratuar, ekspiratuar ve orofaringeal kas gücünün iyi olması gerekir. Bu kasların herhangi birindeki zayıflık öksürük gücünde azalmaya neden olur. Öksürük gücü azalınca sekresyonlar atılamaz, atelettazi ve pnömoni riski artar. Öksürük gücü PEF-metre ile kolaylıkla değerlendirilir. Derin inspiyumu takiben hastanın PEF-metreye güçlü bir şekilde öksürmesi istenir. Üç ölçüm sonrası en iyi değer zirve öksürük akımı (PCF) olarak belirlenir. Sağlıklı kişide PCF>400 L/dakika’dır. PCF < 270 L/dakika ise manuel veya mekanik yardımcı öksürük desteği önerilir (35). PCF<160 L/dakika olduğunda sekresyonlar atılamaz, pnömoni/atelettazi riski daha da artar. MEP ölçümü de öksürük gücünü gösterir. Kabaca MEP<60 cmH₂O ise öksürük etkin değildir.

3-Disfaji/Aspirasyon

Orofaringeal kasların zayıflaması disfajiye de neden olur. Bulber disfonksiyon ilerledikçe disfaji belirginleşerek ciddi kilo kaybına, aspirasyona, aspirasyon ilişkili akciğer infeksiyonlarına ve dehidratasyona neden olur. Hasta yerken öksürük, gıçık, boğulma ve nefes darlığı olur. Malnütrisyon ALS olgularında sağkalım açısından önemli bir prognostik faktördür (36). Bu nedenle disfajiye yönelik destek tedavileri önemlidir. Disfajinin başlangıç dönemindeki yaklaşımlar gıdaları ezme, sıvılara kıvamlaştırıcı eklemek, yüksek proteinli ve yüksek kalorili takviyeler yapmak, yutmayı kolaylaştıran teknikleri öğretmek ve hastayı/bakıcıyı eğitmektir (8). Malnütrisyon ve aspirasyon riski yüksek olanlarda veya KBB muayenesinde aspirasyon saptananlarda PEG önerilmelidir. PEG zamanlaması, bulber semptomlar, yetersiz beslenme (%10 ve üzeri kilo kaybı), FVC ve hastanın genel durumunun dikkate alındığı bireysel bir yaklaşıma dayanır. PEG için sedasyon gerektiğinden işlem tercihen solunum fonksiyonları çok bozulmadan yapılmalıdır. Ciddi solunum güçsüzlüğünde NIV eşliğinde de PEG açılabilir. Amerikan Nöroloji Akademisinin ALS’de disfajiye yaklaşım algoritması Şekil 2’de belirtilmiştir (8).

Aspirasyon pnömonisi ALS’de en sık ölüm nedenlerinden biridir (37). Üst solunum yolu kas zayıflığı ne kadar ileri ise aspirasyon riski ve buna bağlı akciğer infeksiyon riski de o kadar fazladır. Bu nedenle her vizitte semptomlar, bulgular ve gerektiğinde KBB muayenesi ile risk değerlendirilmelidir. KBB muayenesinde videofloroskopi ile aspirasyon değerlendirilmelidir.



FVC: Forse vital kapasite, MİP: Maksimum inspiratuar basınç, PEG: Perkütan edoskopik gastrostomi, NG: Nazogastrik

1: ALS Fonksiyonel Değerlendirme Ölçeğindeki veya başka bir değerlendirme ölçeğindeki bulbar sorgulamalar

2: Perkütan endoskopik gastrostomi: kontrendikasyonları ekarte edin

3: Uzun yemek süresi, yemeğin yorgunluk nedeniyle bitmeden sonlandırılması, zayıf kalori alımı nedeniyle hızlı kilo kaybı, ailenin beslenme güçlüğü konusundaki endişeleri

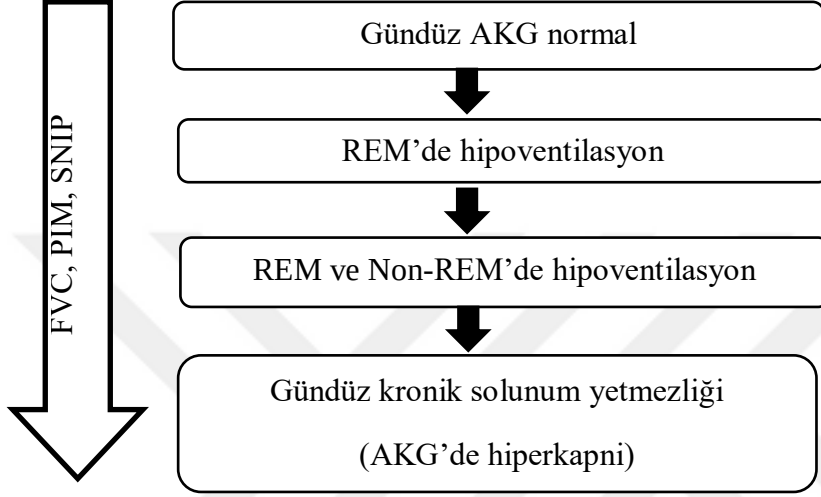
Kalın yazılar = kanıta dayalı

İtalik yazılar: konsensüsüne dayalı

Şekil 2. ALS'de beslenme yönetimi algoritması ⁽⁸⁾

4-Uykuda Solunum Bozuklukları (USB)

USB etkilenen kaslara göre değişiklik gösterir. İnspiratuar kaslar (özellikle diyafram) etkilendiğinde ilk olarak uykunun REM fazında hipoventilasyon nedeni ile hipoksemi ve/veya hiperkapni ortaya çıkar (38,39). Kas zayıflığı belirginleştikçe hipoventilasyon tüm uykuya (REM ve NON-REM) yayılır. Müdahale edilmez ise gündüze de yansır ve solunum yetmezliği olarak karşımıza çıkar (Şekil 3)



Şekil 3. ALS'de solunum kas zayıflığı ve nokturnal hipoventilasyon/ solunum yetmezliği ilişkisi

ALS hastalarında uyku semptomları sıklıkla (40). Semptomlar USB ile ilgili olabileceği gibi kas krampları, ağrı, hareket kabiliyetinde azalma, spastisite, balgam atamama, depresyon/anksiyete gibi durumlardan kaynaklanabilir. Sabah baş ağrısı NH için uyarıcıdır. Hafif şiddetteki OUA veya nokturnal hipoventilasyon, semptomların silik olması yüzünden fark edilmeyebilir.

Hastalarda uyku etkinliği, derin uyku ve REM uykusu azalır. Uykuda gelişen hiperkapni, hipoksemi, apneler ve hipopneler uyku mimarisini bozarak uyanmaya veya daha yüzeysel bir uyku evresine geçmeye neden olur. Diyafram zayıflığının neden olduğu NH, REM uykusunda azalmaya neden olur. REM uykusu azalanlarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir (41).

ALS'de en sık görülen USB nokturnal hipoventilasyondur ve diyafram güçsüzlüğü ile ilişkilidir (41). İnspiratuar kaslardan çok üst solunum yolu kasları etkilendi ise obstrüktif apneler ve hipopneler ortaya çıkar (42). Genel popülasyonda olduğu gibi, ALS'de de OUA erkek hastalarda kadınlardan daha fazladır. Santral uyku apne ise oldukça nadirdir. ALS'de uyku apnesinin prevalansı ve klinik etkisi halen tartışma konusudur (43).

USB'nin öngörülmesine yönelik çalışmalar oldukça azdır (44, 45). USB için en faydalı ölçümün SNİP olabileceği gösterilmiştir. Ancak, NIV kararı genellikle FVC ve bazen de MİP ile verildiği için SNİP rutin olarak ölçülmemektedir. Ayrıca SNİP ölçümü her klinikte yapılamamaktadır ve zaman alıcıdır.

USB ALS'nin erken döneminde saptanabileceği gibi hastalığın ileri evrelerinde bile tespit edilemeyebilir. USB genellikle belirginleşen solunum kas zaafı nedeni ile hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar. Ancak gündüz veya geceye ait solunumsal yakınmalar olmadan, akciğer fonksiyonları kötüleşmeden veya anlamlı diyafram güçsüzlüğü olmadan da ortaya çıkabilir (46, 47). Nokturnal hipoventilasyon ve OUA küçük bir hasta grubunda ALS'nin ilk bulgusu olabilir (5). Normale yakın solunum kas gücü ve uyku yakınmalarının olmayışı USB'yi dışlamaz. Bu nedenle ALS hastalarında uyku çalışmasının rutin olarak yapılması tavsiye edilir.

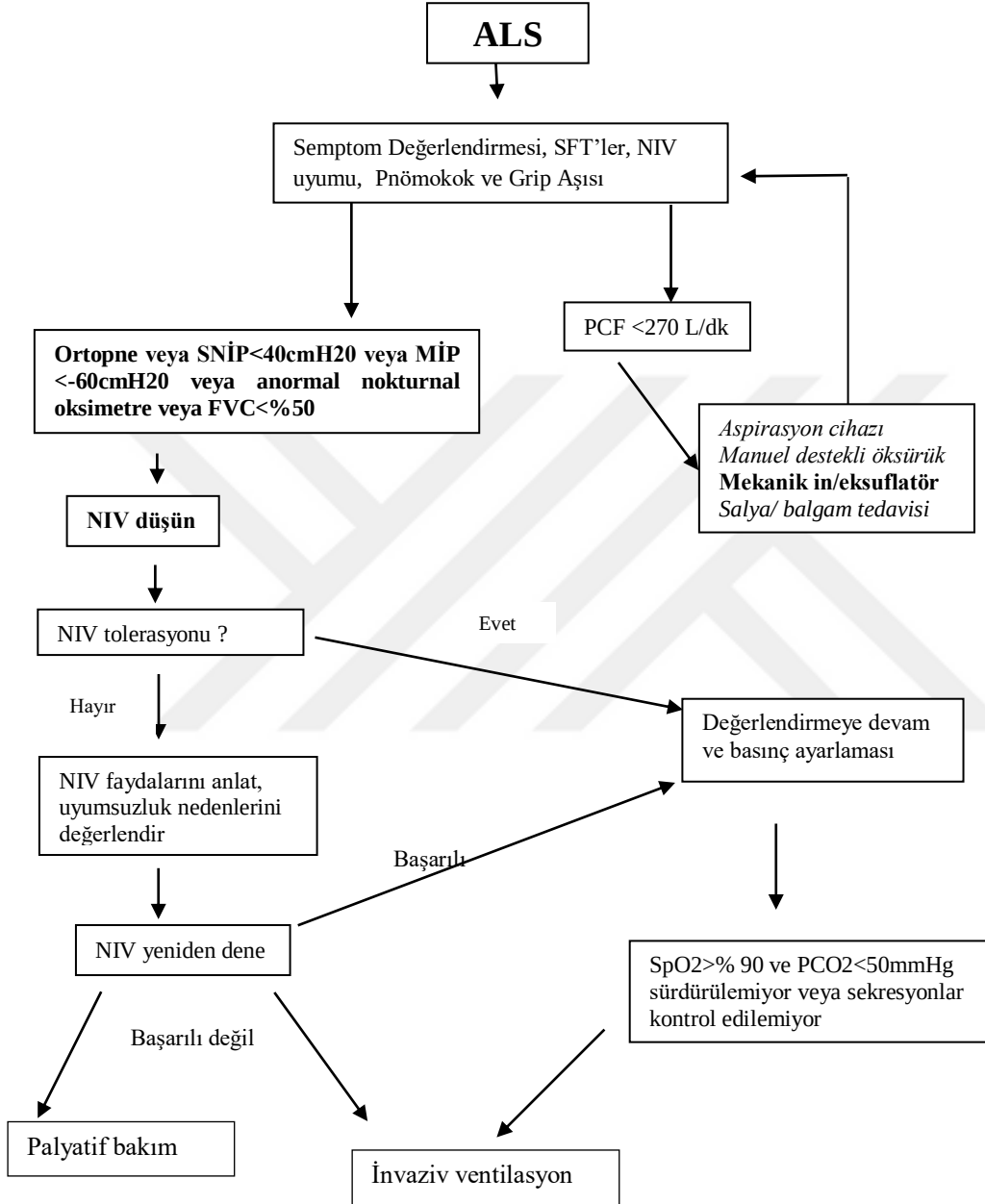
Poligrafi ve pulse oksimetre ile saturasyon takibi USB'yi tanımlamada yetersiz kalabilir. PSG, hiperkapniyi REM uykusuyla ilişkilendirmeye izin verir. Ayrıca hastalığın erken aşamalarında önemli olan objektif uyku kalitesini ve yapısını sadece PSG ortaya koymaktadır. Kapnografsız uyku çalışmalarında NH olanların %30'u gözden kaçır (48).

USB saptanan hastalarda NIV ile semptomlar ve gece ventilasyonu hızla iyileşir. Uzun vadede NIV hem sağkalımı hem de uyku kalitesini iyileştirir (49). Ventilatör bağımlılığının zamanla artmasına rağmen bu iyileşme geçerliliğini korur. Az sayıda ALS hastasında OUA ön planda olabilir ve solunum fonksiyonları da kötü değilse erken dönemde kontünü pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi yeterli olabilir. Fakat birçok hasta, özellikle diyafram güçsüzlüğü belirginleştğinde CPAP'ı tolere edemez. NH olanlarda genellikle bifazik pozitif havayolu basıncı (BİPAP) tercih edilir (42).

5-Solunum Yetmezliği

Çoğu hastada diyaframın ve yardımcı solunum kaslarının progresif zayıflığı nedeniyle hastalığın ileri evrelerinde kronik solunum yetmezliği geliştirir. Erken semptomlar arasında gündüz uykululuğu, başağrısı, konsantrasyon bozukluğu gibi hiperkapni belirtileri bulunurken, dispne ve ortopne genellikle daha geç ortaya çıkar. Ancak bazı hastalarda hastalığın erken döneminde de özellikle ciddi diyafram zayıflığı nedeni ile solunum yetmezliği saptanabilir (8, 12, 34). Akciğer infeksiyonları sırasında solunum kas zayıflığı belirgin olan hastalarda, özellikle PCF ölçümü çok düşük olanlarda akut solunum yetmezliği sıktır. Atelektazi ve pulmoner emboli de akut solunum yetmezliğine neden olabilir. Akut veya kronik solunum yetmezliğinde ana tedavi NIV'dir. Ancak herhangi bir nedenle entübe edilen ileri evre

hastalarda solunum yetmezliği tedavisi için trakeostomi açılması kaçınılmaz olur. Şekil 4’de ALS’de genel solunumsal yönetim algoritması gösterilmiştir.



SFT: Solunum fonksiyon testi, FVC: Forse vital kapasite, PCF: Zirve öksürük akımı, SNİP: Sniff nazal inspiratuar basınç, MİP: Maksimal inspiratuar basınç, NIV: Noninvaziv ventilasyon

Şekil 4. ALS’de solunumsal yönetim algoritması ⁽⁸⁾

D. SOLUNUMSAL DEĞERLENDİRME

1-Semptomlar ve Fizik Muayene Bulguları

Solunum kas zayıflığına işaret eden semptom ve bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir. Hastalar hareket kısıtlılığı, depresyon, önemsememe gibi çeşitli nedenlerle semptomlarını (özellikle dispneyi) önemsemezler veya farkedemezler. Bu nedenle her vizitte solunumsal semptomlar tek tek sorgulanmalıdır. Hastaların çoğunda hareket kısıtlılığı nedeni ile dispne geç fark edilir. Hastaların küçük bir kısmında ise ilk başvuru ciddi dispne ve açıklanamayan hiperkani ile olur (50). Bu nedenle dispne olmasa bile hastalar belli aralıklarla solunum fonksiyon testleri, AKG ve/veya uyku çalışmaları ile değerlendirilmelidirler.

Tablo 1. ALS'de solunumsal problemleri düşündüren semptom ve bulgular ⁽¹²⁾

Semptomlar	Bulgular
• Nefes darlığı (eforda veya otururken) • Sırtüstü yatamama • Öksürememe • Balgam atamama • Yutma güçlüğü • Konuşma bozukluğu • Gece sık uyanma, tatminsiz uyku • Gündüz yorgunluk • Gündüz uyuklama • Sabah baş ağrısı • Apati • İştahsızlık/zayıflama • Konsantrasyon zayıflığı ve/veya unutkanlık • Kabuslar	• Taşipne • Hızlı ve yüzeysel solunum • Yardımcı solunum kasların kullanımı • Paradoksik abdominal solunum • Göğüs kafesi hareketinde azalma • Ortopne • Zayıf burun çekme • Taşikardi • Kilo kaybı

2-Solunum Kas Fonksiyon Ölçümleri

a-Spirometri

Spirometrik ölçümde restriktif solunum bozukluğu tipik bulgudur (8). FVC, ALS'de en sık kullanılan ölçümdür ve iyi bilinen bir sağkalım belirleyicisidir. FVC’nin düşük olması (<%70), hızlı kötüleşme ve mortalite ile ilişkilidir (51). Belli aralıklarla FVC’yi ölçmek hastalığın progresyonunu değerlendirmede yardımcı olur. FVC<%50 olması hiperkapniyi öngörür. FVC yaygın olarak kullanılmasına rağmen solunum yetmezliğini erken saptamada duyarlı değildir (8). Oturur konumda ölçülen FVC normal veya normale yakınken yatar

konumda ölçülen FVC'de anlamlı düşüş olabilir ve yatar FVC NIV tedavisinin daha erken başlatmasını sağlayabilir. Oturur-yatar FVC farkının %20 ve üzeri olması anlamlı diyafram güçsüzlüğünü ve olası nokturnal hipoventilasyonu gösterir (52). Yatar FVC solunum kas zayıflığını erken saptamada ve anlamlı diyafram zayıflığını göstermede oturur FVC'ye göre üstün olmakla birlikte pratik bulunmadığı için günlük uygulamada çok fazla kullanılmaz (8).

b-Maksimum inspiratuar ve ekspiratuar basınçlar (MİP, MEP)

Hem MİP hem de MEP FVC'ye göre daha erken dönemde bozulur. Bu nedenle bu testler solunum kas gücünü göstermede FVC'ye göre daha duyarlıdır (53). Submaksimal efor veya bulber tutulum nedeni ile ölçümler güvenilir olmayabilir. Test ile koopere hastada MİP ve MEP kabaca $\geq 60 \text{ cmH}_2\text{O}$ ise inspiratuar veya ekspiratuar kas zayıflığı hafiftir. MIP ne kadar düşük ise solunum yetmezliği riski o kadar fazladır.

c-Sniff nazal inspiratuar basınç (SNİP)

Inspiratuar kas gücünü, özellikle diyaframın gücünü gösterir (53). Bulber tutulumu olanlarda MİP, MEP ve FVC manevraları kuralına uygun yapılamadığında kooperasyon gerektirmediği için SNİP daha güvenilirdir (54). SNİP $\geq 60 \text{ cmH}_2\text{O}$ ise solunum kas gücü kötü değildir.

d-Zirve öksürük akımı (PCF)

Sağlıklı erişkinde 400L/dakikadan büyüktür. Düşük rakamlar, özellikle $<270 \text{ L/dakika}$ olması sekresyonları atmada sıkıntı olduğunu gösterir. MEP ölçümü yapılamayan hastalarda PCF ekspiratuar kas gücü için kullanılabilir.

e-Arter kan gazı (AKG)

AKG hastalığın erken döneminde ve semptom yokken sınırlı bir değere sahiptir (55). İlerleyen süreçte kas zayıflığı arttıkça hiperkapni belirginleşir. Hafif-orta düzeyde bir hipoksemi de gelişebilir. Geceye ait bozuklukları saptamada sabah uyanır uyanmaz alınan AKG hiperkapniyi gösterebilir

3-Uyku çalışmaları

Her vizitte uyku ile ilgili semptomlar değerlendirilmelidir. Ancak uyku yakınmaları spesifik olarak USB'yi göstermez. Nokturnal hipoventilasyon sabah uyanır uyanmaz alınan AKG ile saptanabilir. Nabız oksimetresi nokturnal oksijen desatürasyonu için güvenilir bir

ölçümdür. Uykuda ardışık beş dakika boyunca $SpO_2 < 88\%$, minimum $SpO_2 < 85\%$ veya uykunun en az 30% 'unda $SpO_2 < 90\%$ olması NH tanısı koydurur. Ancak, hipovekilasyon hafif veya kısa süreli ise pulse oksimetre monitorizasyonu normal sonuçlar gösterebilir.

ALS'li hastaların önemli bir kısmında REM uykusu belirgin azaldığı için tek başına oksimetre kullanılması, uykudaki solunumsal problemin ciddiyeti için yetersiz kalabilir. Ayrıca oksimetre uyku kalitesi veya uyku paterni hakkında bilgi vermez. Hipokseminin belirgin olmadığı hipovekilasyon karbondioksit ölçümü ile saptanır. Bu amaçla uyku çalışmalarında poligrafi veya PSG yanında kapnografinin de olması önemlidir (56).

E-SOLUNUMSAL PROBLEMLERİN TEDAVİSİ

1-Solunum Fizyoterapisi

Solunum fizyoterapisi solunum komplikasyonlarının tedavisinde önemli rol oynar. Temel olarak koruyucu ve aktif solunum fizyoterapisi olmak üzere iki yaklaşım söz konusudur. Koruyucu solunum fizyoterapisinde mikroatalektazilerin engellenmesi hedeflenir. Manuel veya mekanik olarak hiperinflasyon teknikleri uygulanır. Bu teknikler FVC $< 70\%$ ise başlatılmalıdır. Aktif solunum fizyoterapisinin amacı solunum sekresyonlarının atılmasını sağlamaktır. Klinik semptomlar varlığında ve etkin olmayan öksürük (PCF $< 270\text{L/dk}$) varlığında uygulanmalıdır. Bu durumda manuel veya mekanik destekli öksürtme teknikleri öğretilmelidir. Manuel destekli öksürükte transdiyafragmatik basınç artırılarak mukusun dışarı çıkarılması hedeflenmektedir. Basit ve kolay öğrenilebilen bir yöntem olduğu için hasta yakınları tarafından da uygulanabilir. Mekanik Yardımlı öksürük için MIE cihazları yüz maskesi yardımıyla uygulanır (57).

2-Noninvaziv Ventilasyon (NIV)

ALS hastaları için solunum yetmezliğinin standart tedavisi NIV'dir. Birçok gözlemsel çalışmada ve randomize kontrollü çalışmada solunum semptomlarını, yaşam kalitesini ve sağkalımı iyileştirdiği, trakeostomi ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (8, 58, 59). NIV'in FVC üzerinde de olumlu etkisi vardır (58). NIV'den yararlanma konusunda en önemli faktörler ortopne ve korunmuş bulber fonksiyondur. Son yıllarda zayıf bulber fonksiyonu olanlarda da etkili olduğu gösterilmiştir (59).

Geleneksel olarak FVC $< 50\%$ solunum yetmezliğini gösteren bir parameter olarak kullanılır. NIV için en uygun zaman belirsizliğini korumakla birlikte yeni veriler hastalık seyrinde erken NIV tedavisinin (FVC $\geq 80\%$) ek yarar sağlayabileceğini göstermektedir (60).

NIV kararı için tek parameter yeterli olmadığı için son yıllarda FVC, MİP, SNİP ve uyku çalışmalarının (sıklıkla oksimetre ve kapnograf) birlikte değerlendirilerek karar verilmesi gerektiği daha çok kabul görmektedir. Tablo 2’de NIV tedavi kararı için kriterler özetlenmiştir.

Tablo 2. NIV tedavi kararı için önerilen kriterler ⁽¹²⁾

Solunum kas zayıflığı ile ilgili semptomlar/belirtiler (aşağıdakilerden en az biri)
• Nefes darlığı • Taşipne • Ortopne • Uykuda bozulma (nokturnal desatürasyon/uyanayazma nedeni ile) • Sabah baş ağrısı • İstirahatte yardımcı solunum kas kullanımı • Paradoksik abdominal solunum • Gündüz yorgunluk • Gündüz aşırı uykululuk hali (EUS> 9)
Anormal solunum fonksiyon testi (aşağıdakilerden en az biri)
• FVC <%80 • SNİP <40cmH₂O • MİP <60cmH₂O • Belirgin nokturnal desatürasyon (oksimetre ile) • Sabah PaCO₂>45mmHg

EUS: Epworth Uyku Skoru, FVC: Forse vital kapasite, SNİP: Sniff nazal inspiratuar basınç, MİP: Maksimum inspiratuar basınç

Çok merkezli randomize kontrollü 2 çalışmada diyafram pilinin NIV tedavisine eklendiğinde sağkalımın artmadığı hatta daha azaldığı ve pilin NIV tedavisini geciktirmediği gösterilmiştir (61,62). Mevcut veriler diyafram pilinin ALS’de tedavi seçeneği olmadığı yönündedir.

3-Trakeostomi

Kronik solunum yetmezliğinde NIV’in yetersiz kaldığı veya hasta tarafından tolere edilemediği durumlarda trakeostomi kaçınılmazdır. Ciddi bulber disfonksiyonu gündüz ve gece NIV gereksinimi, entübe olup invaziv mekanik ventilasyondan ayrılamama, hasta ve yakınlarının isteği de trakeostomi endikasyonları arasındadır (8,12). Trakeostomi hastaların bir kısmında elektif açılırken birçoğunda da alt solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile işlemin artılarını ve eksilerini tartışmadan akut olarak açılmaktadır (63). Bu nedenle hastanın ve bakıcılarının trakeostomi hakkındaki düşünceleri önceden öğrenilmelidir (64).

III. HASTALAR VE YÖNTEM

ALS olgularında gündüz ve gece gelişebilecek solunumsal problemleri değerlendirmek, bu problemleri öngörebilecek parametreleri araştırmak ve sağkalımı etkileyen faktörleri değerlendirmek için analitik tipte retrospektif bir çalışma planlandı ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Etik kurul dosya no: 2018/1683). İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji kliniği tarafından ALS tanısı alan ve 1 Ocak 2014-30 Haziran 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine yönlendirilen tüm ALS hastalarının kayıtları tarandı. İlk poliklinik başvuru bilgileri yeterli olan 18 yaş ve üzeri tüm hastalar çalışmaya alındı. Çalışma 1 Ocak 2019'da başlatıldı ve 30 Haziran 2019 tarihinde tamamlandı.

Dosyalardan hastaların demografik özellikleri kaydedildi. İlk poliklinik başvurularındaki solunumsal yakınmalar, tanı ile poliklinik başvurusu arasında geçen süre, hastalığın başlangıç tipi, fizik muayenede paradoksik abdominal solunumun olup olmadığı, oda havasında SpO₂, yatar SpO₂, AKG, varsa gündüze ait akciğer fonksiyon testleri (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC oranı, yatar FVC, MİP, MEP, SNİP, PCF) ve uyku çalışmaları (nokturnal oksimetre, kapnograf, poligrafi, polisomnografi ve sabah uyanır uyanmaz arter kan gazı) ve kontrollere gelip gelmediği kaydedildi. Takip edilen olgularda takip süreleri, PEG, NIV, trakeostomi bilgileri değerlendirildi. Mortalite için hastalar ölüm bildirim sisteminden (www.obs.gov.tr) tarandı ve ölenlerin ölüm tarihi belirlenerek ilk poliklinik başvurusundan ölüme kadar geçen süre kaydedildi.

Gündüz PaCO₂>45 mmHg hiperkapni, PaO₂<80mmHg hipoksemi olarak alındı. FVC <%80, PCF <400 L/dk, MİP, MEP ve SNİP<80cmH₂O patolojik değer olarak kabul edildi.

Aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması diyafram disfonksiyonu olarak kabul edildi.

- 1-PAS +
- 2- FVC≤%50
- 3-Gündüz PaCO₂>45mmHg
- 4- Oturur-yatar FVC farkı ≥%20
- 5-Yatar FVC≤%50
- 6-Oturur FVC>%50 ama yatar FVC≤%50 olması

NIV başlama kriterleri olarak hiperkapnik solunum yetmezliği, diyafram disfonksiyonu, orta-ağır OUA varlığı ve nokturnal hipoventilasyon kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 21.0 paket programı (AIMS, İstanbul, Türkiye) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki istatistiksel karşılaştırmada Student T-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizleri Spearman's testi kullanılarak yapıldı. Mortalite ve diyafragma disfonksiyonu ile ilişkili bağımsız değişkenler çoklu regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Sağkalım analizi Kaplan-Meier kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.



IV. BULGULAR

A-İLK POLİKLİNİK BAŞVURUSUNDAKİ BULGULAR

Çalışmamıza poliklinik dosyaları incelenen ve yeterli verisi olan 327 ALS hastası [180 erkek, 147 kadın, ortalama yaş 60.31 ± 11.56 yıl, ortalama VKİ ($n=263$) 27.30 ± 4.50 kg/m² (18-43)] alındı. Sigara bilgisi olan 239 hastanın %5.44'ü aktif içici, %32.22'si sigarayı bırakmış geri kalanı ise hiç içmemişti. Hastaların ALS tanısı almaları ile ilk Göğüs Hastalıkları Poliklinik başvurusu arasında geçen süre ortalama 10.94 ± 15.31 ay idi. Hastaların %26.60'ı bulber geri kalanı ise ekstremiteler başlangıçlı idi ve %42.20'si non-ambulatoriydi. Hastaların %76.5'inde ($n=250$) en az bir solunumsal yakınma (etkin öksürük, balgam atamama, gündüz dispne, sırtüstü dispne) vardı. Her hangi bir solunum yakınması olmayan %23.5 idi. En sık yakınma etkin öksürük ve balgam atamama iken yutmada sıkıntı daha azdı. Gündüz dispne şikayeti çok az (%7.34) iken sırtüstü dispne belirgin fazla idi (%40.98). İlk başvuruda hastaların %14.68'inde ciddi diyafram disfonksiyonunu ve NIV tedavi endikasyonunu gösteren paradoksik abdominal solunum vardı (Tablo 3). Hastaların %57.18 ($n=187$) medikal tedavi kullanmakta idi (7 hasta Edaravone, geri kalanı Riluzol).

Tablo 3. Hastaların ilk poliklinik başvurularındaki özellikleri ve klinik bilgileri	
Parametre	(n), (%), (ortalama $\pm$ SD)
Yaş (yıl)	60.31 ± 11.56 (24-92)
Cinsiyet (E/K)	180 (%55.05) /147 (%44.95)
Tanı sonrası süre (ay) ($n=250$)	10.94 ± 15.31
Non-ambulatoriy	138 (%42.20)
Etkin öksürük	193 (%59.02)
Balgam atamama	191 (%58.41)
Gündüz dispne	24 (%7.34)
Sırtüstü dispne	134 (%40.98)
Konuşmada sıkıntı	142 (%43.43)
Yutma problemi	75 (%22.94)
Paradoksik abdominal solunum	48 (%14.68)
Oturur SpO ₂ ($n=288$) (%)	95.51 ± 1.57 (90-99)
YatarSpO ₂ ($n=91$) (%)	93.60 ± 2.57 (88-98)

Hastaların %29.05'i spirometre ile koöpe olamadı. Spirometrik ölçüm yapamayanların %49.5'inde bulber tutulum vardı. Spirometrik ölçümü olan 232 hastada

ortalama FVC değeri düşüktü (Tablo 4). Hastaların %21.55'inde NIV başlama kriteri olan $FVC \leq \%50$ idi. Sadece 15 hastada obstruktif patern saptandı ($FEV_1/FVC \leq \%70$) ve hepsinin KOAH tanısı vardı. Eş zamanlı yatar FVC ölçümü olan 79 hastada (%34.05) yatar FVC belirgin düşük idi (58.77 ± 26.13). Yatar FVC'si olanların %40.51'inde oturur yatar FVC farkı $\geq \%15$, %29.11'inde NIV kriteri olan oturur-yatar FVC farkı $\geq \%20$ idi. Oturur FVC'si $> \%50$ olanların %18.87'sinde NIV kriteri olan yatar FVC $\leq \%50$ saptandı.

Tablo 4. Spirometrik ölçümü olan 232 hastanın ölçümleri	
Parametre	(n), (%), (ortalama $\pm$ SD)
FEV ₁ (%)	73.39 $\pm$ 24.21 (21-160)
FVC (%)	71.87 $\pm$ 24.40 (24-143)
FEV ₁ /FVC	83.67 $\pm$ 9.29 (48-100)
FVC<%70	106 (%45.69)
FVC $\leq$ %50	50 (%21.55)
Yatar FVC (n=79) (%)	58.77 $\pm$ 26.13 (16-115)
Yatar FVC fark $\geq$ %20	23 (%29.11)

Çalışmaya alınan tüm hastaların AKG (n=327) verileri mevcuttu. Hastaların %31.19'unda $PaO_2 < 80$ mmHg, %9.79'unda (n=32) $PaO_2 \leq 70$ mmHg idi. Sadece bir hastada hipoksemik solunum yetmezliği ($PaO_2 < 60$, $PaCO_2 < 45$ mmHg) vardı. İlk başvuruda hastaların %14.98'ı hiperkapnik ($PaCO_2 > 45$ mmHg) idi. Hastaların AKG bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların AKG sonuçları	
Parametre	ortalama $\pm$ SD
Ph	7.41 $\pm$ 0.03 (7.30-7.49)
PaO ₂ (mmHg)	84.12 $\pm$ 9.61 (57-100)
PaCO ₂ (mmHg)	40.66 $\pm$ 6.13 (23-70)
SaO ₂ (%)	95.56 $\pm$ 2.36 (66.30-98)
HCO ₃ (n=232) (mmol/L)	26 $\pm$ 3.11

MİP ve MEP ölçümü olan 38 hastada (%11.62) ortalama değerler oldukça düşüktü (Tablo 6). Hastaların %78.95'inde MİP<60cmH₂O, %81.58'inde MEP<60cmH₂O idi. PCF 36hastada (%11.01) ölçülmüştü ve oldukça düşüktü (%63.89'unda ≤ 270 L/dk, %22.22'sinde ≤ 160 L/dk).

Tablo 6. Hastaların MİP, MEP ve PCF ölçümleri	
Parametre	(%), (ortalama±SD)
MİP (n=38) (cmH ₂ O)	43.63±21.38 (17-97)
MEP (n=38) (cmH ₂ O)	50.63±26.15 (12-110)
PCF (n=36) (L/dk)	240.56±91.70 (100-450)
MİP <80cmH ₂ O	89.47
MEP <80cmH ₂ O	81.58

Farklı kriterlere dayanarak diyafram disfonksiyonu (DD) saptanan hastalar Tablo 7 ve 8’de özetlenmiştir. Tek bir kriter alındığında DD az iken, birkaç kriter birleştirildiğinde hasta sayısının belirgin arttığı gözlemlendi. Farklı kriterler birleştirildiğinde 327 hastanın %35.17’sinde DD vardı.

Tablo 7. Tüm hastalarda (n=327) diyafram disfonksiyonu	
Kriter	n, (%)
Sadece PAS (+)	48 (%14.68)
Sadece PaCO ₂ >45 mmHg	49 (%14.98)
Sadece FVC≤%50	50 (%15.29)
PAS (+) veya PaCO ₂ >45 mmHg	86 (%26.30)
PAS (+) veya PaCO ₂ >45 mmHg veya FVC≤%50	110 (%33.64)
PAS (+) veya PaCO ₂ >45 mmHg veya FVC≤%50 veya oturur FVC> %50 iken yatar FVC de ≥%20 düşüş veya yatar FVC ≤%50	115 (%35.17)

Tablo 8. Spirometrik ölçümü olmayanlarda (n=95) diyafram disfonksiyonu	
Kriter	n (%)
Sadece PAS (+)	13 (%13.68)
Sadece PaCO ₂ >45 mmHg	18 (%18.95)
PAS (+) veya PaCO ₂ >45 mmHg	27 (%28.42)
PAS (+) veya PaCO ₂ >45 mmHg veya ilk 3 ayda sabah PaCO ₂ >45 mmHg	30 (%31.58)

B-İZLEMDEKİ BULGULAR

İlk poliklinik başvurusunda sadece 1 hastada trakeostomi ve 3 hastada PEG vardı. İlk gelişte 324 hastadan 24'üne (%7.40) PEG önerilmiş fakat 4 hasta kontrole gelmemiş, diğer 21 hastada PEG açılmış.

Hastalarının %40.6'sına (n=133) uyku çalışması (21 PSG, 13 poligrafi, 89 nokturnal oksimetre, 10 kapnograf) yapılmış. Çalışmaların büyük kısmı ilk 6 ay içinde yapılmış. Nokturnal oksimetrelerin %27'si (n=24) ilk 3 ayda yapılmış ve 8 (%33.33) hastada sabah $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg saptanmış. Kapnografilerin %50'si (n=5) ilk 3 ayda yapılmış ve birinde sabah $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg saptanmış (ilk başvuru sırasında da gündüz $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg). PSG ve poligrafi çalışmalarının %61.76'sı (n=21) ilk üç ayda yapılmış ve dördünde sabah $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg saptanmış.

133 uyku çalışmasında ortalama SpO_2 93.75 ± 2.14 (88-99) ve $\text{SpO}_2 < 90$ geçen süre 3.16 ± 7.72 (%0-48) bulunmuş. Sabah uyanır uyanmaz AKG alınan 114 hastanın %19.3'ünde (n=22) hiperkapni saptanmış.

PSG veya poligrafi yapılan toplam 34 olguda oksijen desaturasyon indeksi (ODİ) 8.4 ± 7.39 /saat (0-32/saat), apne hipopne indeksi (AHİ) 8.61 ± 6.21 /saat (1-26/saat) idi ve %64.71'inde (22/34) OUA saptanmış (18'inde hafif, 3'ünde orta ve birinde ağır şiddette). PSG'si olan hastalarda uyku etkinliği, REM uykusu ve derin uyku süresi azalmıştı. AHİ, REM uykusunda ve supin pozisyonda daha yüksek idi

Hastaların uyku çalışmaları tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Uyku çalışması olan hastaların verileri

Parametre	PSG (n=21)	Poligrafi (n=13)	NO (n=89)	Kapnograf (n=10)
UE (%)	77.51±15.15			
REM (%)	8.50±6.63			
Yüzeyel uyku (%)	74.85±13.67			
Derin uyku(%)	16.35±12.95			
AHI	8.72±6.96	7.54±4.94		
ODİ	8.32±8.23	8.54±6.21		
REM AHI (n=19)	12.17±15.59			
Supin AHI (n=18)	15.12±14.7			
AHI ≥5/saat (%)	61.9	69.2		
Ortalama SpO2 (%)	93.82±2.59	92.92±1.19	93.45±1.9	96.60±1.78
Minimum SpO2(%)	84.52±7	82.23±6.66	84.14±6.69	90.50±3.57
SpO2 < %90 süre (%)	11.16±20.12	1.99±3.49	2.08±6.37	
Sabah PaO2(mmHg)	81.33±9.38 (n=15)	81.39±10.72 (n=8)	80.21±10.34 (n=86)	89.86±3.94 (n=5)
Sabah PaCO2 (mmHg)	42.47±3.15 (n=15)	43.86±3.55 (n=8)	42.64±4.43 (n=86)	44.16±5.05 (n=5)
Sabah hiperkapni (n)	2	2	16	2

Kısaltmalar: NO: Nokturnal oksimetre, UE: Uyku etkinliği, REM: Hızlı göz hareketi, AHI: Apne-hipopne indeksi, ODI: Oksijen desatürasyonu indeksi

Takipte kontrole gelen ve ilk başvuruda PEG önerilmeyen hastanın %14.62'sine (n=38) PEG açıldı. Kontrole gelen ve ilk başvuruda NIV önerilmeyen 186 hastadan %39.25'inde (n=73) NIV kullanımı vardı. Kontrol e gelen ve daha önce trakeostomi önerisi olmayan 282 hastadan %4.61'e (n=13) trakeostomi açılmıştı.

Takiplerinde kontrole gelen ve ilk başvuruda diyafram disfonksiyonu olmayan 186 hastanın %.41.40'unda (n=77) diyafram disfonksiyonu gelişmiş.

Hastaların %13.46'sı (n=44) ilk başvurudan sonra hiç kontrole gelmemiş. Kontrole gelenlerin %86.54'ü (n=283) en az bir kez kontrole gelmiş ve bunların %4.6'sı ilk 6 ayda kaybedilmiş. İlk 6 ayda kontrole gelen hasta sayısı 261 (%91.6), 6-12 ay arası kontrole gelen hasta sayısı 172 (%63.5) ve 12-24 ay arası kontrol e gelen hasta sayısı 94 (%42.2) idi.

Hastaların %55.66'sının (n=182) kaybedildiği raporlandı. En az bir poliklinik kontrolüne gelenlerde mortalite %52.28 iken gelmeyenlerde %77.27 idi (p=0.002). Altı aylık mortalite %5.8 (n=19), bir yıllık mortalite %19 (n=62), iki yıllık mortalite %33,6 (n=110) idi. Ölen hastaların ortalama yaşam süresi 23.23±16.86 ay idi.

C- GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMALAR

Kadınlarda yaş erkeklerle benzerdi, tanıdan sonra geçen süre daha uzundu, bulber başlangıç daha fazla idi, çoğu non-ambulatoriydi, FVC ve AKG değerleri daha iyi idi, DD daha az idi (Tablo 10). Mortalite ve tabloda belirtilmeyen diğer parametreler açısından anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 10. Erkek ve kadın hastaların özellikleri			
	Erkek (n=180)	Kadın (n=147)	p değeri
Yaş (yıl)	59.29±11.72	61.54±11.27	0.08
VKI (kg/m ²)	26.60±4.04	28.18±5.17	0.013
Tanı sonrası süre (ay)	8.75±9.4	13.56±20	0.019
Ekstremitte %	80	65.31	0.002
Bulber %	20	34.69	0.002
Nonambulatoriy %	37.22	48.30	0.028
Konuşmada sıkıntı %	37.22	51.02	0.008
FVC (%)	70.35±23.17	78.11±25.15	0.011
PaO ₂ (mmHg)	83.48±9.63	84.91±9.55	0.018
PaCO ₂ (mmHg)	41.3±6.71	39.87±5.25	0.036
DD %	40	29.25	0.048
Mortalite %	55	56.46	0.44

Bulber başlangıçlılar ekstremitte başlangıçlı hastalara göre daha yaşlı idi ve çoğu ambulatoriydi. Konuşma (%72.41 vs %32.5) ve yutma problemi (%50.57 vs % 12.92) beklendiği şekilde daha fazla idi (her ikisi için p<0.001). PEG açılan hasta sayısı daha fazla idi. İlk seneye ait mortalite daha yüksek idi. PAS, MİP dışındaki solunum fonksiyon ölçümleri ve AKG değerleri benzerdi. DD ve tabloda belirtilmeyen diğer parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Ekstremitte ve bulber başlangıçlı hastaların özellikleri			
	Ekstremitte (n=240)	Bulber (n=87)	p değeri
Yaş (yıl)	59.12±12.14	63.59±9.08	0.002
Nonambulatoriy %	45.83	32.18	0.018
Sırtüstü dispne %	39.58	44.83	0.023
MİP (cmH ₂ O)	45.78±23.40	32.17±9.20	0.02
DD %	36.67	31.03	0.362
PEG %	17.08	34.48	<0.001
İlk sene mortalite %	16.25	26.64	0.03

PAS (+) olanlarda sırtüstü dispne daha sık (%81.25 vs %34.05, $p<0.001$), FVC (%61.97 $\pm$ 23.12 vs %73.63 $\pm$ 24.33 $p=0.009$) yatar FVC (%42.47 $\pm$ 23.06 vs %63.93 $\pm$ 25.05, $p<0.001$), PaO₂ (80.58 $\pm$ 10.9mmHg vs 84.73 $\pm$ 9.4mmHg, $p=0.006$), yatar SpO₂ (%90.67 $\pm$ 1.76 vs %94.73 $\pm$ 1.83, $p<0.001$), ve MİP (20.50 $\pm$ 4.28 cmH₂O vs 49.97 $\pm$ 20.49 cmH₂O, $p=0.013$) daha düşük idi. PAS (+) olanlarda etkin öksürememe (%79.92 vs %56.63, $p=0.039$), balgam atamama (%79.92 vs %55.91, $p=0.028$) ve sırtüstü dispne (%81.25 vs %34.05, $p<0.001$) daha sık idi. Mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı.

FVC $\leq$ %50 ve FVC $>$ %50 hastaların karşılaştırmasında NIV kullanımı benzer iken, ilk sene mortalitesi FVC $\leq$ %50 olan hastalarda daha yüksek idi (%34 vs %10.44, $p<0.001$).

İlk başvuruda hiperkapnisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında hiperkapnik hastalarda ilk 6 ayda mortalite daha yüksek idi (%12.24 vs %4.68, $p=0.048$).

Yaş $\leq$ 50 ve yaş $>$ 50 hastalar karşılaştırıldığında 50 yaş ve altındakilerde NIV kullanımı ve PEG daha az, mortalite daha düşük saptandı (Tablo 12). Geri kalan parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 12. Yaş $\leq$ 50 ve $>$ 50 hastaların özellikleri			
Parametreler	Yaş $\leq$ 50 (n=57)	Yaş $>$ 50 (n=270)	p değeri
PaO ₂ (mmHg)	90.39 $\pm$ 6.69	82.80 $\pm$ 9.62	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	38.48 $\pm$ 3.98	41.11 $\pm$ 6.41	0.004
Oturur SpO ₂ (%)	96.24 $\pm$ 1.27	95.36 $\pm$ 1.59	<0.001
Yatar SpO ₂ (%)	95.22 $\pm$ 2.36	93.27 $\pm$ 2.46	0.003
PEG %	12.28	24.70	0.034
NIV %	33.33	49.63	0.008
Mortalite %	29.82	61.11	<0.001

Ambulator olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında non-ambulator olanlar polikliniğe daha geç başvurmuş, kontrole daha az gelmiş, semptomlar daha fazla, FVC ve PaO₂ daha düşük, PEG ve NIV daha fazla idi ve mortalite daha yüksek idi (Tablo 13). Diğer parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 13. Ambulatuvar ve nonambulatuvar hastaların özellikleri			
Parametreler	Ambulatuvar (n=189)	Nonambulatuvar (n=138)	p değeri
Tanı sonrası süre (ay)	9.25±15.66	13.53±14.48	0.031
Etkin öksürememe %	94 (%49.74)	99 (%71.74)	<0.001
Balgamatamama %	95 (%50.26)	96 (%69.57)	<0.001
Sırtüstü dispne %	66 (%34.92)	68 (%49.28)	0.012
Konuşmada sıkıntı %	71 (%37.57)	71 (%51.45)	0.008
Yutmada problem %	31 (%16.40)	44 (31.88)	<0.001
FVC (%)	75.31±23.65	66.93±24.20	0.004
PaO ₂ (mmHg)	85.03±9.22	82.88±10.02	0.048
En az bir plk kontrolü %	89.9	81.8	0.048
PEG %	17.46	27.54	0.008
NIV %	42.86	52.17	0.008
DD %	33.86	32.28	0.639
Mortalite %	46.56	68.12	<0.001

NIV kullananlarda mortalite kullanmayanlara göre daha yüksek idi (%60.13 vs %43.51, p=0.006). PEG açılan ve açılmayan hastaların karşılaştırmasında PEG açılanlarda mortalite (%64.79 vs %48.11, p=0.015), NIV kullanımı (%73.24 vs %47.17, p<0.001) ve trakeostomi daha fazla (%19.31 vs %0.47, p<0.001) idi.

Ölen hastalar daha yaşlı idi, çoğu nonambulatuvarı, FVC, MİP, MEP, PCF değerleri daha düşüktü, PEG daha fazla idi (Tablo 14) .

Tablo 14. Yaşayan ve ölen hastaların karşılaştırması			
	Yaşayan (n=145)	Ölen (n=182)	p değeri
Yaş (yıl)	56.82±12.56	63.08±9.89	<0.001
Nonambulatuvar %	44 (%30.34)	94 (%51.65)	<0.001
Yatar FVC (%)	65.04±25.65 (n=47)	49.56±24.38 (n=32)	0.009
PaO ₂ (mmHg)	86.09±9.22	82.56±9.65	0.001
SaO ₂ (%)	95.91±1.74	95.29±2.74	0.032
MİP (cmH ₂ O)	48.63±22.42 (n=27)	31.36±13.32 (n=11)	0.022
MEP (cmH ₂ O)	57.67±26.82 (n=27)	33.36±14.04 (n=11)	0.007
PCF (L/dakika)	265.38±93.13 (n=26)	176±46.95 (n=10)	0.007
Yatar SPO ₂ (%)	94.27±2.26 (n=51)	92.88±2.71 (n=40)	0.01
PEG %	25 (%17.24)	46 (%25.27)	0.01
DD %	45 (%31.03)	70 (%38.46)	0.200

SaO₂≥%95 ve SaO₂<%95 hastaların karşılaştırmasında SaO₂<%95 olanlarda DD daha sık (%66.67 vs %27.98, p<0.001) ve mortalite daha yüksek (%66.67 vs %51.85, p<0.001) idi.

İlk poliklinik başvurusunda DD olanlarda semptomlar belirgindi, solunum fonksiyon ölçümleri daha düşüktü, ilk sene mortalite daha fazla idi (Tablo 15).

Tablo 15. Tüm grupta (n=327) diyafram disfonksiyon olan ve olmayan hastalar			
	DD (+) (n=115)	DD (-) (n=212)	p değeri
Yaş	62.03±9.64	59.37±12.40	0.047
Cinsiyet (E/K) %	62.61/37.39	50.94/49.06	0.048
Etkin öksürememe %	79.31	50.94	<0.001
Balgam atamama %	73.04	50.47	<0.001
Gündüz dispne %	11.30	5.21	<0.001
Sırtüstü dispne %	73.91	25.47	<0.001
FVC (%)	53.99±21.01	83.01±19.36	<0.001
Yatar FVC (%)	41.12±18.78	77.82±18.44	<0.001
PaO ₂ (mmHg)	79.38±9.62	86.70±8.59	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	44.12±8.40	38.78±3.14	<0.001
MİP (cmH ₂ O)	28.25±12.04	50.73±21.14	0.002
MEP (cmH ₂ O)	39.75±17.11	55.65±28.28	0.040
PCF (L/dk)	176.67±62.28	272.50±88.03	0.001
Oturur SpO ₂ (%)	94.84±1.67	95.91±1.36	<0.001
Yatar SpO ₂ (%)	91.88±2.27	95.06±1.77	<0.001
Yaşam süresi (ay)	20.09±15.67	25.19±17.34	0.042
İlk 6 ayda mortalite %	9.57	3.77	0.046
İlk sene mortalite %	26.96	14.62	0.008

D-KORELASYONLAR

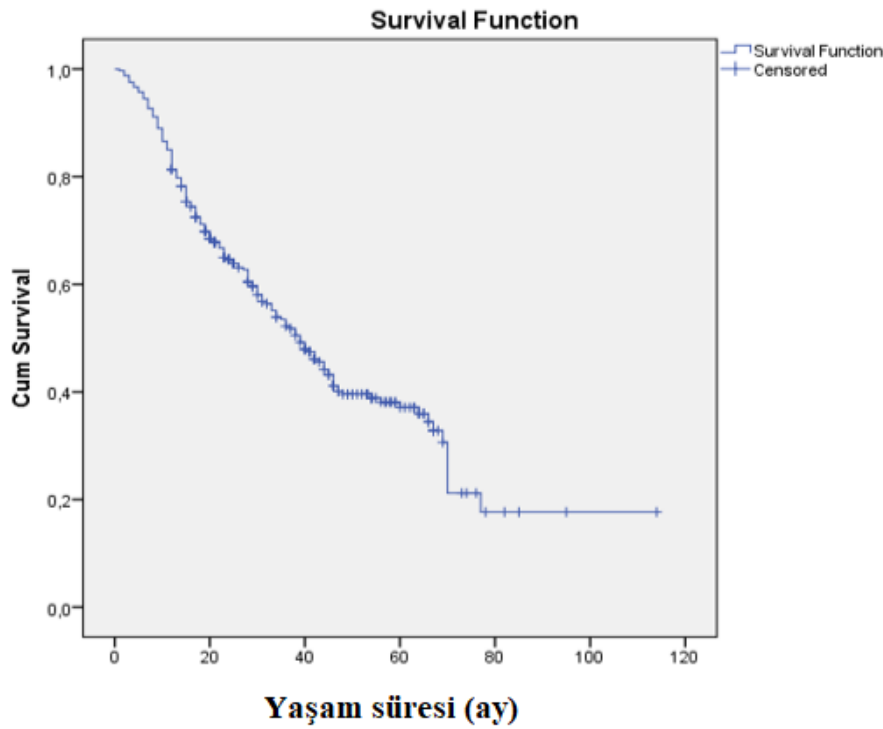
Spearman korelasyonuna göre mortalite ile; yaş (rs=0.245, p<0.001), non-ambulator olmak (rs=0.214, p<0.001), yutmanın bozulması (rs=0.106, p=0.05), supin FVC (rs=-0.289, p=0.01), oturur-yatar supin FVC farkı ≥%20 (rs=-0.257, p=0.049), MİP (rs=-0.365, p=0.024), MEP (rs=-0.439, p=0.006), PCF (rs=-0.466, p=0.004), PaO₂ (rs=-0.192, p<0.001), PaCO₂ (r=0.128, p=0.02), SaO₂ (rs=-0.180, p=0.001), SpO₂ (rs=-0.221, p=0.003), supin SpO₂ (rs=-0.267, p=0.011), NIV kullanımı (rs=-0.166, p=0.005), PEG (rs=-0.145, p=0.015) ve kontrole gelmek (rs=0.172, p=0.002) arasında ilişki saptandı. İlişkili faktörler ile oluşturulan çoklu regresyon modelinde non-ambulator olmak (p=0.032) ve PEG (0.019) mortalite için bağımsız belirteçler olarak saptandı.

Spearman korelasyonuna göre DD ile; erkek cinsiyet (rs=0.112, p=0.043), >50yaş (rs=0.136, p=0.014), etkin öksürememe (rs=0.223, p<0.001), balgam atamama (rs=0.219,

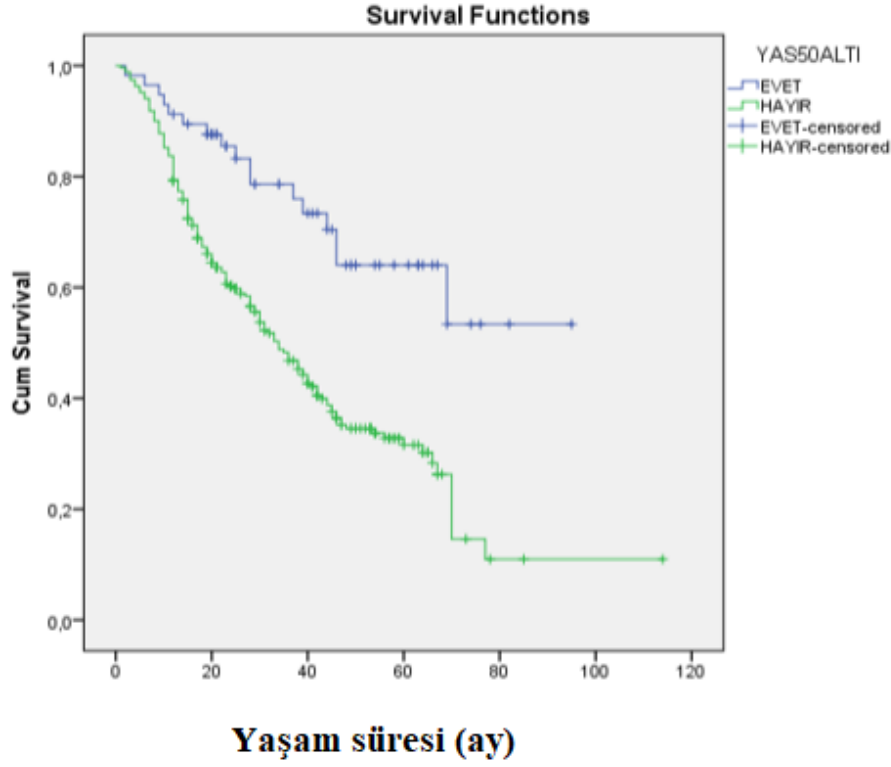
$p<0.001$), gündüz dispne ($rs=0.112$, $p=0.043$), sırtüstü dispne ($rs=0.451$, $p<0.001$), FVC <70 ($rs=0.451$, $p<0.001$), MİP <60 cmH₂O ($rs=0.351$, $p=0.031$), PCF ≤ 270 L/dk ($rs=0.409$, $p=0.013$), PaO₂ <80 mmHg ($rs=0.292$, $p<0.001$), ilk 6 ayda ölüm ($rs=0.118$, $p=0.033$), ilk 1 yılda ölüm ($rs=0.150$, $p=0.006$), ilk 2 senede ölüm ($rs=0.113$, $p=0.042$) arasında ilişki saptandı. İlişkili faktörler ile oluşturulan çoklu regresyon modelinde sırtüstü dispne ($p=0.037$) ve PCF ≤ 270 L/dk ($p=0.046$) bağımsız belirteçler olarak saptandı.

Tüm grup için Kaplan-Meier ile bakılan genel sürvi analizi

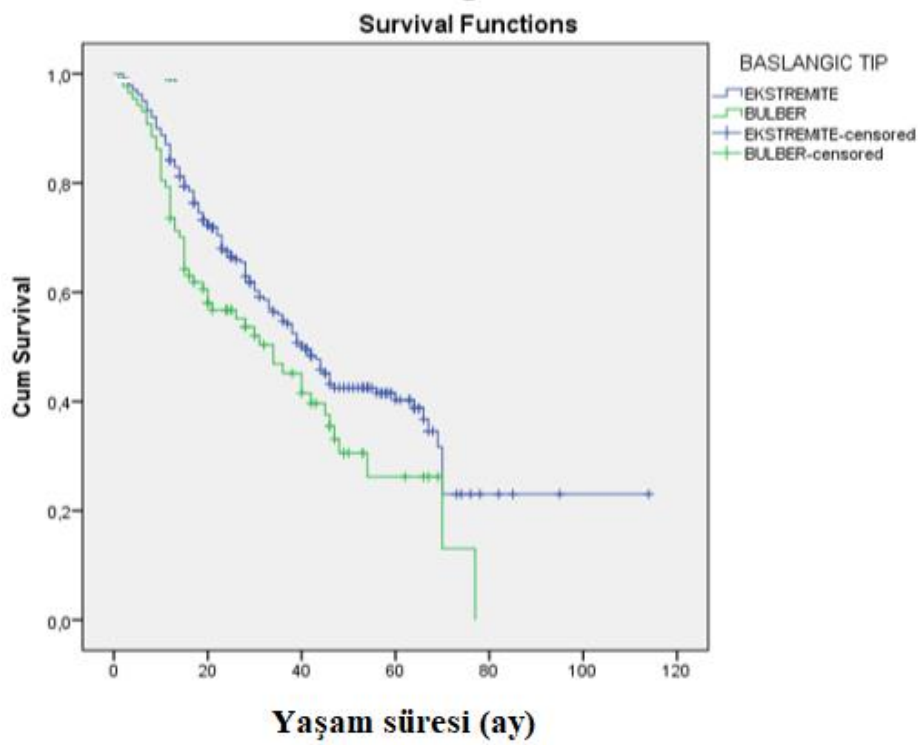
Bir yıllık sağkalım %81.3, üç yıllık %52.2 ve beş yıllık %37.1 saptandı.



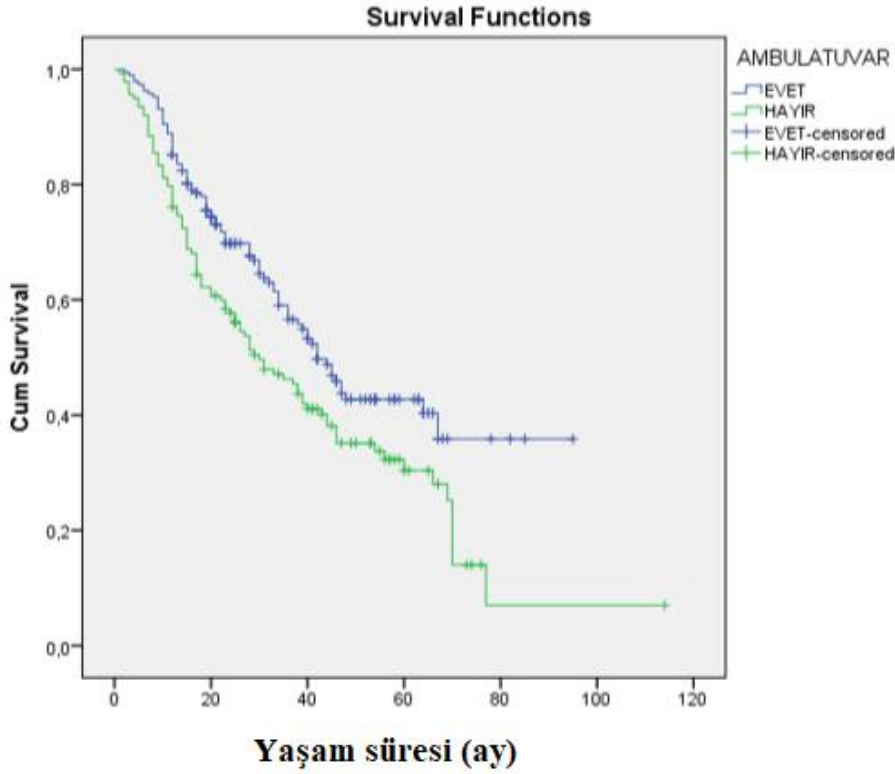
Yaşa göre sağkalım analizinde yaş ≤ 50 yıl olan hastalarda bir yıllık sağkalım %91.2, üç yıllık %76 idi. Yaş >50 yıl olanlarda ise sırası ile %83.7 ve %46.8 idi. İki grup arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p<0.001$)



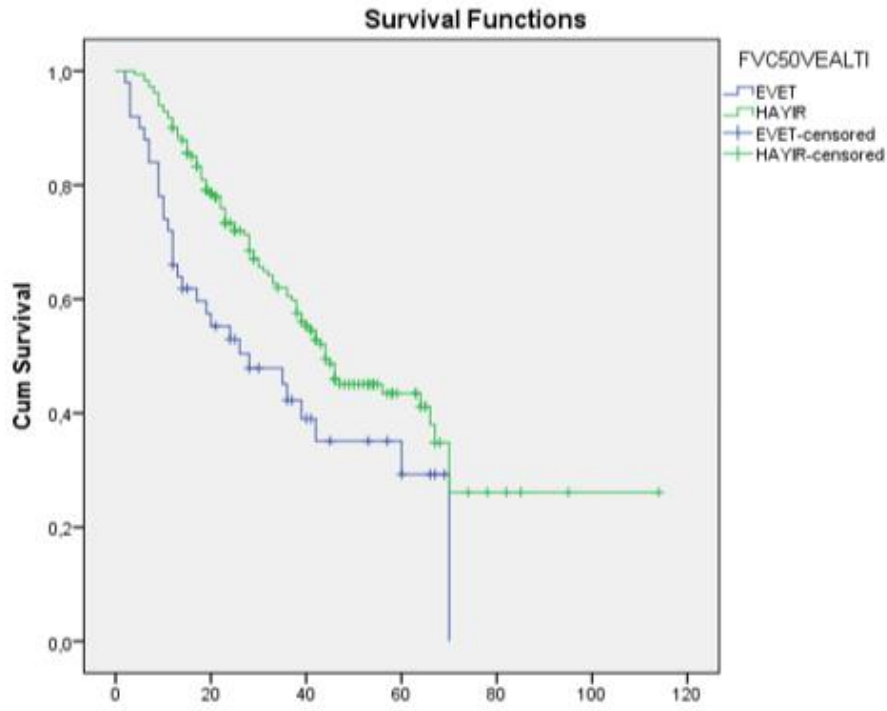
Başlangıç tipine göre sağkalım analizinde; ekstremitte başlangıçlı hastalarda bir yıllık sağkalım %84.2, üç yıllık %54.8 ve 5 yıllık %40.3 idi. Bulber başlangıçlı olanlarda ise sırası ile %73.6, %45.2 ve %26.2 idi. Ekstremitte başlangıçlılarda sağkalım daha iyi saptandı ($p=0.03$).



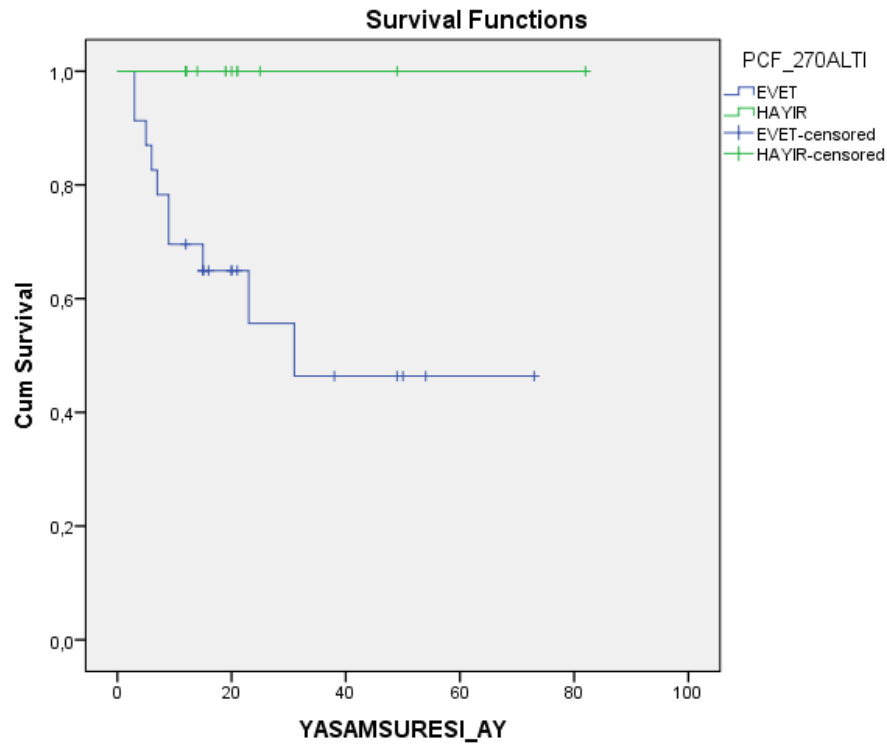
İlk başvuruda ambulator olanlarda bir yıllık sağkalım %88.9, üç yıllık %56.6 ve 5 yıllık %40.9 idi. Non-ambulator olanlarda ise sırası ile %76.1, %45.4 ve %30.4 idi. Non-ambulator olanların sağkalım ambulator olanlara göre anlamlı azalmış bulundu ($p=0.008$).



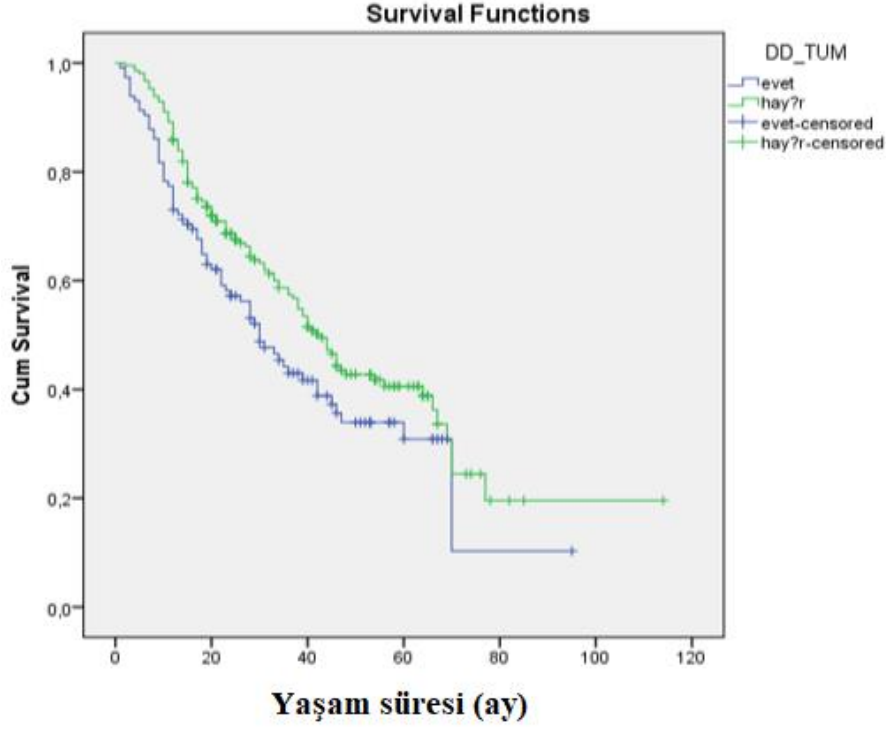
Spirometrik değerlendirmede, $FVC \leq 50$ olan hastaların bir yıllık sağkalım %66, üç yıllık %42.3 ve beş yıllık %29.3 iken $FVC > 50$ olanlarda sırası ile %90.1, %60.5 ve %43.5 saptandı. $FVC \leq 50$ olan hastaların sağkalımları anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0.007$).



PCF >270 olanların bir yıllık sağkalım %100, PCF ≤270 olanların ise %69.6 idi. Gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.015$).



DD olanların bir yıllık sağkalım %73, üç yıllık %43, beş yıllık %30 iken DD olmayanlarda sırası ile %85, %57.4 ve %40 saptandı. DD olanların sağkalımı anlamlı olarak azalmış bulundu ($p=0.039$).



V. TARTIŞMA

ALS’de gündüz ve geceye ait solunumsal problemleri değerlendirdiğimiz retrospektif çalışmamızda ilk poliklinik başvurusunda hastaların solunum kas gücünü değerlendirmeye yönelik solunum fonksiyon ölçümleri normalin altında idi ve hastaların %35.17’sinde NIV tedavisi gerektiren diyafram disfonksiyonu vardı. DD ile PİM, PEM, PCF arasında orta-iyi düzeyde ilişki saptandı. DD için sırtüstü dispne ve $PCF \leq 270$ L/dk bağımsız belirteç olarak bulundu. Non-ambulator olmak ve PEG açılması ise mortalite için bağımsız belirteçlerdi. Bir yıllık sağkalım %81.3, üç yıllık %52.2 ve beş yıllık %37.1 idi. Yaş $\leq$ 50, ekstremitte başlangıç, ambulator olma, $FVC > \%50$, $PCF > 270$ L/dk ve diyafram disfonksiyonu olmaması sağkalım için iyi prognostik faktörler olarak saptandı.

ALS’de semptomların başlangıcından ölüme kadar geçen süre ortalama 20-48 aydır. Ancak hastaların %10-20 kadarı 10 yıl ve daha uzun süre yaşar (24, 65, 66). Çalışmamızda tanıdan ölüme kadar geçen süre 34.27 ± 22.46 , ilk poliklinik başvurusundan ölüme kadar geçen süre 23.23 ± 16.86 ay idi.

ALS genellikle ileri yaşlarda siktir ve hastalarının kabaca %70’i ekstremitte başlangıçlıdır (1). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların çoğunluğu ekstremitte başlangıçlı (%73.40) idi ve çoğu 50 yaş üzeri idi. Bulber tutulum ALS için önemli bir prognostik faktördür ve kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir (24, 66, 67). Çalışmamızda da benzer şekilde bulber tutulum kadınlarda fazla idi. Konuşma ve yutma problemi literatürde belirtildiği gibi bulber tutulumu olanlarda daha fazla idi ve dolayısı ile bu hastalarda PEG daha fazla saptandı. İlk seneye ait mortalite daha yüksek idi. İleri yaş da ALS için önemli bir prognostik faktördür (24, 32, 65). Gençlerde sağkalım daha iyidir. Çalışmamızda 50 yaş ve altındakilerde NIV kullanımı ve PEG daha az, mortalite daha düşük saptandı. Daha önceki çalışmalar erkeklerde prognoz daha iyi olduğunu göstermiştir (32, 68). Bizim çalışmamızda kadın ve erkek arasında mortalite farkı yoktu.

ALS hastaları hareket kısıtlılığı nedeni ile solunumsal semptomlarını (özellikle dispneyi) geç farkederler (13, 69). Çok az sayıda hastada ilk başvuru ciddi dispne ve açıklanamayan hiperkani ile olur (50). Ciddi diyafram zayıflığında sırtüstü dispne belirgindir (10). Çalışmamızda ilk başvuruda kabaca dört hastadan birinde herhangi bir solunumsal yakınma (etkin öksürememe, balgam atamama, gündüz dispne veya sırtüstü dispne) yoktu. Gündüz dispne yakınması çok az iken sırtüstü dispne yakınması ön plandaydı. Bunun nedeni ilk başvuruda diyafram disfonksiyonu olan hasta sayısının yüksek olması idi. Çoklu regresyon

modeli de diyafram disfonksiyonu için sırtüstü dispneyi bağımsız belirteç olarak saptamıştır. Bu nedenle ALS hastalarının sorgulamasında sırtüstü dispne unutulmamalıdır.

Fizik muayenede PAS değerlendirilmesi ciddi diyafram zayıflığı için önemlidir. Özellikle sırtüstü dispne yakınması olanlarda mutlaka değerlendirilmelidir ve PAS mevcutsa NIV tedavisi başlanmalıdır (12). PAS değerlendirmesi NIV tedavi kararı için SFT ile koopere olamayan hastalarda daha da önem kazanmaktadır. Hastalarımızın %14.68'inde PAS mevcuttu ve hepsine NIV tedavisi önerilmişti.

Nörologlar ALS hastalarını tanı alır almaz multidisipliner ekibin önemli bir komponenti olan Göğüs Hastalıkları uzmanlarına yönlendirme konusunda yetersiz kalmaktadırlar (9). Nörologların takip ettiği ALS hastalarında tam bir solunumsal değerlendirme yapılmamakta veya en basit değerlendirme olan FVC ölçümü bile çok az yapılmaktadır. İngiltere'de ALS'de NIV tedavi yaklaşımını değerlendiren bir anket çalışmasında nörologların %38'i başlangıçta FVC'yi değerlendirdiğini ve sadece %20'si kontrollerde FVC'yi izlediğini bildirmiştir (70). Bizim çalışmamızda da hastalar tanı aldıktan ortalama 11 ay sonra nörologlar tarafından polikliniğimize yönlendirilmişlerdir. Kliniğimizde nöromusküler hastalıklar için spesifik bir poliklinik uygulaması olmasına ve nörologlarla yakın iş birliği içinde olmamıza rağmen bu süre uzundur. Yönlendirmedeki gecikme hastaların solunumsal problemlerinin erken saptanmasında gecikmeye ve dolayısı ile tedavide gecikmeye neden olmaktadır. Çalışmamızda ilk poliklinik başvurusunda hastaların çoğunda solunum kas güçsüzlüğüne yönelik solunum fonksiyon ölçümleri (FVC, supin FVC, MİP, MEP, SNİP, PCF) düşüktü. Hastaların %35.17'sinde NIV tedavisi gerektiren diyafram disfonksiyonu mevcuttu. NIV tedavisi sağkalımı uzattığı için bu bulgu erken yönlendirmenin önemini net bir şekilde ortaya koymaktadır.

ALS hastalarının hareket kısıtlılığı düzenli aralıklarla poliklinik kontrollerinin yapılmasını mümkün kılmamaktadır. Kontrole gelmeyen hastalarda solunumsal kötüleşme fark edilemez, gereken müdahale yapılamaz ve mortalite artar. Polikliniğimize başvuran hastaların %42.2'si non-ambulatuardı. İlk başvurudan sonra hastaların %13.46'sı kontrole gelmemişti. Non-ambulator olanlarda semptomlar daha fazla olmasına rağmen poliklinik başvurusu daha geç idi, PEG ve NIV ihtiyacı daha fazla idi, kontrol başvuruları daha az idi ve mortalite daha fazla idi ($p<0.001$). En az bir kez kontrole gelen hastalarda mortalite daha düşük idi ($p=0.002$).

ALS'de solunum fonksiyon testleri mortalite ile ilişkilidir (51,53). Bu nedenle rehberler belli aralıklarla bu ölçümlerin yapılmasını önermektedir (9,12). Ancak bazı hastalar üst solunum yolu kas zayıflığı veya kognitif bozukluk nedeni ile solunum fonksiyon testleri (SFT)

ile koopere olamazlar veya ölçümler güvenilir olmaz (54, 67). Özellikle bulber tutulumda bu problem siktir. Bizim çalışmamızda da hastaların %29.05'i spirometre ile koopere olmadı ve bu hastaların kabaca yarısında bulber tutulum vardı. SFT'ler prognozu öngörebildiği için SFT yapamayan hastalarda başka değerlendirmeler (örneğin uyku çalışmaları, AKG, PAS gibi) önerilmektedir (8, 12). Çalışmamızda SFT yapılamayan hastalarda ilk başvuruda AKG ve PAS ile hastaların %28.42'sinde DD saptandı. Erken dönemde (ilk üç ay) yapılan uyku çalışmaları da değerlendirmeye eklenince bu oran arttı.

ALS hastalarının takibinde sağkalım için en sık kullanılan parametre FVC'dir (71-74). Buna rağmen Kanada'da yapılan bir çalışmada Göğüs Hastalıkları polikliniğine yönlendirilen ALS hastalarının %17 gibi çok az bir kısmına FVC ölçümü yapıldığı gösterilmiştir (9). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak $FVC < \%50$ olanlarda sağkalım anlamlı olarak daha düşük idi. Ancak oturur FVC normal veya hafif bozulmuş iken yatar FVC'nin belirgin düşük olabileceği bilinmektedir (52). Bu nedenle yatar FVC'nin mortalite için daha değerli olduğu kabul edilmektedir (12, 52, 75). Ancak günlük uygulamada FVC ölçümü bile az yapılırken ölçümü pratik olmayan yatar FVC daha da az kullanılmaktadır. Çalışmamızda spirometre ile koopere olan hastaların %34'ünde yatar FVC ölçümü vardır ve yatar FVC belirgin olarak daha düşüktü. Oturur-yatar FVC farkının %20 ve üzeri olması ciddi diyafram zayıflığını gösterir ve NIV tedavi kriteridir (12). FVC'si kısmen korunmuş hastalarda NIV tedavisinin erken başlanması için bu farkın bilinmesi önemlidir. Çalışmamızda oturur-yatar FVC'si olan hastaların %29.11'inde fark $\geq \%20$ idi. FVC'nin tek başına solunum kas zayıflığını saptamada yeterli olmadığının diğer bir kanıtı da ilk başvuruda tek başına FVC ile sadece 50 hastada DD saptanırken diğer kriterler eklendiğinde bu sayının 115'e yükselmesidir.

MİP, MEP, SNİP ve PCF ölçümleri mortaliteyi öngörmeye FVC'ye göre daha değerlidir (44, 53, 72, 76). Bu nedenle rehberler bu ölçümlerin de yapılmasını önermektedir (12). Çalışmamızda bu ölçümlerin çok az hastada yapıldığını ve ortalama değerlerin oldukça düşük olduğunu saptadık.

ALS'de AKG ileri evrede bozulur ve genellikle hiperkapni ön plandadır (55, 77, 78). Gündüz AKG normal olanlarda sabah AKG değerlendirmesi ile hiperkapni daha erken dönemde saptanabilir. Rehberler $PaCO_2 > 45 \text{ mmHg}$ ise NIV tedavisinin başlanması gerektiğini belirtmektedir (8, 12). Çalışmamızda ilk poliklinik başvurusunda hastaların %14.98'i hiperkapnik idi. Uyku çalışması sabahı alınan AKG ile gündüz saptanamayan ek hiperkapniler saptandı. Hiperkapnik olan hastaların ilk 6 ay mortalitesi anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.048$). Gündüz $SpO_2 > \%94$ olan hastaların 1/3'ünde

nokturnal hipovekilasyon olduğu bildirilmiştir (13). Çalışmamızda da SaO₂ <%95 olanlarda nokturnal hipovekilasyonun nedeni olan DD daha sık saptanmıştır (p<0.001).

Diyafram en önemli solunum kasıdır ve solunumun kabaca %80'inden sorumludur (79). ALS hastalarında diyafram disfonksiyonu sıktır ve mortalite ile ilişkilidir (10, 34, 80). Diyafram ne kadar güçlü ise sağkalım o kadar iyidir (52, 81). Çalışmamızda ilk başvuruda en az üç hastadan birinde diyafram NIV tedavisi gerekecek kadar etkilenmişti. Takipte diyafram disfonksiyonu olmayan hastaların hemen hemen yarısında disfonksiyon gelişmişti. DD olanlar daha yaşlı idi, solunumsal semptomları daha fazla idi, SFT'leri daha kötü idi ve sağkalımları daha düşük idi. DD, MİP ve PCF ile korele idi. Çoklu regresyon modelinde PCF≤270 L/dk (p=0.046) olması diyafram disfonksiyonu için bağımsız belirteç idi.

Malnutrisyon ALS'de mortalite için önemli bir risk faktörüdür (36). Bulber başlangıçlı ALS'de yutma problemi sıktır ve hastalar yeterli beslenemezler, aspirasyon pnmoni riskleri yüksektir (1). Çalışmamızda ilk başvuruda hastaların %7.4'ünde yutma problemi ve aspirasyon riski nedeni ile PEG önerilmiş. Takiplerde kontrole gelen ve ilk başvuruda PEG önerilmeyenlerin %14.62'sine de PEG açılmıştı.

ALS'de uyku problemleri sıktır. En sık uyku şikayetleri arasında nokturi, uyku bölünmesi ve nokturnal kramp bulunmaktadır (40). Uyku etkinliği, derin uyku ve REM uykusu azalır. Diyafram zayıflığı REM uykusunda azalmaya neden olur. REM uykusu azalanlarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir. En sık USB nokturnal hipovekilasyon ve OUA'dır (41, 42, 82). Bu nedenle rehberler uyku çalışmalarının yapılmasını önermektedir (8, 12). Çalışmamızda rehberlerin önerilerine rağmen hastaların sadece %40'ına uyku çalışması yapılabilmiş. Hastaların REM uykuları ve derin uykuları azalmıştı, birçoğunda (%64.71) OUA saptanmıştı. AHİ, REM uykusunda ve supin pozisyonda daha yüksek idi. Gündüz ölçümleri ile DD tanısı konulamayan 9 hastada ilk 3 ayda yapılan uyku çalışması ile sabah hiperkapnisi saptanarak NIV tedavisi başlanmıştı.

ALS'de solunum kas zayıflığı zaman içerisinde ilerler ve NIV desteği gerekir. NIV tedavi kararı bazı kriterlere dayanarak verilir (12). İlk poliklinik başvurusunda DD olan 115 hastaya NIV başlanmıştı. Takipte başlangıçta DD olmayan ve sonrasında gelişen 77 hastaya daha NIV başlanmıştı. Takipte kontrole gelen hastaların çok az bir kısmında trakeostomi (%4.61) açılmıştı. Trakeostomi oranının düşük olmasında DD'nin erken saptanmasının ve NIV tedavisinin hemen başlanmasının etkisi olduğu düşünölmüştür. Kontrole gelen ve gelmeyen hastalarda DD sıklığı benzerdi ancak kontrole gelmeyen hastalarda NIV tedavisi başlanıp başlanmadığı bilinmiyor. Çalışmamızda mortalite ile NIV kullanımı arasında ilişki

saptandı ve kontrole gelmeyen hastalarda mortalitenin yüksek olması bu hastalarda NIV uygulamasının yapılmadığını veya yetersiz kaldığını düşündürmüştür.

Prognostik faktör çalışmaları ALS’de FVC, MİP, MEP, SNİP, PCF gibi solunum kas gücü ölçümlerinin düşük olmasının mortaliteyi olumsuz etkilediğini göstermiştir (32, 51, 52, 54, 74, 83-86). Bizim çalışmamızda mortalite ile yaş, non-ambulator olmak, supin FVC, oturur-yatar FVC farkı, PaO₂, PaCO₂, SaO₂, supin SpO₂, NIV kullanımı, PEG ve kontrole gelme arasında zayıf, MİP, MEP, PCF ile orta-iyi düzeyde ilişki saptandı. Non-ambulator olmak ve PEG açılması mortalite için bağımsız belirteçler olarak saptandı. Bir yıllık sağkalım %81.3, üç yıllık %52.2 ve beş yıllık %37.1 idi. Yaş>50, bulber başlangıç, non-ambulator olmak, FVC≤%50, DD olması ve düşük PCF sağkalımı olumsuz etkilemektedir.

Toplum bazlı ve seçilmemiş popülasyonlarda yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar daha güvenilirdir. Ancak epidemiyolojik kökenli prognostik faktör çalışmaları daha çok retrospektif yapılmıştır ve hasta sayıları da azdır (87-90). Retrospektif çalışmaların birtakım sıkıntıları vardır. Semptom progresyon hızı gibi bazı prognostik faktörler tam anlamı ile değerlendirilemez. Klinik data retrospektif olarak değerlendirildiği için hastalık tanısının kesinliği net değildir. Çalışma dizaynı bazı alt grupları gözden kaçırabilir. Bizim çalışmamız da retrospektif bir çalışma olduğu için bazı eksik noktalar içermektedir. Tüm hastaların belli bir süre düzenli takip edilememesi, kontrol sayılarının az olması, bazı hastaların kontrole hiç gelmemesi (%13.46) çalışmanın eksik noktasıdır. Ancak retrospektif bir çalışmada bu kaçınılmaz bir durumdur. Ayrıca kas güçsüzlüğü ciddi olan, yürüyemeyen veya trakeostomi açılan ALS hastalarının polikliniğe gelmeleri kolay değildir. MİP, MEP, SNİP ölçümlerinin ve uyku çalışmalarının hastaların az bir kısmında olması diğer bir eksikliktir. ALS hastalarına, özellikle spirometrik ölçüm yapılamayanlara bu tetkiklerin yapılması yeni rehberlerde önerilmekle birlikte günlük pratikte bu mümkün olmamakta. Ayrıca ALS ve solunumsal problemlerle ilgili çalışmalarda da pratik bir ölçüm olduğu için daha çok FVC kullanılmıştır. Tüm solunum fonksiyon testlerinin yapıldığı az sayıda prospektif çalışma vardır ve bu çalışmalarda da hasta sayısı azdır.

Sonuç olarak Göğüs Hastalıkları poliklinik başvurusunda ALS hastalarında NIV tedavisi gerektiren solunum kas zayıflığı ve dolayısı ile gündüze ve geceye ait solunumsal problemler sıktır. Bu nedenle Göğüs Hastalıkları hekimleri tanı aldıkları andan itibaren bu hastaların takibinde aktif olarak yer almalıdırlar ve sağkalımı etkileyen faktörler doğrultusunda solunumsal riski yüksek olan hastaları daha yakından izlemelidirler.

VI. KAYNAKLAR

1. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2017;377(2):162-72.
2. Lechtzin N. Predicting respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis: recruiting a few good pulmonologists. *Eur Respir J* 2019;53:1900360.
3. Kab S, Moisan F, Preux PM, Marin B, Elbaz A. Nationwide incidence of motor neuron disease using the French health insurance information system database. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(5-6):426-33.
4. Mehta P, Kaye W, Raymond J, Wu R, Larson T, Punjani R, et al. Prevalence of Amyotrophic Lateral Sclerosis-United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(7):216-89.
5. Gautier G, Verschueren A, Monnier A, Attarian S, Salort-Campana E, Pouget J. ALS with respiratory onset: clinical features and effects of non-invasive ventilation on the prognosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(4):379-82.
6. Calvo A, Moglia C, Lunetta C, Marinou K, Ticozzi N, Ferrante GD, et al. Factors predicting survival in ALS: a multicenter Italian study. *J Neurol* 2017;264(1):54-63.
7. Tard C, Defebvre L, Moreau C, Devos D, Danel-Brunaud V. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and their prognostic value. *Rev Neurol (Paris)* 2017;173(5):263-72.
8. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis. Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioural impairment (an evidence based review). *Neurology* 2009;73(15):1227-33.
9. Rose L, McKim D, Leasa D, Nonoyama M, Tandon A, Bai YQ, et al. Patterns of healthcare utilisation for respiratory complications of adults with neuromuscular disease: a population study. *Eur Respir J* 2018;52(3).pii:1800754.
10. Similowski T, Attali V, Bensimon G, Salachas F, Mehiri S, Arnulf I, et al. Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 2000;15(2):332-37.
11. Guimaraes-Costa R, Similowski T, Rivals I, Morélot-Panzini C, Nierat MC, Bui MT, et al. Human diaphragm atrophy in Amyotrophic lateral sclerosis is not predicted by routine respiratory measures. *Eur Respir J* 2019;53(2).pii:1801749.

12. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Eur J Neurol* 2012;19(3):360-75.
13. Prell T, Ringer TM, Wullenkord K, Garrison P, Gunkel A, Stubendorff B, et al. Assessment of pulmonary function in amyotrophic lateral sclerosis: when can polygraphy help evaluate the need for non-invasive ventilation? *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(9):1022-26.
14. Pratt AJ, Getzoff ED, Perry JJ. Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2012;2:1-14.
15. Mitchell JD, Callagher P, Gardham J, Mitchell C, Dixon M, Addison-Jones R, et al. Timelines in the diagnostic evaluation of people with suspected amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND) – a 20 year review: Can we do better? *Amyotroph. Lateral Scler* 2010;11(6):537-41.
16. Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M, et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2013;12(3):310-22.
17. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011;377(9769):942-55.
18. Traxinger K, Kelly C, Johnson BA, Lyles RH, Glass JD. Prognosis and epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: analysis of a clinic population, 1997–2011. *Neurol Clin Pract* 2013;3(4):313-20.
19. Talbot K. Motor neuron disease: the bare essentials. *Pract Neurol* 2009;9(5):303-09.
20. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(9):585-91.
21. Edaravone ALS 16 Study Group. A post-hoc subgroup analysis of outcomes in the first phase III clinical study of Edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:(Sup 1):11-19.
22. Raheja D, Stephens HE, Lehman E, Walsh S, Yang C, Simmons Z. Patient-reported problematic symptoms in an ALS treatment trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016;17(3-4):198-205.
23. Piepers S, van Den Berg JP, Kalmijn S, van der Pol WL, Wokke JH, Lindeman E, et al. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: a review of the literature. *Amyotroph Lateral Scler* 2006;7(4):195-200.

24. Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: a critical review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10(5-6):310-23.
25. Knibb JA, Keren N, Kulka A, Leigh PN, Martin S, Shaw CE, et al. A clinical tool for predicting survival in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(12):1361-67.
26. Wolf J, Safer A, Wohrle JC, Palm F, Nix WA, Maschke M, et al. Factors predicting one-year mortality in amyotrophic lateral sclerosis patients data from a population-based registry. *BMC Neurol* 2014;14:197.
27. Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, van Eijk RPA, Rooney JPK, Calvo A, et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol* 2018;17(5):423-33.
28. Gallo V, Wark PA, Jenab M, Pearce N, Brayne C, Vermeulen R, et al. Prediagnostic body fat and risk of death from amyotrophic lateral sclerosis: the EPIC cohort. *Neurology* 2013;80(9):829-38.
29. Calvo A, Canosa A, Bertuzzo D, Cugnasco P, Solero L, Clerico M, et al. Influence of cigarette smoking on ALS outcome: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(11):1229-33.
30. Moura MC, Novaes MR, Eduardo EJ, Zago YSSP, Freitas RDNB, Casulari LA. Prognostic Factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Study. *PLoS ONE* 2015;10(10):e0141500.
31. Elamin M, Bede P, Byrne S, Jordan N, Gallagher L, Wynne B, et al. Cognitive changes predict functional decline in ALS. *Neurology* 2013;80(17):1590-97.
32. Pupillo E, Messina P, Logroscino G, Beghi E. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Ann Neurol* 2014;75(2):287-97.
33. Ambrosino N, Carpenè N, Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J* 2009;34(2):444-51.
34. Braun AT, Caballero-Eraso C, Lechtzin N. Amyotrophic Lateral Sclerosis and the Respiratory System. *Clin Chest Med* 2018;39(2):391-400.
35. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 2000;118(5):1390-96.
36. Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(6):628-34.

37. Sorenson EJ, Crum B, Stevens JC. Incidence of aspiration pneumonia in ALS in Olmsted County, MN. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8(2):87-89.
38. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, Garma L, Mehiri S, Attali V, et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 1):849-56.
39. Simonds AS. Chronic hypoventilation and its management. *Eur Respir Rev* 2013;22(129):325-32.
40. Deak MC, Kirsch DB. Sleep-disordered breathing in neurologic conditions. *Clin Chest Med* 2014;35(3):547-65.
41. D'Cruz RF, Murphy PB, Kaltsakas G. Sleep disordered breathing in motor neurone disease. *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 1):S86-S93.
42. Boentert M. Sleep disturbances in patients with amyotrophic lateral sclerosis: current perspectives. *Nat Sci Sleep* 2019;11:97-111.
43. Quaranta VN, Carratù P, Damiani MF, Dragonieri S, Capozzolo A, Cassano A, et al. The Prognostic role of obstructive sleep apnea at the onset of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2017;17(1):14-21.
44. Tilanus TBM, Groothuis JT, TenBroek-Pastoor JMC, Feuth TB, Heijdra YF, Slenders JPL, et al. The predictive value of respiratory function tests for non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Res* 2017;18(1):144.
45. Carratu P, Cassano A, Gadaleta F, Tedone M, Dongiovanni S, Fanfulla F, et al. Association between low sniff nasal-inspiratory pressure (SNIP) and sleep disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis: preliminary results. *Amyotroph Lateral Scler* 2011;12(6):458-63.
46. Kimura K, Tachibana N, Kimura J, Shibasaki H. Sleep-disordered breathing at an early stage of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;164(1):37-43.
47. Yamauchi R, Imai T, Tsuda E, Hozuki T, Yamamoto D, Shimohama S. Respiratory insufficiency with preserved diaphragmatic function in amyotrophic lateral sclerosis. *Intern Med* 2014;53(12):1325-31.
48. Boentert M, Glatz C, Helmle C, Okegwo A, Young P. Prevalence of sleep apnoea and capnographic detection of nocturnal hypoventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(4):418-24.
49. Vrijsen B, Buyse B, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Decramer M, et al. Noninvasive ventilation improves sleep in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective polysomnographic study. *J Clin Sleep Med* 2015;11(5):559-66.

50. De Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A, Luís MS. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *Journal of the neurological sciences*. 1996;139:117-21.
51. Lechtzin N. Respiratory effects of amyotrophic lateral sclerosis: problems and solutions. *Respir Care* 2006;51(8):871-81.
52. Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2002;121(2):436-42.
53. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):518-24.
54. Morgan RK, McNally S, Alexander M, Conroy R, Hardiman O, Costello RW. Use of sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(3):269-74.
55. Lechtzin N, Rothstein J, Clawson L, Diette GB, Wiener CM. Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002;3(1):5-13.
56. Kim SM, Park KS, Nam H, Ahn SW, Kim S, Sung JJ, et al. Capnography for assessing nocturnal hypoventilation and predicting compliance with subsequent noninvasive ventilation in patients with ALS. *PloS One* 2011;6(3):e17893.
57. Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2004;125(4):1400-05.
58. Elamin EM, Wilson CS, Sriaroon C, Crudup B, Pothen S, Kang YC, et al. Effects of early introduction of non-invasive positive pressure ventilation based on forced vital capacity rate of change: variation across amyotrophic lateral sclerosis clinical phenotypes. *Int J Clin Pract* 2019;73(1):e13257.
59. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustafa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10:CD004427.
60. Vitacca M, Montini A, Lunetta C, Banfi P, Bertella E, De Mattia E, et al. Impact of an early respiratory care programme with non-invasive ventilation adaptation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2018;25(3):556-33.

61. DiPALS Writing Committee. Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): a multicentre, open-label, randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;14(9):883-92.
62. Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Tanguy ML, Meininger V, Pradat PF, Lenglet T, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol* 2016;15(12):1217-27.
63. Ceriana P, Surbone S, Segagni D, Schreiber A, Carlucci A. Decisionmaking for tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a retrospective study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(7-8):492-97.
64. Sancho J, Servera E, Diaz JL, Banuls P, Marin J. Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival. *Thorax* 2011;66(11):948-52.
65. Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Vitelli E, Zardi A. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry. *Neuroepidemiology* 2005;25(3):114-19.
66. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Sci* 2008;268:28-32.
67. Pinto S, Pinto A, De Carvalho M. Do bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis patients have an earlier respiratory involvement than spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis patients? *Eura Medicophys* 2007;43(4):505-09.
68. Del Aguila MA, Longstreth WT Jr, McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology* 2003;60:813-19.
69. Schiffman PL, Belsh JM. Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest* 1993;103:508-13.
70. O'Neill CL, Williams TL, Peel ET, McDermott CJ, Shaw PJ, Gibson GJ, et al. Non-invasive ventilation in motor neuron disease: an update of current UK practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(4):371-76.
71. Baumann F, Henderson RD, Morrison SC, Brown M, Hutchinson N, Douglas JA, et al. Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:194-202.
72. Enache I, Pistea C, Fleury M, Schaeffer M, Oswald-Mammossier M, Echaniz-Laguna A, et al. Ability of pulmonary function decline to predict death in amyotrophic lateral

- sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(7-8):511-18.
73. Pinto S, de Carvalho M. Comparison of slow and forced vital capacities on ability to predict survival in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18(7-8):528-33.
 74. Simon NG, Turner MR, Vucic S, Al-Chalabi A, Shefner J, Lomen-Hoerth C, et al. Quantifying disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2014;76(5):643-57.
 75. Varrato j, Siderowf a, Damiano P, Gregory S, Feinberg D, McCluskey L. Postural change of forced vital capacity predicts some respiratory symptoms in ALS. *Neurology*. 2001;24;57(2):357-59.
 76. Capozzo R, Quaranta VN, Pellegrini F, Fontana A, Copetti M, Carratù P, et al. Sniff nasal inspiratory pressure as a prognostic factor of tracheostomy or death in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2015;262(3):593-603.
 77. Schmidt EP, Drachman DB, Wiener CM, Clawson L, Kimball R, Lechtzin N. Pulmonary predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design. *Muscle Nerve* 2006;33(1):127-32.
 78. Leonardis L, Dolenc Groselj L, Vidmar G. Factors related to respiration influencing survival and respiratory function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study. *Eur J Neurol* 2012;19(12):1518-24.
 79. Polkey MI. Respiratory Muscle Assessment in Clinical Practice. *Clin Chest Med* 2019;40(2):307-15.
 80. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. 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):140-47.
 81. Vitacca M, Clini E, Facchetti D, Pagani M, Poloni M, Porta R, et al. Breathing pattern and respiratory mechanics in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 1997;10(7):1614-21.
 82. Ahmed RM, Newcombe REA, Piper AJ, Piper AJ, Lewis SJ, Yee BJ, et al. Sleep disorders and respiratory function in amotrophic lateral sclerosis. *Sleep Med Rev* 2016;26:33-42.
 83. Pirola A, De Mattia E, Lizio A, Sannicolò G, Carraro E, Rao F, et al. The prognostic value of spirometric tests in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;184:105456.

84. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 2006;77(3):390-92.
85. Vincken WG, Elleker MG, Cosio MG. Flow-volume loop changes reflecting respiratory muscle weakness in chronic neuromuscular disorders. *Am J Med* 1987;83(4):673-80.
86. Fregonezi G, Araujo PR, Macedo TL, Dourado Junior ME, Resqueti VR, Andrade Ade F. Monitoring respiratory muscle strength assists in early diagnosis of respiratory dysfunction as opposed to the isolated use of pulmonary function evaluation in amyotrophic lateral sclerosis. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2013;71(3):146-52.
87. Yoshida S, Mulder DW, Kurland LT, Chu C-P, Okazaki H. Follow-up study on amyotrophic lateral sclerosis in Rochester, Minn. 1925 through 1984. *Neuroepidemiology* 1986;5:61-70.
88. Christensen PB, Hoier-Pedersen E, Jensen BN. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in two Danish counties. *Neurology* 1990;40:600-04.
89. Tysnes O-B, Vollset SE, Larsen JP, Aarli JA. prognostic factors and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1994;13:226-35.
90. Sorenson EJ, Stalker AP, Kurland LT, Windebank AJ. Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998. *Neurology* 2002;59:280-82.