



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**GUİLLAİN BARRE SENDROMLU HASTALARDA
OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ,
IVIG/PLAZMAFEREZ TEDAVİLERİ SONRASI
OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN DEĞİŞİMİ VE
BU DEĞİŞİMİN KLİNİK SKORLAR İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Merve ÇİÇEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**GUİLLAİN BARRE SENDROMLU HASTALARDA
OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ,
IVIG/PLAZMAFEREZ TEDAVİLERİ SONRASI
OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN DEĞİŞİMİ VE
BU DEĞİŞİMİN KLİNİK SKORLAR İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Merve ÇİÇEK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gönül VURAL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadrosunun son asistanı olup beraber çalışabildiğim kısa süre içerisinde faydalanma şansı bulduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Orhan DENİZ'e; yoğun bakımda ilk bilgi ve tecrübeleri kendisinden edindiğim, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği klinik şefimiz hocam Prof. Dr. Hesna BEKTAŞ'a; ve son asistanı olduğum Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nin Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ'a; beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, kendisinden çok şey öğrendiğim, tez yazma sürecimde de bana her zaman yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen hocam Prof. Dr. Gönül VURAL ve yine çalıştığımız süre boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim sevgili hocam Prof. Dr. Şadiye GÜMÜŞYAYLA'ya;

Ankara Numune EAH ile birleşmemizden sonra asistanları olma şansını elde ettiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Zeynep Neşe ÖZTEKİN, Prof. Dr. Yeşim SÜCÜLLÜ KARADAĞ, Prof. Dr. Semra MÜNGAN, Prof. Dr. Berna ARLI, Doç. Dr. Oğuzhan KURŞUN, Doç. Dr. Gürdal ORHAN'a; hem bilgisi hem deontolojik yaklaşımıyla her zaman benim için yol gösterici olan, manevi desteğiyle en zor zamanlarımda desteğini hep hissettiğim hocam, ablam Doç. Dr. Şule BİLEN'e; EEG rotasyonum süresince çok şey öğrendiğim, birlikte çalışma fırsatım olduğu için çok şanslı hissettiğim, çok sevdiğim değerli hocalarım Doç. Dr. Ayşe Pınar TİTİZ, Doç. Dr. Abidin ERDAL, Doç. Dr. Güray KOÇ'a; asistanlık sürecimde desteği ve ağabeyliği için Doç. Dr. Ersin Kasım ULUSOY hocama, Doç. Dr. Mehmet İlker YÖN, Doç. Dr. Hatice YÜKSEL ve Doç. Dr. Ümit GÖRGÜLÜ hocalarıma;

Uzm. Dr. Özlem KURTKAYA KOÇAK ve Uzm. Dr. Ebru Bilge DİRİK başta olmak üzere bu süreçte bana ablalık, abilik yapan ve tecrübelerini aktaran kliniğimizdeki bütün uzman doktorlarımıza;

Tezime katkılarından dolayı Tıbbi Biyokimya kliniğinden hocalarımız Prof. Dr. Özcan EREL, Doç. Dr. Salim NEŞELİOĞLU'na ve Asistan Dr. Zeliha KOCAİSMAİL'e;

Teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinin bana kazandırdığı en değerli arkadaşım, canım dostum Uzm. Dr. Rezzan YILDIZ ve geç tanıştığım için kendimi şanssız hissettiğim sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Fatma Seda BİNGÖL başta olmak üzere birbirimize daima destek olduğumuz asistan arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Ziyadesiyle uzun ve zorlu geçen asistanlık sürecinde her zaman bana destek olan sevgili eşim Dr. Ahmet ÇİÇEK'e ve hayatıma girdiği andan itibaren varlığıyla beni çok güçlü birine dönüştüren canım kızım Duru ÇİÇEK'e, bugüne gelmemde büyük emekleri olan annem, babam, ablam ve kardeşlerime minnettarım.

Dr. Merve ÇİÇEK
Ankara, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GUİLLAIN BARRE SENDROMU	3
2.1.1. Guillain-Barre Sendromunun Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.1.2. Guillain-Barre Sendromunun Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Guillain-Barre Sendromunun Patolojisi ve Patofizyolojisi	4
2.1.4. Guillain Barre Sendromunun Klinik Özellikleri ve Alt Tipleri.....	7
2.1.5. Tanısal Değerlendirme.....	13
2.1.6. Guillain Barre Sendromunda Ayırıcı Tanı.....	19
2.1.7. Guillain Barre Sendromunda Tedavi	23
2.1.8. Guillain-Barre Sendromunda oksidatif stres.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. ARAŞTIRMA TASARIMI	39
3.2. HASTA VE KONTROL GRUBU	39
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	40
3.4. KULLANILAN ÖLÇEKLER	41
3.5. TİYOL DİSÜLFİD HOMEOSTAZİS PARAMETRELERİ, SOD VE IMA DÜZEYİ TESPİTİ.....	42
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	43
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR	64
7. KAYNAKLAR.....	65
8. EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

EK-1. ETİK KURUL ONAYI.....**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**
EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**



KISALTMALAR

AABB	: Association for the Advancement of Blood & Biotherapies
AAN	: American Academy of Neurology
AANEM	: Amerikan Nöromusküler ve Elektro diagnostik Tıp Derneği
ADH	: Anti diüretik Hormon
AGE	: Akut Gastroenterit
AIDP	: Akut İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati
AIDP	: Akut İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati
AMAN	: Akut Motor Aksonal Nöropati
AMAN	: Akut Motor Aksonal Nöropati
AMSAN	: Akut Motor Sensöriyel Nöropati
AMSAN	: Akut motor ve duyuşal aksonal nöropati
Anti GM1	: Anti GM1 Monosialoganglioside
AOA	: Serum antioksidan aktivitesinin
AOA	: Serum Antioksidan Aktivitesinin
ASFA	: American Society for Apheresis
AV Blok	: Atrioventriküler blok
BBE	: Bickerstaff beyin sapı ensefaliti
BKAP	: Bileşik kas aksiyon potansiyeli
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CIDP	: Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
CMV	: Sitomegalovirüs
DETAPAC	: Diethylenetriaminepentaacetic acid
DSAP	: Duyusal Sinir Aksiyon Potansiyeli
DTNB	: 5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik) asit
DVT	: Derin ven trombozu
EBV	: Epstein-Barr Virus
EMG	: Elektromiyografi
EPR	: Elektron paramanyetik rezonans
ESR	: Eritrosit sedimantasyon hızı
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FMLF	: N-formil-Met-Leu-Phe

FSB	: Faringeal-servikal-brakiyal güçsüzlük
GalNac-GD1a	: GalNac-GD1a Ganglioside
GBS	: Guillain Barre Sendromu
GD1a	: Gangliosid Antikorlar 1a
GD1a	: GD1a Ganglioside
GD1b	: Gangliosid Antikorlar 1b
GD1b	: GD1b Ganglioside
GM1	: GM1 Monosialoganglioside
GQ1b	: GQ1b Ganglioside
GSH	: Glutasyon
GST	: Glutasyon-S-transferaz
H1N1	: Influenza A Virus
HbNO	: Nonhemik demir
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HSV	: Herpes Simplex Virus
IGOS	: Uluslararası Guillain-Barre Sonuç Çalışması
IMA	: İskemi Modifiye Albümin
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
İYE	: İdrar olu Enfeksiyonu
MAC	: Membran atak kompleksi
MDA	: Malondialdehit
mEGOS	: Modifiye Erasmus GBS Sonuç Skorunda
MEPP	: Minyatür son plak potansiyeli
MEPP	: Minyatür Son Plak Potansiyeli
MFS	: Miller Fisher Sendromu
MFS	: Miller Fisher sendromu
MG	: Myastenia gravis
MMN	: Multifokal motor nöropati
MRC	: Medikal Araştırma Konseyi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multipl skleroz
MSS	: Merkezi sinir sistemi

NADPH	: İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NCS	: Sinir iletim çalışmaları
NINDS	: Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü
NMO	: Nöromiyelitis optika
NO	: Nitrik oksit
PCB	: Farengial-Servikal-Brakiyal
PLEX	: Plazmaferez
RCT	: Randomize Kontrollü Çalışma
RGBS	: Tekrarlayan Guillain-Barré sendromu
ROS	: Reaktif oksijen türevleri
RS-SR	: Disülfid köprüsü
SH/SH+SS	: Doğal tiyol/toplam tiyol yüzde oranları
SIADH	: Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salgılanması Sendromu
SIDP	: Subakut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
SOD	: Süperoksit dismutaz
SS/SH	: Disülfid/doğal tiyol yüzde oranları
SS/SH+SS	: Disülfid/toplam tiyol yüzde oranları
TA	: Terapötik aferez
TDP	: Taze Donmuş Plazma
TPE	: Terapötik plazma değişimi
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VC	: Vital kapasite
VZV	: Varisella Zoster Virus
WKYMVM	: Trp-Lys-Tyr-Met-Val-Met-NH ₂

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. GBS ayırıcı tanıları	22
Tablo 2. MRC kas gücü skalası	41
Tablo 3. Katılımcıların demografik bilgilerinin ve genel hastalık bilgilerinin dağılımı	46
Tablo 4. Hastaların ilk geliş, tedavi sonrası, 1.ay kontrol MRC değerleri	47
Tablo 5. Nativ tiyol (-SH), total tiyol (-SH+-S-S), disülfid (-S-S), SOD ve IMA ilk geliş düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması	47
Tablo 6. Hasta grubunda Tiyol-Disülfid homeostazisi, SOD ve IMA değerlerinin tedavi öncesi, tedavi bitimi ve 1 ay sonraki düzeylerinin karşılaştırılması	48
Tablo 7. Tedavide IVIG kullanılan hasta grubunda ilk geliş, tedavi sonrası ve 1.ay kontrollerindeki tiyol disülfid dengesi, SOD ve IMA karşılaştırılması	49
Tablo 8. Tedavide Plazmaferez kullanılan hasta grubunda ilk geliş, tedavi sonrası ve 1.ay kontrollerindeki tiyol disülfid dengesi, SOD ve IMA karşılaştırılması	50
Tablo 9. Tedavide IVIG-Plazmaferez kullanılan hasta grubunda ilk geliş, tedavi sonrası ve 1.ay kontrollerindeki tiyol disülfid dengesi, SOD ve IMA karşılaştırılması	51
Tablo 10. Hastaların ilk geliş, tedavi sonrası ve 1. Ay MRC değerlerinin parametreler ile korelasyonu	53
Tablo 11. Hastaların MRC değerlerinin aldıkları tedaviye göre karşılaştırılması.....	54

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** GBS kranial ve spinal MRG bulguları 18
- Şekil 2.** Oksidatif stres, canlı organizmaların oksidatif ve anti-oksidatif mekanizmaları arasındaki denge ile tanımlanmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin üretimi ve detoksifikasyonu arasındaki dengesizlikten kaynaklanır..... 33



ÖZET

Amaç: Guillain Barre Sendromunun (GBS) etiyolojisi tam olarak açıklanamasa da enfeksiyonlar, aşular, ameliyatlar ve hamilelik gibi durumlar anormal immünolojik tepkiyi tetikleyebilir ve bu da miyelin kılıflarının ve/veya aksonlarının dejenerasyonuna neden olur. İnflamatuar ve otoimmün aracılı doku hasarı hücrel metabolizmayı bozabilen ve hücre ölümüne yol açabilen reaktif oksijen moleküllerinin üretiminin artmasına neden olabilir. Başlatıcı sebep ne olursa olsun oksidatif strese yol açtığına ortama salınan reaktif radikaller intrasellüler metabolizma ürünlerini bozarak akson demiyelinizasyonuna ve akson dejenerasyonuna yol açar. Vücuttaki oksidatif stresi göstermek için kullanılan çeşitli parametreler vardır. Bu parametrelerden bir kısmı oksidan bir kısmı ise antioksidandır. Yaptığımız çalışmada GBS'li hastalarda oksidatif stres belirteci olan bazı biyomoleküllerin (tiyol disülfid (R-SH/-S-S), IMA, SOD) düzeyine bakıp, sağlıklı bireyler ile karşılaştırarak hastalığın patofizyolojisine ışık tutmayı, uygulanan IVIG/Plazmaferez tedavilerinin oksidatif status üzerine etkisini ve klinik iyileşme ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Servisi ve Yoğun Bakımlarında yatarak takip edilen 36 GBS'li hasta dahil edildi. Hasta grubu 18-85 yaş aralığında GBS tanısı alan, araştırmaya katılmayı kabul eden kişilerden oluşturuldu. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile uyumlu yazılı olarak rızaları alınmış 34 gönüllü sağlıklı birey ile oluşturuldu. Hastaların başlangıçta fizik muayeneleri ve ölçek değerlendirmeleri (MRC-Medical Research Council-) yapıldı. Hastaların tedavi sonrası (IVIG / Plazmaferez) ve 1. ayda nörolojik muayeneleri tekrar yapıldı ve MRC skoru tekrar hesaplandı. Hasta grubundan (tedaviden önce, sonra ve 1. ayda) ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerden kan örnekleri toplanıp santrifüj edildi, serumları ayrıldı ve istenen numune sayısına ulaşana kadar -80 derecede saklandı. İstenen numune sayısına ulaşıncaya kadar kanda nativ tiyol (-SH), disülfid (-S-S), total tiyol (-SH+-S-S), IMA, SOD düzeylerine bakıldı. Ayrıca tiyol homeostazı değerlendirilirken bizim için değerli disülfid/nativ tiyol (-S-

S/-SH) x100, disülfid/total tiyol (-S-S/-SH+-S-S) x100, nativ tiyol/total tiyol (-SH/-SH+-S-S) x100 oranları hesaplandı.

Bulgular: Hastaların %72,2'sine IVIG tedavisi uygulanırken %16,7'sine plazmaferez, %11,1'ine IVIG ve plazmaferez kombine tedavisi uygulanmıştır. Hastaların tedavi sonrası ve 1.ay kontrol MRC değerleri ilk geliş MRC değerlerinden, 1.ay kontrol MRC değerleri de tedavi sonrası değerlerinden istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05). Hasta grubunun ilk geliş ortalama nativ tiyol (-SH), total tiyol (-SH+-S-S) ve disülfid (-S-S) değerleri kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,05). Hastaların tedavi sonrası ve 1.ay kontrol IMA değerleri, ilk geliş IMA değerlerine göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Hastaların tedavi sonrası MRC değerleri ile tedavi sonrası nativ tiyol (-SH) ve total tiyol (-SH+-S-S) değerleri arasında pozitif yönlü orta seviyede disülfid/total tiyol (-S-S/-SH+-S-S), disülfid/nativ tiyol (-S-S/-SH) değerleri ile negatif yönde orta seviyede ilişki bulunmuştur. Plazmaferez tedavisi alan hastaların ilk geliş MRC değerleri IVIG tedavisi alan ve plazmaferez ve IVIG kombine tedavisini alan hastalara göre anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,05). Zaman içindeki değişim farkına baktığımızda ise Plazmaferez-IVIG tedavisi alan hastaların tedavi öncesi-tedavi sonrası ve tedavi öncesi-1.ay kontrol MRC farkı tek başına IVIG tedavisi alanlardan ve tek başına plazmaferez tedavisi alanlardan anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,05).

Sonuç: Çalışmamızın kaydadeğer iki önemli neticesi vardır. İlki, pek çok hastalıkta olduğu gibi GBS'li hastalarda da tiyol disülfid homeostazisinin oksidatif stresin varlığına işaret eder şekilde değiştiği bir kez daha aynı tutarlılıkla gösterilmiştir. Dahası klinik ölçeklerle de objektif olarak ortaya konulan klinik iyileşme ile tiyol disülfid homeostazisi arasında korelasyon mevcuttur. Dolayısıyla bu dengenin antioksidan tarafa şiftini sağlayacak müdahale ve takviyelerin fonksiyonel iyileşme sürecine katkısı olabilir. İkincisi IMA düzeylerine dair bulgularımızdır. Herhangi bir iskemik yan etki görülmemesine karşın tedavi sonrası IMA değerlerindeki artış IVIG'in bilinen koagülatif süreçleri tetiklemesi nedeniyle meydana gelmiş olabilir. Bu çalışma GBS'de tedavi öncesi ve sonrası IMA değerlerini karşılaştıran ilk çalışma olup bununla ilgili tedavi komplikasyonu olarak tromboembolik olay gelişen hastaların da

değerlendirileceği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. IMA, IVIG tedavisi alan hastalarda tromboembolik risk değerendirilmesinde üzerine çokça düşünülecek, çalışılacak muhtemel bir belirteçtir. alışmamız bu aıdan sonraki alışmalar için ufuk aıdır.

Anahtar Kelimeler: Guillain Barre Sendromu, Tiyol Disülfid Homeostazisi, IMA, SOD, Oksidatif Stres



ABSTRACT

Objective: Although the etiology of Guillain Barre Syndrome (GBS) is not fully understood, conditions such as infections, vaccinations, surgeries, and pregnancy can trigger abnormal immunological responses, leading to the degeneration of myelin sheaths and/or axons. Inflammatory and autoimmune-mediated tissue damage can result in the increased production of reactive oxygen species (ROS), which may disrupt cellular metabolism and lead to cell death. Regardless of the initiating cause, when oxidative stress occurs, reactive radicals released into the environment impair intracellular metabolic products, ultimately causing axonal demyelination and degeneration. Various parameters are used to indicate oxidative stress in the body, some of which are oxidants while others are antioxidants. In our study, we aimed to shed light on the pathophysiology of GBS by examining the levels of specific oxidative stress biomarkers thiol/disulfide (R-SH/-S-S), ischemia-modified albumin (IMA), and superoxide dismutase (SOD) in patients with GBS and comparing them to healthy individuals. Additionally, we sought to investigate the effects of IVIG plasmapheresis treatments on oxidative status and explore the relationship between clinical recovery and oxidative stress.

Materials and Methods: The study included 36 patients with GBS who were hospitalized and monitored at the Neurology Department and Intensive Care Units of Ankara City Hospital. The patient group consisted of individuals aged between 18 and 85 who were diagnosed with GBS and agreed to participate in the research. The control group comprised 34 healthy volunteers, matched to the patient group in terms of age and gender, who provided written informed consent. At the beginning of the study, patients underwent physical examinations and scale assessments (Medical Research Council, MRC). Neurological examinations and MRC scores were reassessed after treatment (IVIG/plasmapheresis) and at the first-month follow-up. Blood samples were collected from the patient group (before treatment, after treatment, and at the first-month follow-up) and from the control group of healthy individuals. The samples were centrifuged, and their sera were separated and stored at -80°C until the required number of samples was reached. Once sufficient samples were available, analyses

were conducted to measure serum native thiol (-SH), disulfide (-S-S), total thiol (-SH+-S-S), ischemia-modified albumin (IMA), and superoxide dismutase (SOD) levels. Additionally, thiol homeostasis was evaluated using key ratios of interest: disulfide/native thiol (-S-S/-SH) \times 100, disulfide/total thiol (-S-S/-SH+-S-S) \times 100, and native thiol/total thiol (-SH/-SH+-S-S) \times 100.

Results: IVIG treatment was administered to 72.2% of the patients, plasmapheresis to 16.7%, and a combination of IVIG and plasmapheresis to 11.1%. The post-treatment and first-month follow-up MRC scores of the patients were statistically significantly higher than their initial MRC scores, and the first-month follow-up MRC scores were also significantly higher than the post-treatment scores ($p < 0.05$). The initial mean native thiol (-SH), total thiol (-SH+-S-S), and disulfide (-S-S) levels in the patient group were found to be statistically significantly lower than those in the control group ($p < 0.05$). Post-treatment and first-month follow-up IMA levels were significantly higher compared to the initial IMA levels ($p < 0.05$). A moderate positive correlation was observed between post-treatment MRC scores and native thiol (-SH) and total thiol (-SH+-S-S) levels, while a moderate negative correlation was found with disulfide/total thiol (-S-S/-SH+-S-S) and disulfide/native thiol (-S-S/-SH) ratios. The initial MRC scores of patients receiving plasmapheresis treatment were significantly lower than those of patients receiving IVIG treatment or the combination of IVIG and plasmapheresis ($p < 0.05$). However, when examining the change over time, the differences in MRC scores between pre-treatment and post-treatment, as well as between pre-treatment and first-month follow-up, were significantly lower in patients who received plasmapheresis-IVIG combination therapy compared to those who received IVIG or plasmapheresis alone ($p < 0.05$).

Conclusion: Our study yields two noteworthy conclusions. First, as observed in many diseases, the thiol disulfide homeostasis in GBS patients has once again been consistently shown to change, indicating the presence of oxidative stress. Furthermore, a correlation was found between clinical improvement, objectively demonstrated through clinical scales, and thiol/disulfide homeostasis. This suggests that interventions and supplements aiming to shift this balance toward the antioxidant side could contribute to the functional recovery process. The second finding pertains to

IMA levels. Despite the absence of ischemic side effects, the increase in post-treatment IMA levels might be attributed to the known pro-coagulative effects of IVIG. This study is the first to compare pre- and post-treatment IMA levels in GBS and highlights the need for more comprehensive studies to evaluate patients who develop thromboembolic events as a potential treatment complication. IMA emerges as a promising biomarker for assessing thromboembolic risk in patients receiving IVIG therapy, warranting further exploration. In this context, our study provides valuable insights and lays the groundwork for future research to delve deeper into this area.

Keywords: Guillain Barre Syndrome, Thiol Disulfide Homeostasis, IMA, SOD, Oxidative Stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Guillain Barre sendromu (GBS), simetrik asendan yükselen flask parezi ve arefleksi ile karakterize akut inflamatuvar otoimmün polinöropatidir (1). GBS'nin etiyojisi tam olarak açıklanamasa da enfeksiyonlar, aşular, ameliyatlara ve hamilelik gibi durumlar anormal immünolojik tepkiyi tetikleyebilir ve bu da miyelin kılıflarının ve/veya aksonlarının dejenerasyonuna neden olur (2). GBS'de periferik sinir hasarı histopatolojik olarak demiyelinizan formlar ve aksonal dejenerasyonu olanlar olmak üzere iki türe ayrılır (3).

İnflamatuvar ve otoimmün aracılı doku hasarı hücrel metabolizmayı bozabilen ve hücre ölümüne yol açabilen reaktif oksijen moleküllerinin üretimini artmasına neden olabilir. Başlatıcı sebep ne olursa olsun oksidatif strese yol açtığına ortama salınan reaktif radikaller intraselüler metabolizma ürünlerini bozarak akson demiyelinizasyonuna ve akson dejenerasyonuna yol açar (4,5). Antioksidan savunma mekanizması ve serbest radikaller arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır. Artmış serbest radikaller reaktivite özelliği nedeniyle pek çok yoldan hücre ve dokuları zedeler. Sinir sistemindeki hücrelerde antioksidan enzimlerin az olması, hücre zarında çoklu doymamış yağ asitlerinin çok olması, miyelin yıkımı olduğunda miyelin kılıfta yoğun olarak bulunan demir iyonlarının ortama salınması ve yüksek oranda oksijen kullanımı oksidatif strese yatkınlık oluşturmaktadır. Vücuttaki oksidatif stresi göstermek için kullanılan çeşitli parametreler vardır. Bu parametrelerden bir kısmı oksidan bir kısmı ise antioksidandır. Tiyol, antioksidan parametrelerden bir tanesidir. Tiyoller karbon atomlarında bir hidrojen atomu ve bir sülfür atomunun bileşimi olan sülfidril grubu içeren (-SH) organik bileşiklerdir. Tiyoller (R-SH) oksidanlarla reaksiyona girdiğinde disülfid köprüsü (RS-SR) oluştururlar. Bir disülfid bağı kovalen bir bağıdır ve bu bağı, SS-bağı veya disülfid köprüsü (RS-SR) olarak da adlandırılır. Oluşmuş disülfid (-S-S) grupları tekrar tiyol (R-SH) gruplarına indirgenebilir; böylece dinamik tiyol disülfid homeostazı iddia edilir. Bu şekilde oksidan-antioksidan homeostazisinin ölçümü ile oksidatif stres düzeyi hakkında fikir sahibi olunabilir (170,171).

Oksidatif stres altında tiyol/disülfid (R-SH/-S-S) dengesi disülfid (-S-S) lehine bozulur ($2 RSH RS-SR + 2 H^+ + 2e^-$). Tiyol/disülfid (R-SH/-S-S) redoks durumunun artışı proliferasyona yol açarken, bu redox durumunun azalması apoptozis ve nekroza yol açmaktadır (6). Bu mekanizma, yani tiyol disülfid (R-SH/-S-S) homestazisinin bozularak dengenin oksidasyon tarafına kayması polinöropatilerin patogenezinde de rol oynuyor olabilir.

Serbest radikal metabolizması ile ilgili hücre içi enzimatik savunma mekanizmalarından biri olan SOD ise; $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ reaksiyonunu katalizler. Hidrojen peroksidin üretimi süperoksidin (O_2^-) dismutasyonu ile gerçekleşir. Bu reaksiyonda iki tane süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksid ve moleküler oksijeni oluşturur. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi bu reaksiyonu katalizler ya da spontan olarak gerçekleşir (7). Antioksidan bir enzim olan SOD değerine GBS hastalarında bakılarak hastalığın patogenezi ve prognozuna dair fikir edinilebilir.

Albumin kanda bol miktarda bulunan, 585 aminoasit kalıntısından oluşan ve karaciğerde sentezlenen farklı işlevleri olan bir proteindir. Kanda ilaçlar, bilirubin, hormon, yağ asitleri, katyonlar (Ca^+ , Na^{++} ve K^+) ve diğer ligandları reversibl veya kovalent olarak bağlar (8). Aynı zamanda dolaşımda endojen ve ekzojen kaynaklı toksik maddeler için taşıyıcı ajandır. Albumin molekülünün amino ucu (N terminal) özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisi, kobalt (Co^{++}), nikel (Ni^{++}), bakır (Cu^{++}) gibi geçişli metal iyonlarının primer bağlanma yeridir (9). Serbest radikal hasarı, enerji bağlı membran harabiyeti, serbest demir ve bakıra maruz kalma, asidoz ve hipoksi gibi durumlarda albuminin N terminal ucu modifiye olarak Co^{++} , Ni^{++} , Cu^{++} gibi geçişli metalleri bağlama kapasitesi azalır (10–12). Albuminin bu modifiye şekli iskemi modifiye albumin (IMA) olarak adlandırılır. IMA'nın artışı daha çok iskemik hadiselerde artan oksidatif hasara işaret eder.

Yaptığımız çalışmada GBS'li hastalarda oksidatif stres belirteci olan bazı biyomoleküllerin (tiyol disülfid (R-SH/-S-S), IMA, SOD) düzeyine bakıp, sağlıklı bireyler ile karşılaştırarak hastalığın patofizyolojisine ışık tutmayı, uygulanan IVIG/Plazmaferez tedavilerinin oksidatif status üzerine etkisini ve klinik iyileşme ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GUİLLAIN BARRE SENDROMU

2.1.1. Guillain-Barre Sendromunun Tanımı ve Tarihçesi

Guillain Barre Sendromu (GBS), genellikle hızlı ve progresif ilerleyen, asendan yayılım özelliği gösteren, jeneralize güçsüzlük ve duyuşal semptomlarla giden, periferik sinir ve sinir köklerinin inflamatuvar, otoimmün bir hastalıdır. Polio hastalığının eradike edilmiş olduğu ülkelerde görülen nontravmatik nöromusküler paralizilerin en yaygın nedenidir (13,14).

İlk kez 1859 yılında Jean-Baptiste Octave Landry polioya bağlı olmayan ve asendan yayımlı hızlı ilerleyen paralizi tablosunu tarif etmiştir (15,16). Landry'den 60 yıl kadar sonra Georges Guillain, Jean Alexandre Barre ve Andre Strohl, 1916'da savaş sırasında ordu hastanesinde muayene ettikleri akut ilerleyici ekstremitte güçsüzlüğü olan iki asker olgusunu Paris Hastaneleri Tıp Derneği Bülteni'nde yayınlamışlardır. Başlıca özellikleri; zamanla tam düzelen motor güçsüzlük, kutanöz reflekslerin korunduğu kaybolmuş tendon refleksleri, parestezi (objektif duyuşal kayıp olmadan), büyük kaslarda palpasyonla ağrı, motor iletimde hafif anormallik, beyin omurilik sıvısında (BOS) lenfosit reaksiyonu olmadan izole albümin yüksekliği olarak belirtilmiştir.

1919 yılında yayınladıkları bir sonraki makalelerinde ise tifo aşısı sonrası albüminositolojik disosiasyonu olan Landry tipi paralizi ile prezente, mortal seyreden bir akut polinörit olgusu bildirmişlerdir. Bu tarihten itibaren hastalık, klinisyenler tarafından Landry-Guillain-Barre veya Guillain-Barre-Strohl sendromu olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Günümüzde ise hastalığı tanımlamak için yalnızca Guillain ve Barre'nin isimleri kullanılmaktadır (15,16).

2.1.2. Guillain-Barre Sendromunun Epidemiyolojisi

GBS dünya genelinde yılda 100.000'de 1 ila 2 vaka insidansıyla görülmektedir. Tüm yaş grupları etkilenmekle birlikte, insidans yaşamın ilk on yılından sonraki her

10 yıllık yaş artışıyla birlikte yaklaşık %20 artmaktadır. Bunun sebebi yaşla birlikte otoimmün hastalıklara yatkınlık artışı ve enfeksiyonlar olabilir. Ayrıca, görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre biraz daha yüksektir. GBS'nin varyant formları arasında bölgesel farklılıklar vardır; aksonal formlar Asya'da demiyelinizan formların baskın olduğu Kuzey Amerika ve Avrupa'ya kıyasla daha yaygındır (17–20).

Hastaların yaklaşık 2/3'ü GBS kliniğinden önceki 4 hafta içinde immün sistemi tetikleyen öncül bir olay tanımlamaktadır. C. Jejuni, H. İnfluenza, E. Coli, M. Pneumonia gibi bakteriyel enfeksiyonlar; İnfluenza A ve B, CMV, HIV, Covid-19, Zika virüs, VZV, EBV, HSV, Hepatit E gibi viral enfeksiyonlar; İnfluenza A, H1N1, Meningokok, Rekombinan Zoster, Adenovirüs, Covid-19 aşılı ve cerrahi, travma, kemik iliği nakli, ilaçlar (TNF antagonistleri, takrolimus, isotretinoin, immün kontrol noktası inhibitörleri) GBS'nin öncül olayları arasında sayılabilir (21,22).

2.1.3. Guillain-Barre Sendromunun Patolojisi ve Patofizyolojisi

GBS patogenezinin temelinde 'moleküler benzerlik' vardır. Bu hipoteze göre GBS akut polinöropatisi, genellikle öncül bir enfeksiyona veya başka bir olaya karşı oluşan immün yanıtın periferik sinirlerdeki ortak epitoplara çapraz reaksiyona girmesiyle tetiklenir (moleküler taklit). Tüm miyelinli sinirler (motor, duyuşal, kraniyal, sempatik) etkilenebilir (23,24).

Patolojik değişiklikler GBS'nin klinik formlarına bağlıdır. Yaygın akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AIDP) formuna sahip hastalarda elektrodiagnostik çalışmalarda belirgin demiyelinizasyon ve sural sinir biyopsilerinde lenfositik infiltrasyon görülürken, akut motor aksonal nöropati (AMAN) formu gibi diğer formlara sahip hastalarda lenfositik infiltrasyon veya kompleman aktivasyonu olmaksızın belirgin aksonal kayıp ve az sayıda dejenere sinir lifi görülür (25).

AIDP ve Miller Fisher sendromu (MFS) varyant formunda, miyelin üreten schwann hücrelerine veya periferik miyeline karşı fokal bir inflamatuvar yanıt gelişir (26–28). Demiyelinizasyonun kan-sinir bariyerinin yetersiz olduğu sinir kökleri seviyesinde başladığı düşünölmektedir. Dural bağlantıda kan-sinir bariyerinin

bozulması, plazma proteinlerinin beyin omurilik sıvısına geçişine izin verir. Epinöriyal ve endonöriyal küçük damarların (çoğunlukla venler) aktive T hücreleri tarafından infiltrasyonunu, miyelin ve schwann hücreleri üzerinde kompleman ve immünoglobulin birikiminin olduğu makrofaj aracılı demiyelinizasyon takip eder (3,27,29).

Demiyelinizasyon sinir boyunca elektriksel uyarı iletimini bloke eder. Bu da iletimin yavaşlamasına ve kas güçsüzlüğüne neden olur. Daha fazla güçsüzlüğe neden olan daha yaygın ancak yamalı periferik sinir demiyelinizasyonunu, elektriksel iletim bloğu ve iletim yavaşlaması takip eder. Aksonal dejenerasyon ikincil yanıt olarak ortaya çıkar; kapsamı inflamatuvar yanıtın yoğunluğuyla ilişkilidir. Periferik sinir remiyelinizasyonu birkaç hafta ile ay içinde iyileşme ile gerçekleşir. Bununla birlikte hastaların küçük bir yüzdesinde, belirgin şekilde gecikmiş ve tamamlanmamış iyileşme ile bulgu veren ciddi aksonal dejenerasyon vardır.

Aksonal membrandaki epitoplara karşı gelişen immün reaksiyonlar GBS'nin akut aksonal formlarına neden olur: Akut motor aksonal nöropati (AMAN) ve akut motor ve duyuşsal aksonal nöropati (AMSAN) (26).

GBS'nin aksonal varyantlarında, antikor ve kompleman aracılı humoral immün yanıt doğrudan aksolemma hasarına yol açar (30,31). İnflamatuvar infiltrasyon azdır. Primer bağışıklık süreci Ranvier düğümlerine (bir sinir boyunca miyelin kılıfının ardışık segmentleri arasındaki kısa aralıklar) yöneliktir ve paranodal miyelin dekolmanı, düğüm uzaması, sodyum kanalı disfonksiyonu ve değişen iyon ve su homeostazının neden olduğu iletim bloğu ile aksonal tutulumuna yol açar (32). Bu süreç bazı vakalarda hızla tersine dönebilirken, diğerlerinde aksonal dejenerasyona ilerleyebilir. Motor sinirler ventral köklerde, periferik sinirde ve preterminal intramüsküler motor dallarda tutulur. Motor-duyuşsal varyantta duyuşsal sinirler de etkilenir (33).

1990'da Japonya'dan AMAN'ı; öncesinde geçirilen Campylobacter jejuni enfeksiyonuna ve GM1 monosialoganglioside karşı gelişen antikorlara bağlayan bir vaka raporu, GBS'de Campylobacter ve antigangliosid antikorlarının rolüne dikkat

çekmiştir (34–36). C. jejuni ile ilgili sonraki yayınlar, moleküler taklit yoluyla GBS gelişiminde otoantikorların mekanistik rolü hakkında daha fazla bilgi sağlamıştır (37).

C. jejuni ile enfeksiyon, GBS'nin en yaygın öncülüdür ve akut gastroenteritin önde gelen nedenlerinden biridir (38). C. jejuni, AMAN ve AMSAN ile güçlü bir şekilde ilişkili olan GM1, GD1a, GalNac-GD1a ve GD1b dahil olmak üzere spesifik gangliosidlere karşı antikor üretebilir (39). İmmüoglobulin G (IgG) anti-GM1 antikorunu taşıyan bir AMAN hastasından izole edilen bir C. jejuni suşu, GM1 gangliosidinin terminal tetrasakkaridine özdeş bir oligosakkarit yapısı göstermiştir (40). Otopsi çalışmaları, AMAN'da IgG'nin spinal ön kökün aksosomması üzerinde biriktiğini göstermektedir (39). Bu da IgG'nin AMAN gelişiminde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir (29).

Benzer şekilde, C. jejuni enfeksiyonu okülomotor sinir miyelininin bir bileşeni olan GQ1b ganglioside karşı antikor oluşturabilir (41). GQ1b antikorları, MFS ve Bickerstaff beyin sapı ensefaliti (BBE) gibi oftalmopleji ile karakterize varyantlarda sıklıkla bulunur (41,42). GQ1b ile çapraz reaksiyona giren GT1a antikorları da GBS'nin bulber formlarıyla ilişkilendirilmiştir (43,44).

GBS ile komplike olmayan, C. jejuni enteriti olan hastalar spesifik antigangliosid antikorları üretmezler (35). C. jejuni'de gangliosid ekspresyonunu değiştiren lipooligosakkarit biyosentez genlerindeki genetik polimorfizmlerin yanı sıra konakçıdaki immünojenetik faktörlerin de GBS gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (45).

GBS ile haemophilus influenzae, mycoplasma pneumoniae ve sitomegalovirüs enfeksiyonu arasında da bir ilişki vardır. Sitomegalovirüs enfeksiyonları gangliosid GM2'ye karşı antikorlarla ve ciddi motor ve duyuşal defisitlerle ilişkilendirilmiştir. Diğer enfeksiyonlar GBS'deki spesifik antigangliosid antikorları ve nörolojik paternlerle ilişkili bulunmamıştır (33,40).

Bu antigangliosid antikorları, GBS'deki akut hastalıkla olan ilişkileri ve plazma değişimi gibi immün aracılı tedavilerin GBS için etkili tedaviler olması nedeniyle GBS'yi tetikleyen patojenik bileşenler olarak kabul edilmektedir (46).

2.1.4. Guillain Barre Sendromunun Klinik Özellikleri ve Alt Tipleri

GBS'nin tipik klinik özellikleri arasında ilerleyici ve simetrik bir kas güçsüzlüğü ve derin tendon reflekslerinin yokluğu veya azalması yer alır. Hastalarda ayrıca duyu semptomları ve disotonomi de görülebilir. Hastalar tipik olarak semptomların başlamasından sonraki birkaç gün ila bir hafta içinde başvururlar. GBS semptomları tipik olarak iki haftalık bir süre boyunca ilerler. Başlangıçtan dört hafta sonra, hastaların %90'ından fazlası hastalığın klinik olarak en kötü haline ulaşmıştır (47). Semptom başlangıcından sonraki 24 saat içinde veya dört hafta sonunda en kötü seviyeye ulaşırsa, alternatif tanıları düşünülmelidir (48).

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki GBS'li hastalarla ilgili çalışmalar, öncelikle GBS'nin en yaygın formu olan akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AIDP) hastaları tanımlamaktadır (47,49). Bu hastalardaki semptomlar aşağıdakileri içerebilir:

Güçsüzlük- GBS'deki güçsüzlük, hastalığın şiddetine ve klinik alt tipine bağlı olarak, yürümede hafif zorluktan tüm ekstremitelerin, yüz, solunum ve bulber kasların neredeyse tamamen plejik olmasına kadar değişebilir. Klasik olarak, flak proksimal ve distal kol ve bacak güçsüzlüğü vardır. Güçsüzlük genellikle simetriktir ve bacaklarda başlar, ancak hastaların yaklaşık %10'unda kollarda veya yüz kaslarında başlar. Hastaların çoğu en son evrede hem kollarda hem de bacaklarda güçsüzlüğe ilerler (47).

Kraniyal sinir ve bulber semptomlar- AIDP'li hastaların %50'sinden fazlasında fasiyal sinir felçleri, %50'sinde ise orofarengeal güçsüzlük ortaya çıkar (47). Okülomotor güçsüzlük hastaların yaklaşık %15'inde görülür. Oftalmopleji dahil kraniyal sinir semptomları GBS'nin bazı varyant formlarının tanısal özelliklerindedir.

GBS'li hastaların %10 ila 30'unda solunum desteği gerektiren ciddi solunum kas güçsüzlüğü gelişir (47,50,51).

Derin tendon refleksleri- Üst ekstremitelerde veya alt ekstremitelerde azalmış veya kaybolmuş derin tendon refleksleri, başvuru sırasında hastaların yaklaşık %90'ında bulunur (47). Çoğu hastada semptomlar en uç noktaya ilerledikçe hiporefleksi gelişecektir. Bununla birlikte, GBS'li bazı hastalarda normal veya artmış derin tendon refleksleri bulunabilir (52). Bunlar arasında akut aksonal nöropatileri ve Bickerstaff beyin sapı varyant formları olan hastalar yer almaktadır. GBS'de normal refleksler, solunum yolu enfeksiyonundan ziyade ishal sonrası GBS gelişen hastalarla ilişkilendirilmiştir (52,53). Hiperrefleksi coğrafi olarak da değişkindir ve Japonya'da görülen aksonal formlarla ilişkili vakalarda daha sık bildirilmiştir (52,53).

Duyusal tutulum- Ellerde ve ayaklarda parestezi, hastaların %80'inden fazlası tarafından bildirilmektedir ancak muayenede duyuusal anormallikler sıklıkla hafiftir. Tipik olarak sırt ve ekstremitelerde bulunan sinir kökü inflamasyonuna bağlı ağrı da bir başvuru bulgusu olabilir ve GBS'nin tüm formlarına sahip hastaların üçte ikisi tarafından akut faz sırasında bildirilir (54,55).

Disotonomi- Otonomik disfonksiyon prevalansı GBS'li hastaların %38 ila 70'i arasında değişmektedir (56,57). 2020 yılında 187 GBS hastası üzerinde yapılan retrospektif bir incelemede, en sık görülen otonomik semptomlar şunlardır (57):

- İleus (%42)
- Hipertansiyon (%39)
- Hipotansiyon (%37)
- Ateş (%29)
- Taşikardi veya bradikardi (%27)
- İdrar retansiyonu (%24)

Disotonomi gelişen hastalarda daha sık kardiyojenik komplikasyonlar, hiponatremi ve daha çok engellilik oranı görülme eğilimi vardır (57). Disotonomisi olan hastalarda mortalite oranı %6 iken, disotonomisi olmayanlarda %0'dır. Şiddetli otonomik disfonksiyon ani ölümle de ilişkilendirilmiştir (58).

Otonomik tutulumla bağlı olabilen uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH), GBS'nin seyrek görülen bir komplikasyonudur (59–61). Amerika Birleşik Devletleri Nationwide Inpatient Sample verilerinde, SIADH, GBS ile hastaneye yatırılan hastalarda kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha sık görülmüştür (%5'e karşı <%1) (59).

Yaygın olmayan özellikler- GBS'nin olağandışı özellikleri arasında beyin omurilik sıvısı (BOS) proteininin ciddi şekilde yükseldiği papilödem, fasiyal miyokimi, işitme kaybı, meningeal bulgular, vokal kord paralizi ve mental durum değişiklikleri yer almaktadır (62). Buna ek olarak, geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu olarak da bilinen posterior reversible ensefalopati sendromu, yetişkinlerde ve çocuklarda GBS ile ilişkilendirilmiştir ve muhtemelen disotonomiden kaynaklanan akut hipertansiyonla ilgilidir (63–65).

Guillain-Barre sendromunun varyant formları

Tarihsel olarak GBS tek bir hastalık olarak kabul edilmekteydi. Artık çeşitli varyant formları olan heterojen bir sendrom olarak kabul edilmektedir. GBS'nin varyant formları klinik, patofizyolojik ve patolojik özelliklerin ayırt edilmesiyle tanımlanabilir. Yaygın varyant formları şunları içerir (66):

- Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AIDP)
- Akut motor aksonal nöropati (AMAN)
- Akut motor ve duyuşsal aksonal nöropati (AMSAN)
- Miller Fisher sendromu (MFS)

- Bickerstaff beyin sapı ensefaliti (BBE)
- Faringeal-servikal-brakiyal güçsüzlük

Daha yaygın görülen bir varyantla bazı özellikleri paylaşan veya GBS'nin birden fazla varyant formuyla örtüşen özelliklere sahip yaygın olmayan GBS formları da tanımlanmıştır (66).

GBS'nin klinik formları coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Uluslararası Guillain-Barre Sonuç Çalışması'na (IGOS) katılan ilk 1000 hastanın analizinde, sensorimotor varyant Kuzey ve Güney Amerika'dan gelen hastalar arasında Bangladeş veya diğer Asya ülkelerinden gelenlere kıyasla daha yaygındı (%69'a karşı %29 ve %43). Buna karşılık, saf motor varyant Bangladeş'ten gelenler arasında diğer Asya ülkelerinden veya Kuzey ve Güney Amerika'dan gelen hastalara göre daha yaygındı (69'a karşı %24 ve %14) (50). MFS ise Bangladeş'ten gelen hastaların yalnızca %1'inde görülürken, Kuzey ve Güney Amerika'dan gelen hastaların %11'inde ve Asya'daki diğer ülkelere gelen hastaların %22'sinde görülmüştür (50,67).

Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati- AIDP, GBS'nin en yaygın şeklidir. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da, AIDP vakaların yaklaşık %85 ila 90'ını temsil etmektedir. Tipik klinik özellikleri, derin tendon reflekslerinin yokluğu veya azalmasıyla birlikte ilerleyici, simetrik bir kas güçsüzlüğüdür. Çok erken dönemlerde elektrofizyolojik inceleme normal olabilir ve GBS tanısını dışlatmaz. GBS erken dönem elektrofizyolojik bulguları, F yanıt anormallikleri (latans uzaması, persistans kaybı ya da kaydedilememe, multipl A-dalgaları), sural korunma paterni ve H refleksi kaybıdır (68). Bu bulgular klasik öğretilerde AIDP için tanımlanmıştır. İğne EMG'de seyrelme görülebilir. İlerleyen haftalarda GBS alt tipine göre elektrofizyolojik bulgular zenginleşmekte, belirgin hale gelmektedir. AIDP'de multifokal demiyelinizasyon bulguları (uzun distal motor latanslar, dispers ve/veya negatif pik süresi uzun motor yanıtlar, iletim bloğu, iletim hızında belirgin derecede ve multifokal yavaşlama, duysal cevap latanslarında uzama, amplitüdlerinde düşme ya da kaybolma, vb), AMAN'da motor, AMSAN'da motor ve duysal cevap amplitüdlerinde düşme ve iğne EMG'de denervasyonu yansıtan genellikle yoğun

fibrilasyon ve pozitif diken potansiyelleri ile seyrelme paterni izlenir. Elektrofizyolojik tanı kriterleri Ho (1995), Hadden (1998), Rajabally (2015) ve Uncini (2017) kriterleridir (69,70).

Akut aksonal nöropatiler- AMAN ve AMSAN GBS'nin primer aksonal formlarıdır. Bu formlar Çin, Japonya ve Meksika'da sıklıkla görülmekle birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki GBS vakalarının tahmini %5 ila 10'unu oluşturmaktadır (50,67).

Akut motor aksonal nöropati (AMAN) ilk olarak 1986 yılında tanınmıştır (71). Vakaların çoğunun öncesinde C. jejuni enfeksiyonu vardır ve Asya'da, özellikle gençlerde görülür (39,50,72). AMAN yaz aylarında daha sık görülür. Patofizyoloji, antikör ve kompleman aracılı olarak sinir aksonunun değişen şiddette hasarından kaynaklanmaktadır (73). GBS'nin bu formu, motor sinirlerin seçici olarak tutulmasıyla AIDP'den ayrılır. Duyusal sinirler etkilenmez. Daha hızlı ilerleyebilir, ancak klinik özellikleri AIDP'ninkilere benzerdir. Elektrodiagnostik çalışmalarda erken aksonal tutulumun kanıtı, sinir iletim çalışmalarında bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdlerinde küçülme olarak görülür.

Akut motor ve duysal aksonal nöropati (AMSAN), hem duysal hem de motor liflerin belirgin aksonal dejenerasyonla etkilendiği, sıklıkla gecikmiş ve tam olmayan iyileşme ile sonuçlanan, daha şiddetli bir AMAN formudur (74). Klinik olarak AMSAN, AMAN varyantına benzer ancak ek duysal semptomlara sahiptir. AMSAN'lı hastalar üzerinde yapılan elektrodiagnostik çalışmalar, BKAP ve duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) amplitüdlerinde ciddi küçülme veya amplitüdlerin hiç alınmadığını göstermektedir. Bu hastalarda akson dejenerasyonu, iğne elektrodu elektromiyografi (EMG) çalışmalarındaki yaygın aktif denervasyon bulguları ile gösterilmiştir. AMSAN ayrıca GM1, GD1a, GalNac-GD1a ve GD1b'ye karşı antigangliosid antikörleri ile de ilişkilidir (75).

GQ1b sendromları- Ekstremitelerde güçsüzlüğünden ziyade göz hareketlerinde bozulma (oftalmopleji) ve ataksi klinik özellikleri ile karakterize edilen GBS'nin varyant formları sıklıkla GQ1b'ye karşı antikörlere karşı seropozitiflik ile ilişkilidir.

GQ1b antikorunun kraniyal sinirler ve oküler kaslar arasındaki nöromusküler bağlantılar üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (76). GQ1b gangliosid, okülomotor sinir miyelininin bir bileşenidir (41). Bu formlar anti-GQ1b sendromları olarak adlandırılabilir ve Miller Fisher sendromu, Bickerstaff beyin sapı ensefaliti ve farengeal-servikal-brakiyal (PCB) varyantlarını içerir (77). Patoloji esas olarak demiyelinizasyondan kaynaklanıyor gibi görünmektedir (78).

Miller Fisher sendromu- Oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterize klinik varyant MFS, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki vakaların yaklaşık %5 ila 10'unda ve Asya'daki vakaların %20'sinde görülür (50,79). MFS'nin tipik prezentasyonu ataksi ve arefleksi ile birlikte oftalmoplejidir, ancak MFS ile başvuran hastaların yaklaşık dörtte birinde güçsüzlük de gelişir (79,80). Tamamlanmamış formlar arasında ataksi olmadan akut oftalmopleji ve oftalmopleji olmadan akut ataksik nöropati bulunur (20,81). MFS'li bazı hastalarda fikse dilate pupiller gelişir (82).

MFS'li hastaların %85 ila 90'ında GQ1b'ye (sinirin bir gangliosid bileşeni) karşı antikorlar mevcuttur (83,84). MFS'li hastalarda elektrodagnostik çalışmalar, duyuşsal yanıtların azaldığını veya hiç olmadığını ortaya koyabilir. Klinik güçsüzlüğü olanlar, sinir iletim çalışmalarında distal latanslarda uzama veya motor yanıtların temporal dispersiyonuyla birlikte iletim bloğu gibi AIDP için tipik olan anormallikler gösterebilir (85).

Bickerstaff beyin sapı ensefaliti- BBE, oftalmopleji ve ataksinin eşlik ettiği ensefalopati ile karakterize bir GQ1b sendromudur. BBE'li 62 hastadan oluşan bir seride, %45'inde mimik kasları zayıflığı ve %34'ünde pupiller anormallikleri de içeren bulber semptomlar mevcuttur (86). BBE'li 53 hastanın gözden geçirildiği bir çalışmada, hastaların yaklaşık yarısında hafif ekstremitte güçsüzlüğü tespit edilmiştir. Refleksler ise %40 oranında normal veya artmış olarak görülmüştür (77).

BBE sadece ortak klinik özelliklerle MFS ile bağlantılı değildir, aynı zamanda anti-GQ1b antikorlarıyla da ilişkilidir ve intravenöz immün globulin (IVIG) veya plazma değişimine yanıt verebilir (87,88). BBE'li 12 İspanyol hastanın erken

elektrofizyolojik özelliklerinin (10 gün içinde) retrospektif bir incelemesi, 5 hastada (%42) DSAP amplitüdlerinde azalma, 3 hastada (%25) anormal blink refleksi görüldüğünü, demiyelinizasyon belirtisi olmadığını ve motor iletimlerde nadir anormallikler olduğunu ortaya koymuştur. İlginç bir şekilde, hastaların üçünde, bazı AMAN varyant vakalarında görülen, geri dönüşümlü iletim bozukluğunu düşündüren, seri nörofizyolojik çalışmalarda DSAP amplitüdlerinde normalleşme görülmüştür (89).

Faringeal-servikal-brakiyal güçsüzlük- GBS'nin FSB varyantı, yutma disfonksiyonuyla birlikte orofaringeal, boyun ve omuz kaslarının akut güçsüzlüğü ile karakterizedir (90,91). Bu form MFS veya BBE ile örtüşebilir (90,92). FSB varyantı olan hastalarda yüz kaslarında zayıflık da olabilir, ancak alt ekstremitte gücü ve refleksleri genellikle (90,91), ancak her zaman değil (93), korunduğu için AIDP'li hastalardan ayırt edilebilir. FSB'nin postmortem veya klinik-patolojik korelasyonları yoktur, ancak ayrıntılı seri sinir iletim çalışmaları AMAN'a benzer lokalize bir nöronal hasar modeline işaret etmektedir (20,90,91). 100 FSB hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların yarısında sıklıkla GQ1b ile çapraz reaksiyon gösteren IgG anti-GT1a antikoru (bulber disfonksiyonla ilişkili) ve dörtte birinde de AMAN'da sıklıkla görülen GM1 veya GD1a'ya karşı IgG antikoru görülmüştür (44,90).

Nadir varyantlar- GBS'nin bir dizi ek nadir varyantı vardır: Paraparezi-Paraparetik varyant, Akut pandisotonomi, Saf duyuşsal GBS, Fasial dipleji ve distal ekstremitte parestezi, Akut bulber palsi (91).

2.1.5. Tanısal Değerlendirme

GBS tanısı yardımcı incelemelerle birlikte klinik temellidir; akut başlangıçlı ilerleyici, çoğunlukla simetrik kas güçsüzlüğü ve derin tendon reflekslerinin azalması veya yokluğu şeklinde karakterizedir. Güçsüzlük; yürümede hafif zorluktan tüm ekstremitte, yüz, solunum ve bulber kasların neredeyse tamamen felç olmasına kadar değişebilir. Semptomlar tipik olarak günler ile dört hafta içinde ilerler (95).

Tanı kriterleri

İlk olarak 1978 yılında Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü (NINDS) (94) tarafından önerilen GBS tanı kriterleri klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kriterler uzman görüş birliğine dayanmaktadır ve GBS'nin anlaşılması sürecindeki gelişmelerle zaman içinde değiştirilmiştir (1,95).

Buna göre GBS tanısı için gerekli olanlar (95):

- Kollarda ve/veya bacaklarda progresif güçsüzlük. Zaaf yürüme güçlüğü kadar hafif ya da kuadripleji kadar ağır olabilir. Gövde kasları, bulber bölge, yüz kasları ve ekstraoküler kaslar tutulabilir.

- Arefleksi ya da hiporefleksi

Destekleyen bulgular (95):

- Semptomların günler ila dört hafta içinde ilerlemesi
- Nispeten simetrik olması, bilateral tutulum
- Gövde veya taraf kaslarında ağrı
- Kranial sinir tutulumuna ait belirti ve bulgular
- Otonomik disfonksiyon
- Hafif duyuusal disfonksiyon
- Semptom başlangıcında ateş yüksekliğinin olmaması
- BOS ta normal ya da hafif yükseklikte lökosit sayısına karşın (genellikle <5 hücre/mm³) protein artışı
- GBS ile uyumlu elektrodagnostik anormallikler
- İlerleme durduktan iki ila dört hafta sonra başlayan iyileşme

İtalya'da yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, GBS'li hastaların %84'ünün NINDS kriterlerini karşıladığı ve %16'sının bir varyant sendromu olduğu bulunmuştur (96). Gerekli kriterleri karşılamayan GBS'li hastalar tipik olarak GBS'nin diğer varyant formlarından biriyle uyumlu semptomlara sahip olacaktır. Örnek olarak, akut motor aksonal nöropatisi (AMAN) olan hastalarda akut ve ilerleyici simetrik ekstremitte güçsüzlüğü olabilir ancak refleksler korunabilir; Miller Fisher sendromu (MFS) olanlarda reflekslerin azaldığı ancak ekstremitte güçsüzlüğünün olmadığı akut ve ilerleyici oftalmopleji olabilir (80).

Beyin omurilik sıvısı analizi

GBS tanısını doğrulamak ve semptomların diğer kaynaklarını dışlamak için tüm hastalarda BOS analizi için lomber ponksiyon yapılmalıdır (97). GBS'li hastalarda lomber ponksiyon ile elde edilen tipik bulgu, normal beyaz kan hücresi sayımıyla birlikte yüksek BOS proteindir. Bu bulguya albüminositolojik disosiyasyon adı verilir. Yüksek protein, proksimal sinir kökleri seviyesinde kan-sinir bariyerinin geçirgenliğinin artmasına bağlı olabilir. Bir çalışmada BOS proteini çoğu hasta için 45 mg/dL ila 200 mg/dL (0,45 g/dL ila 2,0 g/L) arasında değişkenlik göstermiştir, ancak 1000 mg/dL (10 g/L) kadar yüksek protein seviyeleri de tanımlanmıştır (98).

Albüminositolojik disosiyasyon, semptomların başlangıcından itibaren geçen süreye göre değişir. Semptomların başlangıcından sonraki ilk haftada hastaların %75'i ve daha fazlasında mevcut olabilir (20,98–100). Uluslararası Guillain Barre Sonuç Çalışması'ndan (IGOS) 1231 hastanın analizinde, albüminositolojik disosiyasyon, güçsüzlüğün başlangıcının ilk 4 günlük sürecinde olan hastalarda %57,4 gün sonra bakılan hastalarda ise %84 olarak saptanmıştır (101). Albüminositolojik disosiyasyonla ilişkili GBS özellikleri arasında proksimal veya yaygın güçsüzlük ile demiyelinizan alt tip yer almaktadır. Bazı serilerde, semptom başlangıcından itibaren bir haftadan daha erken test edildiğinde hastaların üçte biri ila yarısında normal bir BOS proteini bulunur ve bu nedenle GBS tanısını dışlamaz. BOS hücre sayısı tipik olarak normaldir (yani <5 hücre/mm³) ancak 50 hücre/mm³'e kadar yükselebilir. GBS'li 494 yetişkin hastayı kapsayan bir incelemede benzer şekilde hastaların

%15'inde, 5 ila 50 hücre/mm³ arasında hafif BOS pleositozu saptanmış ve hiçbirinde pleositoz>50 hücre/mm³ bulunmamıştır (47).

Elektrodiagnostik çalışmalar

Elektrodiagnostik çalışmalar, sinir iletim çalışmaları (NCS) ve elektromiyografiden (EMG) oluşur ve çoğu hastada GBS tanısını desteklemek ve prognostik bilgi sağlamak için yapılır. Bu testler, iyileşmeyi izlemek için başvuru sırasında ve birkaç hafta sonra tekrarlamak şeklinde seri olarak yapılabilir. Bununla birlikte, tipik semptomları olan ve BOS analizinde albüminositolojik disosiyasyon saptanan hastalarda GBS tanısı için elektrodiagnostik testlere gerek olmayabilir. İlk başvuru sırasında yapılan elektrodiagnostik testler tanısal değilse, ilk çalışmadan bir ila iki hafta sonra tekrar test yapılabilir. Anormal bulgular tipik olarak güçsüzlüğün başlamasından yaklaşık üç ila dört hafta sonra en belirgin hale gelir (69). GBS'nin yaygın demiyelinizan formlarının tanısını destekleyen anormal bulguların progresyonu şunları içerir (68,102–104):

- En erken bulgular olarak uzamış veya alınamayan F dalgaları ve alınamayan H refleksleri
- Motor yanıtların temporal dispersiyonu ile uzamış distal latanslar ve iletim blokları
- Sinir iletim hızlarında üçüncü veya dördüncü haftaya kadar görülmeyen belirgin yavaşlama veya yanıt yokluğu
- Zayıf kasların iğne EMG'sinde denervasyon görülmesi

Sural korunma da GBS şüphesini güçlendirir (105). GBS ve bulber semptomları olan hastalarda anormal iletimi göstermek için fasiyal NCS ve göz kırpmaya refleksi testi gibi yardımcı çalışmalar kullanılabilir (106).

Elektrodiagnostik çalışmalar, demiyelinizan (örn. akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati) veya aksonal (örn. AMAN) patofizyolojiyi belirleyerek GBS'nin ana varyantlarını tanımlamak için de yararlı olabilir (1).

GBS'nin demiyelinizan formları, uzamış F dalga latansı, uzamış distal motor latansı, iletim blokları, temporal dispersiyon ve azalmış motor sinir iletim hızı gibi demiyelinizasyon özellikleriyle desteklenir (69).

GBS'nin aksonal formları distal motor ve/veya duyuşal amplitüdlerde küçülme ile desteklenir (69). Demiyelinizan formların aksine, tipik olarak duyuşal sinir tutulumu yoktur ve F dalgaları olmayabilir ancak önemli ölçüde uzamaz. Ek olarak, iletim hızlarında belirgin bir yavaşlama, distal latanslarda uzama veya temporal dispersiyon yoktur. Bununla birlikte, aksonal formlardaki düşük distal BKAP amplitüdüleri, GBS'nin demiyelinizan formları için daha tipik bir özellik olan iletim bloğu ile ilişkili olabilir (107). Aksonal formdaki iletim bloğu tipik olarak geri dönüşümlüdür ve BKAP amplitüdüleri fonksiyonun erken iyileşmesiyle hızla düzelir (107–109). Geri dönüşümlü iletim bloğu ilişkili AMAN'ı ayırt etmek için elektrofizyolojik tanı, ilk iki hafta yerine GBS başlangıcından üç ila altı hafta sonra yapıldığında daha güvenilirdir (110–112).

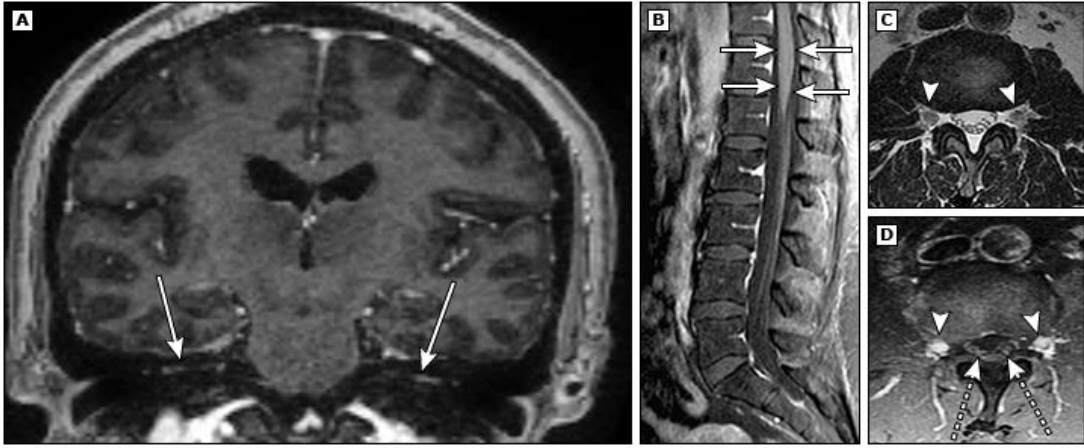
Nöroradyolojik görüntüleme

Tanısal görüntüleme tipik olarak alternatif nedenleri dışlamak için atipik semptomları olan hastalara yöneliktir. Bağırsak veya mesane disfonksiyonu olan, duyuşal seviye gösteren ve semptom başlangıcından sonraki 24 saat içinde klinik olarak en düşük seviyeye ulaşan hastalar için uygulanır. BOS ve elektrodiagnostik çalışmalar doğrulayıcı olmadığında GBS'nin klinik semptomları olan hastalar için de görüntüleme gereklidir (97).

GBS semptomları olan ve tanısal görüntüleme ile değerlendirilen çoğu hasta için beyin ve omurganın kontrastlı manyetik rezonans görüntülemesini (MRG) görürüz. Beyin ve servikal vertebra MRG'si tipik olarak bulber güçsüzlüğü ve/veya kuadriparezi olan hastalar için yapılırken, torasik ve lomber vertebra MRG'si transvers

miyelit veya miyelopatinin başka bir nedenini araştırmak için alt ekstremite güçsüzlüğü olan hastalar için yapılır (113–116). Ayrıca, omurga veya sinirlerin görüntülenmesinde GBS ile uyumlu özellikler tespit edilebilir.

MRG- Spinal MRG (şekil 1B, 1C, 1D) intratekal spinal sinir köklerinde ve kauda ekinada kalınlaşma ve/veya kontrast tutulumunu gösterebilir (113–116). Anterior spinal sinir kökleri seçici olarak tutulabilir, ancak diğer durumlarda hem anterior hem de posterior spinal sinir kökleri tutulur. İstisnai MFS vakalarında, omurilik arka kolonlarında anormallikler tanımlanmıştır (116). Beyin MRG'sinde okülomotor, abduşens ve fasiyal sinirlerde tutulum görülebilir (şekil 1A) (114,115,117).



Şekil 1. GBS kranial ve spinal MRG bulguları

Ultrasonografi- Periferik sinir ultrasonu GBS ile ilişkili yapısal değişiklikleri tanımlayabilir. GBS'li hastalarda servikal sinir kökleri akut olarak genişleyebilir ve iyileşme sırasında seri ultrason çalışmaları periferik sinirlerin kesit alanında ilerleyici iyileşme gösterebilir (118–120). Ultrasonda duysal sinirlerin korunması ve sinir kökleri ile vagus sinirinin geçici olarak genişlemesi GBS'yi kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropatiden ayırmaya yardımcı olabilir ve altı ayda değerlendirilen sinirlerin ultrasonografik olarak normalleşmesi GBS tanısının daha da doğrulanmasını sağlar (121).

2.1.6. Guillain Barre Sendromunda Ayırıcı Tanı

GBS'nin ayırıcı tanısında kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) ve diğer akut polinöropatilerin yanı sıra spinal kord hastalıkları, nöromüsküler kavşak hastalıkları ve kas hastalıkları da yer alır (Tablo 1) (20).

GBS'nin oftalmopleji ve ataksi ile karakterize varyant formlarının ayırıcı tanısı ayrıca serebral ve beyin sapı patolojilerini de içerir (43).

GBS tanısını şüpheli hale getiren özellikler:

- <24 saat veya >4 hafta sürede en kötü haline ulaşan güçsüzlük
- Seviye veren duyu kusuru (bir omurilik kökü seviyesinin altında duyu azalması veya kaybı)
- Asimetrik güçsüzlük
- Başlangıçta olan ya da süreçte ağır ve kalıcı hale gelen sfinkter kusuru
- Taraf kaslarında zaaf olmaksızın solunum güçlüğü
- Güçsüzlük olmaksızın izole duyuusal belirtiler
- Ateş yüksekliği
- Beyin omurilik sıvısı (BOS) lökosit sayısı >50/mm³

Bu özelliklerden herhangi birine sahip hastalar semptomların alternatif nedenleri açısından değerlendirilmelidir (95).

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati

Akut polinöropatilerin diğer sebepleri

- Tiamin (B1 vitamini) eksikliği
- Akut arsenik zehirlenmesi
- Toksik nöropatiler
- Lyme hastalığı
- Sistemik vaskülit
- HIV/AIDS
- Sarkoidoz
- Porfiri
- Leptomeningeal lenfoma
- Paraneoplastik sendromlar

Omurilik hastalıkları

- Akut transvers miyelit
- Kırık veya epidural apse nedeniyle omurilik sıkışması
- Omurilik enfarktüsü

Kas hastalıkları

- Akut polimiyozit
- Dermatomiyojit

- Nekrotizan miyopati
- Kritik hastalık miyopatisi
- Amiyotrofik lateral skleroz
- Progresif spinal musküler atrofi
- Poliomyelit (1,20).

Miller Fisher sendromunun ayırıcı tanısı- Miller Fisher sendromu (MFS), genellikle GBS'nin diğer formlarında bulunan taraf güçsüzlüğü olmadan ataksi ve belirgin oftalmopleji nedeniyle beyin sapı enfarktı ile karıştırılabilir. MFS semptomlarının kademeli başlangıcı ve ilerleyici olması akut inmeden ayırt edilmesine yardımcı olabilir (83).

MFS'nin ayırıcı tanısı diğer serebral hastalıkları da içerir (78):

- Wernicke ensefalopatisi
- Miyastenia gravis

Tablo 1. GBS ayırıcı tanıları

Guillain-Barre Sendromunun ayırıcı tanısı

Ayırıcı Tanı
Serebral
Akut yaygın ensefalomyelit (ADEM)
Bilateral inmeler
Psikojenik semptomlar
Serebellar
Akut serebellar ataksi sendromu
Posterior fossa yapısal lezyonu
Spinal
Ön spinal arter sendromu
Kompresyon miyelopatisi
Nöromiyelitis optika
Poliomyelit
Transvers miyelit
Akut miyelitin diğer enfeksiyöz nedenleri (örneğin, Batı Nil virüsü, koksaki virüsleri, ekovirüsleri)
Periferik sinir sistemi
Akut başlangıçlı kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati (CIDP)
Kritik hastalık polinöropatisi
Sitomegalovirüsle ilişkili radikülit
Difteri
HIV ile ilişkili radikülit
Leptomeningeal malignite
Lyme hastalığı
Metabolik ve elektrolit bozuklukları (örneğin, hipoglisemi, hipofosfatemi)
Porfiri
Tiamin eksikliği (beriberi)
Kene felci
Toksik nöropati
Vaskülit
Nöromusküler kavşak
Botulizm
Myastenia gravis
Nöromusküler blokaj ajanları
Kas hastalığı
Akut inflamatuvar miyopatiler (örneğin, dermatomyozit, polimiyozit)
Akut viral miyozit
Akut rabdomyoliz
Kritik hastalık miyopatisi
Metabolik miyopatiler (örneğin, hipokalemik, hiperkalemik)
Mitokondriyal miyopatiler
Periyodik felç

Veriler şuradan alınmıştır:

1. Evans OB. Guillain-Barre syndrome in children. *Pediatr Rev* 1986; 8:69.
2. Jones HR. Childhood Guillain-Barre syndrome: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *J Child Neurol* 1996; 11:4.
3. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:2294.
4. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 2016; 388:717.

2.1.7. Guillain Barre Sendromunda Tedavi

GBS tedavisi ana hatları ile 3 başlık altında toplanabilir:

- 1) Destek ve bakım
- 2) Hastalık modifiye edici tedavi
- 3) İlerleyen dönemde ortaya çıkabilecek sorunların tedavisi / yönetimi

Destek ve Bakım

Klinik ve başvuru süresi gibi değişkenlere bağlı olarak kimi hasta ayaktan takip edilebilir iken, kimi hastanın yoğun bakım koşullarında tedavisi gerekmektedir.

Klinik ve başvuru süresine göre GBS takip önerileri

- >4 haftada başvuran; Yürüme korunmuş, solunum sıkıntısı yok, klinik kötüleşme devam etmiyor ise klinik izlem ve FTR ile hasta takip edilebilir.
- İlk 4 haftada başvuran; klinik düzelmenin başlamadığı tüm hastalar yatırılarak izlenmelidir.
- İlk 2 haftada başvuran veya 2-4. haftada olan ancak; solunum güçlüğü şüphesi olan belirgin otonom tutulumu olan hastalar, yoğun bakım ya da yoğun bakım şartları garanti altına alınarak serviste izlenmelidir. Yatırılarak izlenen tüm hastalar mümkünse monitörize edilmeli ve tansiyon, nabız, solunum, ateş, kas gücü yakın takip edilmelidir (122,123).

Solunum problemleri: Hastaların önemli bir kısmında başvuruda veya takipte solunum problemleri ortaya çıkabilir. Hangi hastada solunumun kötü gidebileceğini öngörmek adına yapılan farklı çalışmalar vardır. Bir çalışmada, başlangıç tarihinden itibaren ilk 7 gün içinde başvuru, öksürme güçlüğü, ayakta duramama, el bilek güçsüzlüğü, başı kaldıramama ve karaciğer fonksiyon testi yüksekliğini içeren 6 maddenin 4'ünün varlığında mekanik ventilasyon ihtiyacının %85 olabileceği

gösterilmiştir (124). Vital kapasite (VC) ölçülebiliyor ise; ilk 7 günde başvuru, başı kaldırmada güçlük ve VC'nin normalin %60'ının altına düşmesi maddelerinin 3'ü de varsa yine mekanik ventilasyon ihtiyacının %85 olabileceği gösterilmiştir. Solunum yetmezliği açısından risk faktörleri klinik, elektrofizyolojik ve biyolojik başlıkları altında incelenebilir (125).

GBS hastalarında solunum yetmezliği risk faktörleri

Klinik: Diyare, vital kapasitede düşme, başvuru süresi (<1 hafta), öksürememe, ayakta duramama, el bilek güçsüzlüğü, başı kaldıramama, fasiyal-bulber tutulum

Elektrofizyolojik: Peroneal sinirde iletim bloğu, demiyelinizan tip

Metabolik: Karaciğer enzimlerinin yüksekliği

Ventilasyon ihtiyacı, başlı başına prognozu kötü etkileyen etmenler arasında olduğundan, tedavi sürecini doğrudan etkilediğinden, hasta izlemi ve mortalite üzerinde etkili olduğundan önemli bir klinik durumdur. Yine yüzde, alında aşırı terleme, takipne, abdominal paradoksal solunum, artmış sternokleidomastoid aktivitesi de solunum yetmezliğinin göstergeleridir. Mekanik ventilasyon için gerekli entübasyon kriterlerinde kabaca 20-30-40 kuralı kullanılabilir (125);

- Zorlu vital kapasite <20 mL/kg
- Maksimum inspiyum P <30 cmH₂O
- Maksimum ekspiyum P <40 cmH₂O

İki hafta içinde düzelme sağlanamaz ise trakeostomi açılabilir. Hastada klinik olarak düzelme beklentisi var ise trakeostomi hasta bazında değerlendirilerek gerekirse 1 hafta ertelenebilir.

Otonom/Kardiyovasküler problemler: En sık görülen otonomik problem taşikardidir, ancak genellikle 120/dk'yı geçmedikçe tedavi gerekmez. Hipotansiyondan kaçınmak gerekir. Dolayısıyla hipotansiyon riski olan hastalarda uzun etkili antihipertansiflerden kaçınmak ya da zorunda kalınır ise dikkatli kullanmak gerekir. Hipertansiyon için ortalama arteriyel basınç >125 mmHg olmadıkça tedavi gerekmez. Gerekli durumlarda labetalol, esmolol, nitroprusid kullanılabilir. AV blok ve asistoli gelişir ise atropin ve pacing uygulanabilir. DVT riskine karşı yeteri kadar mobil olmadığı düşünülen tüm hastalarda subkutan heparin (düşük molekül ağırlıklı) uygulanmalıdır. Ayrıca, varis çorabı giydirilmelidir. (122,126)

Elektrolit Bozuklukları: Uyumsuz ADH sendromuna ya da natriürezeye bağlı hiponatremi olabilir. İkisinin ayrımı önemlidir. Tedavide; sodyum replasmanının yanında uyumsuz ADH'da sıvı kısıtlaması, natriürezde ise sıvı ekspansiyonu gerekir (60,61).

Nütrisyon: Yüksek enerjili (40 kcal /kg) ve yüksek proteinli (2-2.5 gr/kg) diyetin kas kaybını azaltabileceği ve ekstübasyona yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Yutma güçlüğü olan hastalarda hızlıca enteral beslenmeye geçilmelidir (122).

Fizik Tedavi: Hastalığın erken döneminden itibaren başlatılmalıdır. İlk dönemde eklem hareket açıklığını koruyacak egzersizler, pozisyon (kas kısalığı ve kontraktüre karşı) ve solunum egzersizleri ön planda olmalıdır. İlerleyen dönemde hastanın kas gücünü artırma ve varsa ataksisine yönelik yürüme ve denge egzersizleri plana eklenebilir. Hasta takibinde kas gücünün yanı sıra, hastaların belirli zamanda yapabildikleri iş miktarının ya da belirli iş miktarını yapabildikleri sürenin kaydedilmesi de klinik izlem açısından faydalı olabilir (122,123).

Ağrı: GBS hastalarının 2/3'ünde değişken şiddette nöropatik ve nosiseptif ağrı görülebilmektedir. Bu nedenle hastaların ağrı karakterinin sorgulanması ve tedavinin buna göre düzenlenmesi önemlidir. Ağrı tedavisinde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, gabapentinoidler veya ağrı şiddetine göre opioidler kullanılabilir. Özellikle

ataklar halinde gelen ağrılarda karbamazepinin faydalı olabileceğine dair yayınlar vardır (127).

Hastalık Modifiye Edici Tedavi

- **Plazma değişimi (Plazmaferez)-** Plazmanın kandan selektif olarak uzaklaştırılmasını ifade eden genel bir terimdir. Ayırma işlemi genellikle santrifüj veya filtrasyon cihazları ile gerçekleştirilir (128).

- **Terapötik aferez (TA)-** Plazmanın kolloid, kristalloid veya allojenik plazma gibi başka bir sıvı ile değiştirilmesini veya anormal ya da olması gerektiğinden fazla olan hücrelerin çıkarılmasını veya değiştirilmesini ifade eden genel bir deyimdir (128).

- **Terapötik plazma değişimi (TPE)-** Tarihsel olarak, bu ifade terapötik aferez ile eş anlamlı olarak kullanılmış ve bu şekilde anlaşılmıştır, çünkü genellikle replasman sıvısı olarak sadece plazma kullanılmıştır. Ancak TPE terimi artık sadece plazma ile replasmanı içeren prosedürlere spesifik olarak kullanılmaktadır (128).

TA'nın temel mantığı, bazı patolojik maddelerin plazmadan veya patolojik hücrelerin kandan uzaklaştırılması veya seviyelerinin azaltılmasıyla, daha fazla hasarın önlenmesi veya yıkıcı bir sürecin tersine çevrilebilmesidir. Hedeflenen maddelere örnek olarak otoantikolar, immün kompleksler, kriyoglobulinler, miyelom hafif zincirleri, endotoksinler, kolesterol içeren lipoprotein ve diğerleri verilebilir (129).

TA, venöz kanın, kanı kendi bileşen hücrelerine ve plazmasına ayıran, hedeflenen patolojik hücrelerin veya plazmanın çoğunu kontrollü biçimde atılması için ayrı bir hazne içine aktaran ve kalan kanın çoğunu kısa etkili bir antikoagülan (genellikle sitrat), replasman sıvısı ve endike olduğunda normal hücrelerle birlikte hastaya geri veren ekstrakorporeal bir cihazdan geçirilmesini içerir (130).

Replasman sıvıları arasında hastaya zararlı maddenin uzaklaştırıldığı kendi plazması, allojenik (donör) plazma, farmasötik kolloid veya kristalloid bulunur (131).

TA'nın terapötik bir seçenek olarak kabul edilebilmesi için aşağıdaki koşullardan en az birinin mevcut olması gerekir (128):

- Uzaklaştırılması hedeflenen madde yeterince uzun bir yarılanma ömrüne sahip olmalıdır, böylece ekstrakorporeal uzaklaştırma endojen eliminasyon yollarından daha hızlı olur.

- Uzaklaştırılacak madde patolojik, toksik ve/veya konvansiyonel tedaviye dirençli olmalıdır ki TA ile ekstrasellüler sıvıdan hızlı eliminasyonu endike olsun.

- Uzaklaştırılması hedeflenen maddenin moleküler ağırlığı >15.000 dalton olmalıdır ki yüksek akışlı hemodiyaliz gibi daha ucuz saflaştırma teknikleriyle kolayca uzaklaştırılsın.

TA, patolojik otoantikörlerin (immünoglobulinler) uzaklaştırılmasında oldukça etkilidir. IgG'nin ortalama moleküler ağırlığı >150.000 daltondur ve gönüllülerde yapılan metabolik çalışmalara göre yaklaşık 21 günlük bir yarılanma ömrü vardır. Bazı hastalarda yarılanma ömrü daha uzun veya daha kısa olabilir. IgM daha büyüktür (pentamerik) ve daha kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir. Dolayısıyla, immünosupresif tedavi yeni antikör üretimini hızla engelleyebilse bile, antikörün plazma konsantrasyonu uzun süreler boyunca yüksek kalır (128).

TA'nın diğer potansiyel faydaları arasında; dolaşımdaki toksinlerin endojen olarak uzaklaştırılmasını artırabilecek retiküloendotelial sistemin boşaltılması; sitotoksik tedaviyi güçlendirecek lenfosit hücrelerinin uyarılması ve intravasküler hacim yüklenmesi riskini azaltacak şekilde plazma hacimlerinin yeniden doldurulması imkanı bulunmaktadır (132,133).

Terapötik aferezin kullanımı kanıta dayalı olmalıdır, endikasyona bağlı olarak nörolojik, enflamatuar, hematolojik veya diğer hastalıklar için birinci basamak, ikinci basamak veya ek tedavi olabilir. Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB) ve American Society for Apheresis (ASFA) tarafından yapılan ortak bir anket, tüm işlemlerin yarısından fazlasının Guillain Barre sendromu veya myastenia gravis gibi nörolojik durumlar için yapıldığını göstermiştir (134,135).

IgM'nin yaklaşık %75'i intravaskülerdir. Sonuç olarak, IgM seviyelerini önemli ölçüde azaltmak için genellikle bir veya iki seans yeterlidir. IgG'nin yaklaşık %45'i intravaskülerdir ve 48 saat içinde plazma IgG'si aferez öncesi seviyenin yaklaşık %60'ına döner (136,137). Bunun başlıca nedeni IgG'nin ekstravasküler kompartmanlardan intravasküler alana yeniden dağıtılmasıdır (137). Sonuç olarak, mevcut IgG'yi uzaklaştırmak için birkaç TA prosedürünü içeren daha titiz bir rejim gereklidir (130).

Ekstrakorporeal devrede ve infüze edilen kan ve sıvılarda pıhtı oluşumunu önlemek için TA prosedürlerinde antikoagülan kullanılmalıdır (138,139).

Atriyal fibrilasyon, venöz tromboembolizm veya ciddi antifosfolipid sendromu gibi endikasyonlar nedeniyle sistemik antikoagülan alan (veya başlaması gereken) hastalarda, antikoagülan seçimi kanama ve tromboz riskini dengelemeli ve aferezin antikoagülan seviyeleri ve aktivitesi üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulmalıdır (138,140).

Plazmaferez, GBS'de etkili olduğu gösterilen ilk tedavi rejimidir. Yürüme, motor fonksiyonlar, özürlülük, ventilasyon, 1 yıl sonra kas gücü parametrelerinin hepsi üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. İlk 7 günde kullanıldığında en etkili olmakla birlikte, ilk 30 güne kadar uygulandığında da etkilidir. İlk 4 hafta içinde olan, yardımsız yürüyemeyen hastalarda (GBS özürlülük skoru > 2) kullanımı önerilir (141).

Altı kez yapılan plazma değişiminin 4'e göre (hasta ventilatöre bağlı bile olsa) üstün olmadığı gösterilmiştir, o nedenle genel uygulamada 4-6 plazma değişiminin toplamda 8-12 günde (günaşırı uygulama) uygulanması önerilir (142). Daha hafif olgularda da (GBS özürlülük ölçeği skoru 2 ve altı) 2 plazma değişimi yapmanın iyileşmeyi hızlandırabildiği gösterilmiştir (142). AAN'nin GBS için immünoterapi rehberinde; ilk 4 hafta içindeki yardımsız yürüyemeyen hastalarda ve ilk 2 hafta içindeki yürümenin korunduğu hastalarda plazma değişiminin etkili olduğu belirtilmiştir (143). Yine AAN'nin nörolojik hastalıklarda plazma değişimi konulu rehberinde; bu tedavi ağır GBS tedavisinde önerilmiş, hafif olgularda düşünülebilir olarak ifade edilmiştir. Klinik pratikte 5 kür, gün aşırı, 50 mL/kg/kür ya da 200-250

mL/kg total olarak uygulanır. Replasman için albümin kullanımının TDP'ye göre daha az yan etki yaptığı öne sürülmüştür (144).

İntravenöz İmmünglobulin (IVIG)

İntravenöz immünglobulin (IVIG), çeşitli immün aracılı nörolojik bozuklukları olan hastalarda sakatlığı ve yaşam kalitesini iyileştiren biyolojik bir tedavidir. Binlerce donörden elde edilen havuzlanmış insan plazmasından soğuk etanol fraksiyonlama işlemiyle üretilen ticari IVIG, %95'in üzerinde immünoglobulin (Ig G) ile az miktarda IgA ve eser miktarda IgM içerir (145).

Öngörülen etki mekanizmaları arasında kompleman inhibisyonu, antikor bağlanması ve nötralizasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin down regülasyonu, farklılaşmış dendritik hücrelerin inhibisyonu ve patojenik antikorların lizozomal degradasyonuna yol açan neonatal Fc reseptörlerinin doyurulması yer almaktadır (145–147).

İmmünglobulinin çeşitli potansiyel anti-enflamatuvar ve immünomodülatör etkileri vardır (146,148,149).

Yetişkinlerde GBS'de IVIG kullanımını değerlendiren, 2009 kılavuzunun yayınlanmasından (150) bu yana dört Class I (151–154) çalışma tespit edilmiştir ve bunlardan biri yeni Class I çalışmadır. Plazmaferezin GBS için etkili bir tedavi olarak belirlenmesinden bu yana IVIG'yi plasebo ile karşılaştıran hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

Bir Class I çalışmasında, GBS'li 150 hasta başlangıçtan sonraki 14 gün içinde 5 gün boyunca 0,4 gm/kg/gün IVIG veya beş seans plazmaferez (PLEX) almak üzere randomize edilmiştir. 4. haftada, PLEX alan hastaların %34'ü, IVIG grubundaki %53'e kıyasla yedi puanlık bir fonksiyonel motor ölçeğinde ≥ 1 derecelik birincil son noktayı karşılamıştır ($p = .024$). PLEX ile ortalama iyileşme süresi, IVIG alan hastalarda 27 güne kıyasla 41 gündü ($p = .05$) ve ikinci gruptakiler daha az komplikasyon ve daha az mekanik ventilasyon ihtiyacı yaşadı (154).

Bir Class I RCT'de, ağır GBS'li 379 hasta (yürümek için yardıma ihtiyaç duyan veya daha kötü olarak tanımlanan) üç tedaviden birini almıştır:

5 gün boyunca 0,4 gm/kg/gün IVIG; (2) toplam 250 mL/kg'lık beş PLEX; veya (3) 5 gün boyunca 0,4 gm/kg/gün IVIG ve hemen ardından 50 mL/kg'lık beş PLEX. Ana sonuç ölçütü, 0 (sağlıklı) ile 6 (ölüm) arasında değişen yedi puanlık bir engellilik derecesi ölçeğinde 4. haftadaki düzelmeydi. 4. haftada, PLEX grubunda ortalama $0,9 \pm 1,3$; IVIG grubunda $0,8 \pm 1,3$ iyileşme olup, tek başına PLEX ve tek başına IVIG grupları arasında fark görülmedi (%95 güven aralığı [CI]: -0,22 ila 0,42). Ayrıca, kombine (PLEX ve IVIG) ve tekil tedavi grubu arasında fark görülmemiştir (151).

IVIG ile PLEX'i karşılaştıran ilave üç Class III çalışma da iki uygulama arasında sonuç açısından bir fark olmadığını göstermiştir (155,156). 2014 yılında yapılan bir Cochrane analizi IVIG'in iyileşmeyi hızlandırmada PLEX ile eşdeğer olduğu sonucuna varmıştır (157).

Bir Class I RCT'de, 39 hasta 3 gün veya 6 gün boyunca 400 mg/kg/gün IVIG almıştır. Ana sonuç ölçütü, yardımla 5 metre yürüme yeteneğini yeniden kazanmak için gereken süredir. Genel olarak, 3 günlük grup için 131 gün (54-332) olan iyileşme süresine karşılık 6 günlük grup için 84 gün (23-121) olan iyileşme süresi ile iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu; $p = .08$. Bununla birlikte, 6 günlük gruptaki ventile edilen hastalar için 86 günlük (13-151) anlamlı derecede daha hızlı bir iyileşme süresi görülürken, 3 günlük grupta bu süre 152 gün (54-332) olmuştur; $p = .04$ (152).

Bir Class I RCT'de, GBS'li ve kötü prognozlu (Modifiye Erasmus GBS Sonuç Skorunda (mEGOS) ≥ 6 skor olarak tanımlanmıştır) ≥ 12 yaş 93 hastaya 5 gün boyunca 2 gm/kg'lık ikinci bir IVIG dozu veya plasebo verilmiştir (154). mEGOS 0 (en iyi prognoz) ila 12 (en kötü prognoz) arasında derecelendirilir ve Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) toplam skoru, öncesinde ishal öyküsü ve yaşa göre değerlendirilir. 4. haftada, ikinci bir IVIG dozu alanlar ile plasebo alanlar arasında GBS engellilik skorunun birincil sonucu açısından bir fark bulunmamıştır. GBS engellilik skorunda iyileşme için düzeltilmiş ortak odds oranı 1.4 (%95 CI: 0.6-3.3; $p = .45$) idi. Ayrıca, 8., 12. ve 26. haftalarda engellilik açısından veya hastanede ya da yoğun bakım ünitesinde kalış

süresi ve ventilasyon açısından fark yoktu. Pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere ciddi advers olaylar, plaseboya (%16) kıyasla ikinci doz alanlarda (%35) daha yaygındı. Sonuç olarak IVIG ve PLEX'in GBS tedavisinde eşit derecede etkili olduğuna ve kombine tedaviden ek fayda sağlamadığına dair Class I kanıtlar mevcuttur(158). GBS'li ve kötü prognozlu hastalarda ikinci bir IVIG dozunun klinik olarak anlamlı bir fayda sağlamadığına dair Class I kanıtlar da mevcuttur (154).

İlerleyen Dönemde Ortaya Çıkabilecek Sorunların Tedavisi/Yönetimi

Tedaviye rağmen kötüleşme: IVIG veya plazma değişimi yapılmasına rağmen bazı hastalarda klinik kötüleşme devam eder. Bu durumda öncelikle tanı gözden geçirilmelidir. Tanı konusunda şüphe yoksa yeniden tedavi düzenlenebilir, ama bu konuda etkin tedavinin ne olması gerektiği konusunda yapılmış çalışma yoktur.

Plazma değişimi sonrası IVIG tedavisinin, sadece IVIG ya da plazma değişimine göre bir üstünlüğü olmadığı bildirilse de bu çalışma özellikle tedaviye rağmen kötüleşen hastalarda yapılmamıştır (158). Başlangıç tedavisi olarak plazma değişimi verilen hastalarda, ilk tedaviden 14 gün sonra 1 kez daha plazma değişimi yapılabilir. Başlangıç tedavisi olarak IVIG verilen klinik tablosu şiddetli hastalarda yeniden IVIG verilmesinin faydadan çok zarar verebileceği gösterildiğinden bu yaklaşımdan kaçınılmalıdır (154).

Relaps/tedavi ilişkili dalgalanma: Bu tablo hastaların %8-16'sında görülebilmektedir. Tanım olarak, GBS özürülük skoru ölçeğinde en az 1 puan kötüleşme olması ya da total MRC skorunun azalması durumudur. Genellikle ilk 8 hafta (ort. 21 günde) içinde olur ve en fazla 2 atak gözlenir. Öncesinde görece bir düzelme ya da kontrol altına alınma sonrası aynı klinik tablonun tekrar kötüleşmesidir. Dolayısıyla tedavinin başta iyi geldiği ama etkisinin geçici olduğu veya immün atağın devam ettiği düşünülür ve bu nedenle genel eğilim tedavi tekrarı şeklindedir. Hastaların büyük çoğunluğu bu tedaviye çok iyi yanıt verir (159).

2.1.8. Guillain-Barre Sendromunda oksidatif stres

AIDP veya GBS patolojik olarak, multifokal demiyelinizasyon ile birlikte özellikle T lenfositleri, Class II pozitif monositleri ve makrofajları içeren lenfositlerin endonöriyal perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Makrofajların miyelin lamellerini aksondan sıyırarak demiyelinizasyonda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. GM1, GD1a ve GD1b dahil olmak üzere miyelin glikolipidlerine karşı bazı otoantikolar tanımlanmıştır. Patoloji örneklerinde kompleman fiksasyonunun antikor aracılı demiyelinizasyonu indüklediği gösterilmiştir. Bazı vakalarda aksonal hasar görülebilir ve bunun yan hasar sonucu olduğuna inanılır (160).

Kalpain aracılı proteolizin birçok nörodejeneratif hastalığın bir parçası olduğu bilinmektedir. Ayrıca kalpain aktivasyonunun hayvan modellerinde aksonal dejenerasyonu artırabileceği de gösterilmiştir. Antikor aracılı kompleman aktivasyonu, motor sinir terminalinde membran atak kompleksi (MAC) tarafından oluşturulan spesifik olmayan porlar yoluyla düzensiz Ca^{+2} akışına yol açar. Bu şekilde, hücre içi Ca^{+2} artışı, minyatür son plak potansiyeli (MEPP) frekansında kontrolsüz bir artışa ve kalpain aktivasyonuna neden olacaktır, bu da substratların bozulmasına sinir terminalinin yapısal dezorganizasyonuna neden olabilir (161).

İnflamatuvar ve otoimmün aracılı doku hasarı, hücre metabolizmayı bozabilen ve hücre ölümüne yol açabilen reaktif oksijen moleküllerinin üretiminin artmasına neden olabilir. Antioksidan koruma sistemleri, hücresel dengeyi sağlamak için reaktif oksijen türevlerinin (ROS) üretimini sınırlamayı amaçlar (162). Oksidatif stres, ROS ve antioksidan moleküller arasındaki dengenin bozulmasıdır (Şekil 2).

Merkezi sinir sistemi (MSS) yüksek oksijen tüketimi nedeniyle oksidatif strese karşı oldukça hassastır ve yüksek demir ve lipid içeriği nedeniyle düşük antioksidan aktiviteye sahiptir, bu nedenle ROS'un neden olduğu hasara duyarlıdır. Buna karşılık, periferik sinir sisteminin demiyelinizan hastalıklarında oksidatif stresin etkisi hakkında çok az kanıt bulunmaktadır (163,164).

Reaktif Oksijen Türevleri Reaktif Nitrojen Türevleri (NO, HbNO, Süperoksit Radikalleri, Mn ⁺² , Fe ⁺²)	Antioksidan Enzimler (Süperoksit Dismutaz, Glutatyon Peroksidaz, Katalaz vb.)	Düşük Molekül Ağırhkl Antioksidanlar (Glutatyon, Retinol, Tokoferoller, Vitamin E metabolitleri, Karatenoidler)	Proteinler, Aminoasitler (tioredoksin, haptoglobin, albümin, metallothionin, taurin, L-arginin)
---	--	--	--

Şekil 2. Oksidatif stres, canlı organizmaların oksidatif ve anti-oksidatif mekanizmaları arasındaki denge ile tanımlanmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin üretimi ve detoksifikasyonu arasındaki dengesizlikten kaynaklanır.

Reaktif oksijen molekülleri birçok nöropati ve miyopati ile ilişkilendirilmiştir (165). GBS'nin en yaygın formunda etkilenen miyelin, yüksek lipid içeriği nedeniyle özellikle enflamatuvar süreçler sırasında oksidatif strese karşı savunmasızdır (162). Buna ek olarak, GBS patogenezinde mikrobiyal ajanlar tarafından tetiklenen moleküler taklit mekanizması sorumlu tutulmaktadır ve bu patogenetik mekanizmada esas olarak fagositik hücreler rol oynamaktadır. ROS, fagositik hücreler tarafından üretilir ve mikroorganizmalara karşı immün yanıtın başlatılmasında önemli bir rol oynar (166,167). Bu nedenle, organizmanın oksidatif stresinin artması GBS hastalığının patogenezinde yer alabilir (168,169).

GBS'de serbest radikaller ve enzimatik antioksidasyon

Demiyelinizasyonu takip eden aksonal dejenerasyon GBS'nin nörolojik fonksiyon kayıplarının ana nedenidir. Daha önce bahsedilen tüm kanıtlara rağmen, aksonal dejenerasyonun mekanizması henüz belirlenmemiştir. En az bir çiftlenmemiş elektron içeren atomlar, moleküller veya iyonlardan oluşan serbest radikallerin yıkıcı etkisini araştıran pek çok çalışma vardır. Çiftlenmemiş elektronlara sahip maddeleri incelemeyi amaçlayan elektron paramanyetik rezonans (EPR) yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada, nitrik oksit (NO), NO'nun nonhemik demir (HbNO) ile kompleksleri, lipo⁻ ve süperoksit radikallerinin bulunduğu kan ve beyin omurilik sıvısında yoğun EPR sinyallerinin varlığı gösterilmiştir. Reaktif oksijen türlerinin yol açtığı oksidatif stres, ürünlerin hücre içi yolaklarını hasara uğratarak akson demiyelinizasyonuna ve dejenerasyonuna neden olmaktadır (4).

Organizmanın redoks durumunu gösteren birçok parametre vardır ve bu parametreler GBS'li hastalarda birkaç çalışmada incelenmiştir. Daha önce 10 GBS hastasının serum örneklerini inceleyen bir çalışmada glutatyon peroksidaz, miyeloperoksidaz ve laktoferrin düzeylerinde artış saptanmamıştır (170).

Bir başka çalışmada, kan örneklerindeki eritrosit glutatyon (GSH) seviyelerinin GBS vakalarında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. SOD seviyelerinde belirgin bir değişiklik görülmemiştir. Plazma C vitamini seviyeleri de, artan E vitamini ve serum total glutatyon-S-transferaz (GST) seviyelerinin aksine önemli bir değişiklik göstermemiştir. Yüksek E vitamini seviyeleri, SOD ve vitamin C eksikliğinin kompensatuar bir mekanizması olabilir. Tedavi öncesi GBS vakalarında eritrosit malondialdehit (MDA) seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Artan GST seviyeleri ile lipid peroksidasyon substratlarının etkili bir şekilde saflaştırılması, MDA seviyelerindeki düşüşlerde önemli rol oynayabilir. Tüm bu enzimatik ve nonenzimatik antioksidanların toplam etkisi başlangıçtaki MDA düşüşüne neden olabilir (169).

GBS'li 15 hastanın dahil edildiği daha sonraki bir çalışmada, BOS'ta MDA değerlerinin arttığı, ancak serum MDA düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, serum antioksidan aktivitesinin (AOA) azaldığı görülmüştür. Bununla birlikte, BOS'ta AOA'da anlamlı bir artış gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre GBS hastalarında BOS ve serum oksidatif stres parametreleri için aynı değişiklikleri göstermemiştir (168).

GBS'de T hücre aktivitesi

GBS genellikle monofazik olarak kabul edilir, ancak hastaların %2-5'inde nöksler bildirilmiştir (42-43). Tekrarlayan Guillain-Barre sendromu (RGS), ataklar arasında tam veya tama yakın fonksiyonel iyileşme ile nökseden ve tekrarlayan semptom atakları ile karakterizedir. Bir çalışmada, RGS'li hastalarda hastalığın şiddetinin, N-formil-Met-Leu-Phe (fMLF), Trp-Lys-Tyr-Met-Val-Met-NH₂ (WKYMVM) gibi NADPH oksidaz aktive edici peptidlere yanıt olarak lökositler tarafından süperoksit anyon üretimi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, fMLF ve

WKYMVM'ye süperoksit anyon yanıtının, tam iyileşmeyen, daha fazla kalıcı motor defisiti olan ve ataklar sırasında plato fazının daha uzun sürdüğü GBS hastalarında önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir (171).

Ayrıca bazı çalışmalar ROS üretimindeki değişikliklerin T hücre bağımlı otoimmüniteyi artırdığını göstermiştir (172,173). Dolayısıyla GBS hastalarında baskın bir rol oynayan T hücre aktivitesi, ROS üretimindeki artışa bağlı olarak aktive olmaktadır. Antioksidan savunma mekanizması bozuk olan bireylerde GBS'ye yatkınlık vardır. Böylece, doğuştan gelen sistem hastalığı tetikleyen veya şiddetlendiren patojenleri temizleyerek veya antijenlerin T lenfositlerine sunumunu düzenleyerek koruyucu olabilir ve devam eden bir antijen uyarımı ile mikroorganizmaların kusurlu eradikasyonu veya kendi kendine reaktif lenfositlerin temizlenmesindeki başarısızlık organa özgü otoimmün hastalıklarla sonuçlanabilir (174). ROS T hücre aktivitesini değiştirdiğinden, GBS'de; oksidatif stresin demiyelinizasyonun bir nedeni olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak, GBS'de oksidatif stresin rolü hala bilinmemektedir, ancak bu, eksojen antioksidan desteğin hastalığın iyileşmesini kolaylaştırabileceğini anlamak için önemli bir konudur. Gelecekteki çalışmalarda antioksidan profillerinin klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte izlenmesinin, prognozun değerlendirilmesi açısından göz önünde bulundurulması yararlı olacaktır.

Tiyol (-R-SH)- disülfid (-S-S) homeostazı

Vücuttaki oksidatif stresi göstermek için kullanılan çeşitli parametreler vardır. Bu parametrelerden bir kısmı oksidan bir kısmı ise antioksidandır. Tiyol antioksidan parametrelerden bir tanesidir. Tiyoller karbon atomlarına bağlanmış bir hidrojen atomu ve bir sulfur atomunun bileşimi olan sülfidril içeren (-SH) organik bileşik sınıfıdır. Tiyoller (R-SH) oksidanlarla reaksiyona girdiğinde disülfid köprüsü (RS-SR) oluştururlar. Bir disülfid bağı kovalen bir bağıdır; bu bağ, SS-bağı veya disülfid köprüsü (RS-SR) olarak da adlandırılır. Oluşmuş disülfid grupları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir; böylece, dinamik tiyol disülfid homeostazı iddia edilir. Bu oksidan-antioksidan homeostazisinin ölçümü ile oksidatif stress düzeyi hakkında fikir

sahibi olunabilir. Oksidatif stress altında nativ tiyol/disülfid (-SH/-S-S) dengesi disülfid (-S-S) lehine bozulur ($2 RSH \rightarrow RS-SR + 2 H^+ + 2e^-$). Dinamik tiyol disülfid homeostasisi antioksidasyonun korunması, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzimatik aktivitenin regülasyonu ve selüler sinyal mekanizmalarında kritik role sahiptir. Nativ tiyol/Disülfid (-SH/-S-S) redoks durumunun artışı proliferasyona yol açarken bu redoks durumun azalması apoptozis ve nekroza yol açmaktadır (6). Bu sebeptir ki tiyol disülfid homeostasisinin bozulması polinöropatilerin patogeneğinde rol oynuyor olabilir. Şimdiye kadar dinamik nativ tiyol/disülfid (-SH/-S-S) düzeylerini ölçmek mümkün olmamıştır. Erel Ö. ve ark. tarafından yeni geliştirilen test tiyol disülfid homeostasisini değerlendirmeyi mümkün kılmaktadır (6). Sistein (Cys) ve onun disülfidi olan sistin (CySS), insan plazmasındaki başlıca düşük molekül ağırlıklı tiyol/disülfid çiftini oluşturur. Cys/CySS havuzu, biyolojik sinyal iletiminde merkezi bir redoks kontrol noktasıdır (175,176). Dinamik tiyol-disülfid homeostazı (TDH), proteinlerde tiyol oksidasyonunun tersine çevrilmesiyle ilgili olup, tiyol ve disülfid seviyelerini ifade eder. Bu homeostaz, protein fonksiyonlarının düzenlenmesi, protein yapısının stabilizasyonu, sistein kalıntılarının geri döndürülemez oksidasyonuna karşı proteinlerin korunması, şaperon fonksiyonu, enzim işlevlerinin düzenlenmesi ve transkripsiyon gibi çeşitli biyokimyasal süreçlerle ilişkili önemli bir parametredir (177–180).

Süperoksit dismutaz

Serbest radikal metabolizması ile ilgili hücre içi enzimatik savunma mekanizmalarından biri de Süperoksit Dismutaz (SOD) (EC 1.15.1.1)'dir. Bu enzim $2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ reaksiyonunu katalizler. SOD'ler, $O_2^{\cdot-}$ 'yi oksijene (O_2) ve hidrojen peroksit (H_2O_2)'ye katalitik olarak dönüştüren enzimlerdir (181–183). Hidrojen peroksitin üretimi süperoksidin ($O_2^{\cdot-}$) dismutasyonu ile gerçekleşir. Bu reaksiyonda iki tane süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluşturur. SOD enzimi bu reaksiyonu katalizler ya da spontan olarak gerçekleşir (7). Oksijenin süperoksit radikale tek değerlikli indirgenmesi biyolojik sistemlerde yaygın bir olaydır ve bu radikali katalitik olarak temizleyen SOD'lar, potansiyel sitotoksitesine karşı birincil savunmadır. SOD'lar, oksijen toksisitesine, oksijen toksisitesinin şiddetlenmesine neden olan bileşiklere,

iyonlaştırıcı radyasyona ve ayrıca uzun süreli iltihabın zararlı sonuçlarına karşı koruma sağlar (182).

Süperoksit radikali (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil (OH^-) radikalini oluşturmak için etkileşime girebilir. SOD'lar, süperoksit radikali seviyesini yok denecek kadar düşük tutarak hidroksil radikalinin oluşumunu önleyebilen metaloenzimlerdir. SOD'lar, tüm oksijen metabolize eden organizmaların hayatta kalması için gereklidir. Tüm yaşam formlarının aerobik hayatta kalması için gereklidirler. SOD'ların oksijen toksisitesine, oksijen toksisitesinin şiddetlenmesine neden olan bileşiklere, iyonlaştırıcı radyasyona ve ayrıca uzun süreli inflamasyonun zararlı sonuçlarına karşı koruma sağladığı görülmüştür (184).

SOD'lar, sahip oldukları metal kofaktöre göre dört gruba ayrılabilir: demir SOD (FeSOD), manganez SOD (MnSOD), bakır-çinko SOD (CuZnSOD) ve nikel SOD (NiSOD). Bu dört grup da prokaryotik organizmalarda bulunabilirken, ökaryotlarda FeSOD, kloroplastlarda bulunabilir, MnSOD genellikle mitokondriyalarda bulunan ve ayrıca peroksizomlarda da bulunan bir SOD türüdür, CuZnSOD ise genellikle en bol bulunan SOD olup, kloroplastta, sitozolde ve hücre dışı alanda bulunabilir. Bu enzimler, aerobik organizmalarda oldukça yaygındır. Culotta'nın maya üzerinde yaptığı son çalışmalar, manganezin, MnSOD kofaktörü olarak rolü dışında, CuZnSOD için önemli bir antioksidan yedek olarak hizmet edebileceğini göstermektedir (185).

İskemi Modifiye Albumin

Albumin kanda bol miktarda bulunan, 585 aminoasit kalıntısından oluşan ve karaciğerde sentezlenen farklı işlevleri olan bir proteindir. Kanda ilaçlar, bilirubin, hormon, yağ asitleri, katyonlar (Ca^+ , Na^{++} ve K^+) ve diğer ligandları reversibl veya kovalent olarak bağlar (8). Aynı zamanda dolaşımda endojen ve ekzojen kaynaklı toksik maddeler için taşıyıcı ajandır. Albumin molekülünün amino ucu (N terminal) özellikle aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisi kobalt (Co^{++}), nikel (Ni^{++}), bakır (Cu^{++}) gibi geçişli metal iyonlarının primer bağlanma yeridir (9). Serbest radikal hasarı, enerji bağlı membran harabiyeti, serbest demir ve bakıra maruz kalma, asidoz

ve hipoksi gibi durumlarda albuminin N terminal ucu modifiye olarak Co^{++} , Ni^{++} , Cu^{++} gibi geçişli metalleri bağlama kapasitesi azalır (10–12). Albuminin bu modifiye şekli iskemi modifiye albumin (IMA) olarak adlandırılır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA TASARIMI

Araştırma için Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan (13.12.23 / Sayı: E. Kurul – E1-23-4277) (Ek-1) onay alındı. Araştırma, Mayıs 2024-Ekim 2024 tarihleri arasında, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde yapılan, prospektif, gözlemsel bir klinik araştırmadır. Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Servisi ve Yoğun Bakımlarında yatarak takip edilen 36 GBS hastası dahil edildi. Bu hastalar 18-85 yaş aralığında GBS tanısı alan, araştırmaya katılmayı kabul eden hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile uyumlu yazılı olarak rızaları alınmış 34 gönüllü sağlıklı birey ile oluşturuldu. Hastaların başlangıçta fizik muayeneleri ve ölçek değerlendirmeleri (MRC -Medical Research Council-) yapıldı. Hastaların tedavi sonrası (IVIG/Plazmaferez) ve 1. Ayda nörolojik muayeneleri tekrar yapıldı ve MRC skoru tekrar hesaplandı. Hasta grubundan (tedaviden önce, sonra ve 1. ayda) ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerden kan örnekleri toplanıp santrifüj edildi, serumları ayrıldı ve istenen numune sayısına ulaşana kadar -80 derecede saklandı. İstenen numune sayısına ulaşıncaya serumda nativ tiyol (-SH), disülfid (-S-S), total tiyol (-SH+-S-S), IMA ve SOD düzeylerine bakıldı. Ayrıca tiyol disülfid homeostazi değerlendirilirken bizim için değerli olan disülfid/nativ tiyol (-S-S/-SH) x100, disülfid/total tiyol (-S-S/-SH+-S-S) x100, nativ tiyol/total tiyol (-SH/-SH+-S-S) x100 oranları hesaplandı.

3.2. HASTA VE KONTROL GRUBU

Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji servis ve yoğun bakımlarında Mayıs 2024- Ekim 2024 tarihleri arasında takip edilen 36 hasta dahil edildi. Hastaların bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (Ek 1) ile yazılı onamları alındı. Kontrol grubuna 34 sağlıklı birey dahil edildi. Bir hastanın kan numuneleri hemolizli olduğundan değerlendirme yapılamadı. 1 hastanın tedavi sonrası kan numunesi, 3 hastanın tedavi sonrası ve kontrol kan numunesi hemolizli olup, 6 hasta ise 1 ay sonraki kontrol randevusuna katılım göstermediğinden kan numunesi alınamadı.

Kontrol grubu için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Nöroloji polikliniğine kontrol amacıyla başvurmuş geçmişinde tamamen tedavi edilebilir nörolojik bir hastalığı olan ve bu hastalığı tedavi edilmiş, tedavisi tamamlanmış ve şu an ilaç kullanımını olmayanlar, ayrıca hiçbir hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan hastane çalışanları ve yakınlarını içeren 34 sağlıklı gönüllü alındı.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Hasta grubu için dahil edilme kriterleri:

- GBS tanısı almış olmak
- 18 -85 yaş aralığında olmak
- Araştırmaya katılmayı kabul etmiş olmak

Hasta grubu için çalışmadan dışlama kriterleri:

- Kendi rızasıyla araştırmaya katılmayı kabul etmemek
- 8 yaşından küçük, 85 yaşından büyük olmak.

Sağlıklı kontrol grubu için araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- Herhangi bir hastalığı ve kullanmakta olduğu ilaç olmaması
- Takipte malignensi sistemik hastalık ve nörolojik hastalığa sahip olmamak
- Bilgilendirme sonrası araştırmaya katılmayı kabul etmiş olmak.

Sağlıklı kontrol grubu için çalışmadan dışlama kriterleri:

- Takipte malignensi sistemik hastalık ve nörolojik hastalığa sahip olmak
- Kronik ilaç kullanım öyküsü bulunması

- Kendi rızasıyla araştırmaya katılmayı kabul etmemek

3.4. KULLANILAN ÖLÇEKLER

Hastalar; tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 1. ay olmak üzere toplamda 3 defa değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sırasında MRC (Medical Research Council) ölçeği ile motor kuvvet hesaplaması yapıldı. Eş zamanlı olarak kan örneği alındı.

Tablo 2. MRC kas gücü skalası

Kas	Taraf	Skor (0-5)	MRC kas gücü skalası (0-5)
Omuz abdüktörleri	Sol		5: Normal 4: Yerçekimine ve dirence karşı koyar 3: Yerçekimine karşı koyar, hareketi tama yakın tamamlar, dirence karşı koyamaz 2: Hareket var ancak yerçekimine karşı koyamaz 1: Hareket yok, gözle veya palpasyonla seçilebilir kas kontraksiyonları var 0: Gözle veya palpasyonla seçilebilir kas kontraksiyonları yok, tam felç
	Sağ		
Dirsek fleksörleri	Sol		
	Sağ		
Bilek ekstansörleri	Sol		
	Sağ		
Kalça fleksörleri	Sol		
	Sağ		
Diz ekstansörleri	Sol		
	Sağ		
Ayak dorsifleksörleri	Sol		
	Sağ		
Toplam (.../60)			
Kleyweg ve ark., 1988			

3.5. TİYOL DİSÜLFİD HOMEOSTAZİS PARAMETRELERİ, SOD VE IMA DÜZEYİ TESPİTİ

Serum oksidatif stres parametreleri tespiti için hastalardan tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 1. ay olmak üzere toplamda 3 defa jelli serum tüplerine venöz kan örneği alındı. 1600 G'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrıldı ve analiz zamanına kadar -80°C'de saklandı.

Tiyol disülfid homeostazisi testleri Erel ve Neşelioğlu tarafından tanımlanan otomatik spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür (186). Kısaca disülfid bağları ilk olarak sodyum borhidrür ile serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturacak şekilde indirgenmiştir.

DTNB'nin (5,5'-ditiyobis-(2-nitrobenzoik) asit) indirgenme reaksiyonunda önemi olmayan ancak ortamda bulunan sodyum borhidrit formaldehit ile uzaklaştırıldı ve reaksiyon sonrasında nativ tiyol (-SH) grupları dahil tüm tiyol grupları ortaya çıktı. Toplam tiyoller (-SH+-S-S) ile native tiyoller (-SH) arasındaki farkın yarısı dinamik disülfid (-S-S) miktarını verir. Nativ tiyol (-SH) ve toplam tiyollerin (-SH+-S-S) belirlenmesinden sonra disülfid (-S-S) miktarları, disülfid/toplam tiyol (-S-S/-SH+-S-S) yüzde oranları, disülfid/nativ tiyol (-S-S/-SH) yüzde oranları ve nativ tiyol/toplam tiyol (-SH/-SH+ -S-S) yüzde oranları hesaplandı.

IMA düzeylerinin ölçümü, girişte yine venöz kan örnekleri kullanılarak yapıldı. Örnekler 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Daha sonra alınan örnekler Eppendorf tüplerine aktararak analize kadar -80°C'de saklandı. İskemi Modifiye Albümin (IMA) varlığını tespit etmek için Albümin Kobalt Bağlanma Testi kullanıldı. Bu test, hasta serumuna 50 µL %0,1 kobalt (II) klorür (CoCl₂.6H₂O) (Sigma-Aldrich Chemie GmbH Riedstrasse 2, Steinheim, Almanya) eklenerek gerçekleştirildi. Karıştırma ve ardından albümin kobalt bağlanmasına izin vermek için 10 dakikalık inkübasyonun ardından 50 uL 1,5 mg/mL ditiyotreitöl ilave edildi. Karıştırma ve ardından 2 dakikalık inkübasyonun ardından bağlama kapasitesini azaltmak amacıyla 1,0 mL %0,9 sodyum klorür çözeltisi ilave edildi.

Kör ditiyotreitöl yerine damıtılmış suyla benzer şekilde hazırlandı. Numunelerin absorbansını bir spektrofotometre kullanılarak 470 nm'de ölçüldü. Sonuçlar absorbans birimleri (ABSU) (kyn) olarak ifade edildi.

- Tiyollerin birimleri, Micromol/L
- IMA'nın birimi, ABSU
- SOD'un birimi U/mL

Her iki test de Siemens Advia 1800 otomatik analizörde çalışıldı.

SOD ölçümü için ise stoklar halinde 0.1 M tris kakodilat tamponu pH 8.5, sodyum hidroksit ile pH 7.0'a ayarlanan 9.8 mM DETAPAC ve 0.01 N HCl içerisinde çözündürülmüş 2 mM pirogallol çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltiler -20°C'de saklandı ve kullanımdan önce eritildi. Tris kakodilat tamponu (8,3 mL) ve DETAPAC (1,7 mL), ilave edilmeden önce bir reaktif içerisinde birleştirildi. Reaksiyon karışımları 50 mM tris-kakodilat tamponu ve 1 mM DETAPAC içeriyordu. Reaksiyon, reaksiyon karışımında 0.2 mM'lik nihai bir konsantrasyon verecek şekilde pirogallol ilavesiyle başlatıldı. Örnek hacmi 25 µL, dilüent hacmi 30 µL ve reaktif hacmi 150 µL olacak şekilde karışım oluşturuldu ve 10 dakika inkübasyon ile 420 nm dalga boyunda SOD aktivitesi belirlendi.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler, bilgisayar ortamında IBM-SPSS (Versiyon 27.0) istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi.

Tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama \pm standart sapma (SD), minimum (min), maksimum (maks) değerleri kullanıldı.

Sürekli verilerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uymadığından Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi uygulandı.

Bağımlı değişkenler arası karşılaştırmalarda Friedman's Testi, Post-hoc karşılaştırmalar için Bonferroni testi kullanıldı.

Sürekli verilerin ilişkisini incelemede Spearman korelasyon analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için $p \leq 0.05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 36 hasta ve 34 kontrol grubu sağlıklı birey dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $56,22 \pm 17,52$, kontrol grubunun $43,82 \pm 14,62$ olarak bulunmuş olup, hastaların %51,2'si erkek %48,8'i kadın; kontrol grubunun ise %51,9'u erkek %48,1'i kadındır.

Hastaların %72,2'sinin ek hastalığı mevcuttur. Hastaların elektrofizyolojik bulguları incelendiğinde %41,7'si demiyelinizan; %58,3'ü aksonal nöropati özelliği göstermiştir. 36 hastanın %30,6'sında hastalık öncesi herhangi bir enfeksiyon öyküsü bulunmazken %36,1'inde ÜSYE, %22,2'sinde AGE ve %8,3'ünde İYE bulunmaktaydı.

Hastaların %72,2'sine IVIG tedavisi uygulanırken, %16,7'sine plazmaferez, %11,1'ine IVIG ve Plazmaferez kombine tedavisi uygulanmıştır. Plazmaferez uygulanan hastaların %83'ü, IVIG uygulanan hastaların %42'si, IVIG ve plazmaferez kombinasyonu alan hastaların ise %50'sinin sinir iletim çalışmasının aksonal tipte periferik nöropati ile uyumlu olduğu görülmüştür. Hastaların %19,4'ünde yoğun bakım ihtiyacı olmuş ve bu hastaların %71'i aksonal nöropati grubunda olduğu saptanmıştır. EMG yapılan 34 hastanın %79,4'ünde sinir iletim çalışması periferik nöropati ile uyumlu %20,6'sında normal olarak görülmüştür. Hastaların semptom başlangıcından itibaren geçen ortalama gün sayısı $7,91 \pm 5,82$ olarak bulunurken %5,6'sı ex olmuştur. Katılımcıların demografik bilgilerinin ve genel hastalık bilgilerinin dağılımı tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Katılımcıların demografik bilgilerinin ve genel hastalık bilgilerinin dağılımı

	Hasta (n=36)	Kontrol (n=34)	p
Yaş (yıl), ort ± SD (min-maks)	56,22 ± 17,52 (21-88)	53,82 ± 14,62 (33-86)	0,431
Cinsiyet			
Erkek	22 (51,2)	21 (51,9)	0,955
Kadın	14 (48,8)	13 (48,1)	
Ek hastalık	Hasta (n=36)	%	
Yok	10	27,8	
Var	26	72,2	
Elektrofizyolojik özelliğe göre	Hasta (n=36)		
Demiyelinizan	15	41,7	
Aksonal	21	58,3	
Hastalık öncesi enfeksiyon	Hasta (n=36)		
Yok	11	30,6	
ÜSYE	13	36,1	
ASYE	1	2,8	
AGE	8	22,2	
İYE	3	8,3	
Tedavi	Hasta (n=36)		
IVIG	26	72,2	
Plazmaferez	6	16,7	
IVIG - Plazmaferez	4	11,1	
Yoğun bakım ihtiyacı	Hasta (n=36)		
Yok	29	80,5	
Var	7	19,4	
Semptom başlangıcından hastane başvurusuna kadar geçen süre (gün), ort ± SD (min-maks)	7,91 ± 5,82 (1-30)		
EMG Sonucu	Hasta (n=34)	%	
Normal	7	20,6	
Anormal	27	79,4	
Sağkalım	Hasta (n=36)	%	
Sağ	34	94,4	
Ex	2	5,6	

n: katılımcı sayısı, %:yüzde, ort:ortalama, sd:standart sapma, min-maks:minimum-maksimum

Hastaların ilk geliş MRC değerleri ortalama $47,05 \pm 9,42$, tedavi sonrası MRC değerleri $51,11 \pm 9,43$ ve 1. ay kontrol MRC değerleri $54,27 \pm 8,05$ olarak bulunmuştur. Hastaların tedavi sonrası MRC değerleri, ilk geliş MRC değerlerinden ve ayrıca 1.ay MRC değerleri hem ilk geliş hem de tedavi sonrası MRC değerlerinden istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$). Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların ilk geliş, tedavi sonrası, 1.ay kontrol MRC değerleri

	Hasta			
	İlk geliş	Tedavi sonrası	1. Ay	P
	n=36	n=35	n=22	
MRC, ort ± SD (min-maks)	47,05 ± 9,42 (22-60)*	51,11 ± 9,43 (28-60)*	54,27 ± 8,05 (30-60)*	<0,001

ort:ortalama, sd:standart sapma, min-maks:minimum-maksimum, Friedman's Test, *Post-hoc Bonferroni, p<0,05

Oksidatif stres parametreleri değerlendirildiğinde hasta grubunun ilk geliş ortalama Nativ tiyol (-SH), Total tiyol (-SH+-S-S) ve Disülfid (-S-S) değerleri kontrol grubundan istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,05). Diğer parametreler için anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05). İlk geliş parametrelerinin hasta ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Nativ tiyol (-SH), total tiyol (-SH+-S-S), disülfid (-S-S), SOD ve IMA ilk geliş düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması

İlk geliş	Hasta (n=36)	Kontrol (n=34)	P
Nativ Tiyol (-SH) μ mol l ⁻¹ , ort ± SD (min-maks)	302,39 ± 68,44 (145,1-426,4)	355,11 ± 43,24 (276,1-453,3)	<0,001
Total Tiyol (-SH+-S-S) μ mol l ⁻¹ , ort ± SD (min-maks)	343,79 ± 77,13 (165,19-481,91)	399,69 ± 47,28 (309,35-503,81)	0,001
Disülfid (-S-S) μ mol l ⁻¹ , ort ± SD (min-maks)	20,12 ± 4,67 (9,60-32,22)	22,29 ± 2,61 (16,48-26,64)	0,018
Disülfid/Nativ tiyol (-S-S/-SH) x100, ort ± SD (min-maks)	6,69 ± 0,98 (5,67-11)	6,30 ± 0,51 (5,31-7,10)	0,182
Disülfid/Total Tiyol (-S-S/-SH+-S-S) x100, ort ± SD (min-maks)	5,89 ± 0,72 (5,09-9,02)	5,59 ± 0,41 (4,80-6,22)	0,184
Nativ tiyol/Total Tiyol (-SH/-SH+-S-S) x100, ort ± SD (min-maks)	88,21 ± 1,45 (81,96-89,82)	88,81 ± 0,81 (87,57-90,39)	0,180
SOD U/mL, ort ± SD (min-maks)	5,91 ± 2,69 (2,14-14,64)	5,63 ± 1,19 (3,45-7,90)	0,595
IMA ABSU, ort ± SD (min-maks)	0,63 ± 0,24 (0,12-1,15)	0,72 ± 0,15 (0,36-0,99)	0,125

ort:ortalama, sd:standart sapma, min-maks:minimum-maksimum, Mann-Whitney U Test, p<0,05

Tedavi öncesi, tedavi bitimi ve 1 ay sonraki tiyol disülfid homeostazisi, SOD ve IMA düzeylerinin karşılaştırılması yapıldığında hastaların tedavi sonrası ve 1.ay kontrol IMA değerleri, ilk geliş IMA değerlerine göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,05). Diğer parametreler açısından ilk geliş tedavi sonrası ve 1.ay kontrollerinde istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05). Hasta grubunda

ilk geliş, tedavi sonrası ve 1.ay kontrollerindeki parametrelerin karşılaştırılması tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hasta grubunda Tiyol-Disülfid homeostazisi, SOD ve IMA değerlerinin tedavi öncesi, tedavi bitimi ve 1 ay sonraki düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta			
	İlk geliş	Tedavi sonrası	1. Ay	p
Natif Tiyol (-SH) μ mol l ⁻¹ , ort \pm SD (min-maks)	302,39 \pm 68,44 (145,1-426,4) n=33	295,05 \pm 55,73 (195,4-425,3) n=32	310,74 \pm 72,95 (114,1-414) n=22	0,485
Total Tiyol (-SH+-S-S) μ mol l ⁻¹ , ort \pm SD (min-maks)	343,79 \pm 77,13, (165,1-481,9) n=32	332,17 \pm 60,67 (225,16-472,06) n=32	350,23 \pm 79,50 (130-463,2) n=22	0,321
Disülfid (-S-S) μ mol l ⁻¹ , ort \pm SD (min-maks)	20,12 \pm 4,67 (9,6-32,2) n=32	18,56 \pm 3,08 (12,80-25,36) n=32	19,74 \pm 4,21 (7,9-26,24) n=22	0,483
Disülfid/Natif tiyol (-S-S/-SH) x100, ort \pm SD (min-maks)	6,69 \pm 0,98 (5,6-11) n=32	6,35 \pm 0,73 (4,69-7,89) n=32	6,47 \pm 0,96 (3,26-8,18) n=22	0,280
Disülfid/Total Tiyol (-S-S/-SH+-S-S) x100, ort \pm SD (min-maks)	5,89 \pm 0,72 (5,09-9,02) n=32	5,63 \pm 0,57 (4,2-6,8) n=32	5,72 \pm 0,77 (3,0-7,0) n=22	0,217
Natif tiyol/Total Tiyol (-SH/-SH+-S-S) x100, ort \pm SD (min-maks)	88,21 \pm 1,45 (81,9-89,8) n=32	88,72 \pm 1,17 (86,3-91,4) n=31	88,55 \pm 1,54 (85,9-93,8) n=22	0,326
SOD U/mL, ort \pm SD (min-maks)	5,91 \pm 2,69 (2,14-14,64) n=31	5,73 \pm 3,11 (0,49-18,1) n=30	4,95 \pm 1,52 (2,47-8,06) n=22	0,302
IMA ABSU, ort \pm SD (min-maks)	0,63 \pm 0,24 (0,12-1,15) ^{ab} n=32	0,71 \pm 0,22 (0,12-1,07) ^a n=32	0,78 \pm 0,23 (0,2-1,2) ^b n=22	0,002*

ort:ortalama, sd:standart sapma, min-maks:minimum-maksimum, Friedman’s Test, *Post-hoc Bonferroni, p<0,05

Tedavi süreci ve iyileşme periyodunda tiyol disülfid dengesi, SOD ve IMA düzeylerindeki değişikliklerin hastaya uygulanan tedaviye göre ayrı ayrı değerlendirilmesi Tablo 7, Tablo 8 ve Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 7. Tedavide IVIG kullanılan hasta grubunda ilk geliş, tedavi sonrası ve 1.ay kontrollerindeki tiyol disülfid dengesi, SOD ve IMA karşılaştırılması

	Hasta			
	İlk geliş ort ± SD (min-maks)	Tedavi sonrası ort ± SD (min-maks)	1.Ay ort ± SD (min-maks)	p
Nativ Tiyol (-SH) μ mol l ⁻¹ , ort ± SD (min-maks)	312,62 ± 54,60 (190,6-426,4) n=26	294,86 ± 49,53 (195,40-385,10) n=24	319,94 ± 50,42 (199,2-396,4) n=14	0,168
Total Tiyol (-SH+-S-S) μ mol l ⁻¹ , ort ± SD (min-maks)	356,11 ± 59,80 (216,5-481,9) n=26	333,59 ± 53,82 (225,16-430,55) n=24	359,82 ± 53,01 (230,89-445,94) n=14	0,168
Disülfid (-S-S) μ mol l ⁻¹ , ort ± SD (min-maks)	20,71 ± 3,31 (12,99-27,76) n=26	19,36 ± 2,63 (13,81-25,36) n=24	19,94 ± 3,25 (12,67-24,98) n=14	0,807
Disülfid/Nativ tiyol (-S-S/-SH) x100 , ort ± SD (min-maks)	6,66 ± 1,03 (5,6-11) n=26	6,63 ± 0,66 (5,56-7,89) n=24	6,33 ± 1,06 (3,26-7,95) n=14	0,751
Disülfid/Total Tiyol (-S-S/-SH+-S-S) x100 , ort ± SD (min-maks)	5,86 ± 0,76 (5,09-9,02) n=26	5,84 ± 0,76 (5-6,82) n=24	5,60 ± 0,86 (3,06-6,86) n=14	0,789
Nativ tiyol/Total Tiyol (-SH/-SH+-S-S) x100 , ort ± SD (min-maks)	88,27 ± 1,52 (81,96-89,82) n=26	88,30 ± 1,03 (86,36-90) n=24	88,78 ± 1,72 (86,27-93,87) n=14	0,789
SOD U/mL , ort ± SD (min-maks)	6,30 ± 3,06 (2,154-14,64) n=26	5,97 ± 3,62 (0,49-18,10) n=24	4,99 ± 1,51 (2,47-8,06) n=14	0,122
IMA ABSU , ort ± SD (min-maks)	0,62 ± 0,23* (0,29-1,15) n=26	0,70 ± 0,23 (0,12-1,02) n=24	0,78 ± 0,24* (0,20-1,23) n=14	0,030

ort:ortalama, sd:standart sapma, min-maks:minimum-maksimum, Friedman's Test, *Post-hoc Bonferroni, p<0,05

Tedavide IVIG kullanılan hasta grubunda 1.ay kontrol IMA değeri ilk geliş IMA değerinden anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05). Diğer ölçümlerde anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 8. Tedavide Plazmaferez kullanılan hasta grubunda ilk geliş, tedavi sonrası ve 1.ay kontrollerindeki tiyol disülfid dengesi, SOD ve IMA karşılaştırılması

	Hasta			
	İlk geliş ort ± SD (min-maks)	Tedavi sonrası ort ± SD (min-maks)	1.Ay ort ± SD (min-maks)	p
Nativ Tiyol (-SH) µ mol l ⁻¹ , ort ± SD (min-maks)	223,64±101,45 (145,10-389,60) n=6	275,85 ± 64,76 (213,10-365) n=6	274,78 ± 132,34 (114,10-414) n=5	0,472
Total Tiyol (-SH+-S-S) µ mol l ⁻¹ , ort ± SD (min-maks)	252,41 ± 112,02 (165,19-435,73) n=6	306,98 ± 68,85 (238,94-399,22) n=6	310,76 ± 147,15 (130,01-463,24) n=5	0,779
Disülfid (-S-S) µ mol l⁻¹, ort ± SD (min-maks)	14,38 ± 5,30 (9,60-23,07) n=6	15,56 ± 2,21 (12,92-19,07) n=6	17,99 ± 7,49 (7,96-26,24) n=5	0,368
Disülfid/Nativ tiyol (-S-S/-SH) x100, ort ± SD (min-maks)	6,61 ± 0,63 (5,92-7,63) n=6	5,74 ± 0,58* (4,69-6,28) n=6	6,73 ± 0,64* (5,95-7,68) n=5	0,018
Disülfid/Total Tiyol (-S-S/-SH+-S-S) x100, ort ± SD (min-maks)	5,83 ± 0,49 (5,29-6,62) n=6	5,15 ± 0,47* (4,29-5,58) n=6	5,92 ± 0,50* (5,31-6,66) n=5	0,018
Nativ tiyol/Total Tiyol (-SH/-SH+-S-S) x100, ort ± SD (min-maks)	88,32 ± 0,98 (88,76-89,41) n=6	89,79 ± 1,03 (88,85-91,43) n=6	88,14 ± 1,0 (86,69-89,37) n=5	0,053
SOD U/mL, ort ± SD (min-maks)	4,87 ± 1,41 (2,80-6,75) n=6	5,45 ± 2,15 (1,97-8,56) n=6	4,93 ± 1,37 (3,13-6,91) n=5	0,105
IMA ABSU, ort ± SD (min-maks)	0,79 ± 0,23 (0,41-1,02) n=6	0,72 ± 0,26 (0,35-1,07) n=6	0,86 ± 0,14* (0,71-1,11) n=5	0,049

ort:ortalama, sd:standart sapma, min-maks:minimum-maksimum, Friedman's Test, *Post-hoc Bonferroni, p<0,05

Tedavide Plazmaferez kullanılan hasta grubunda 1.ay kontrollerinde disülfid/nativ tiyol (-S-S/-SH) ve disülfid/total tiyol (-S-S/-SH+-S-S) değerleri tedavi sonrası değerlere göre anlamlı yüksek bulunurken, 1. ay kontrol IMA değeri ilk geliş ve tedavi sonrası değerlerden anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05). Diğer ölçümlerde anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 9. Tedavide IVIG-Plazmaferez kullanılan hasta grubunda ilk geliş, tedavi sonrası ve 1.ay kontrollerindeki tiyol disülfid dengesi, SOD ve IMA karşılaştırılması

	Hasta			
	İlk geliş ort ± SD (min-maks)	Tedavi sonrası ort ± SD (min-maks)	1.Ay ort ± SD (min-maks)	P
Nativ Tiyol (-SH) μ mol l ⁻¹ , ort ± SD (min-maks)	339,45 ± 19,53 (326,40-367,80) n=4	324,90 ± 77,47 (238,40-425,30) n=4	323,52 ± 43,54 (259,20-355,10) n=4	0,936
Total Tiyol (-SH+-S-S) μ mol l ⁻¹ , ort ± SD (min-maks)	387,18 ± 30,47 (367,09-432,24) n=4	362,18 ± 85,87 (263,99-472,06) n=4	365,98 ± 44,08 (301,62-401,06) n=4	0,779
Disülfid (-S-S) μ mol l ⁻¹ , ort ± SD (min-maks)	23,86 ± 5,60 (20,25-32,22)	18,64 ± 4,36 (12,80-23,38) n=4	21,22 ± 1,29 (19,88-22,98) n=4	0,472
Disülfid/Nativ tiyol (-S-S/-SH) x100, ort ± SD (min-maks)	6,98 ± 1,20* (6,20-8,76) n=4	5,74 ± 0,41* (5,37-6,31) n=4	6,65 ± 1,04 (5,90-8,18) n=4	0,018
Disülfid/Total Tiyol (-S-S/-SH+-S-S) x100, ort ± SD (min-maks)	6,11 ± 0,90* (5,51-7,45) n=4	5,14 ± 0,33* (4,85-5,60) n=4	5,86 ± 0,79 (5,28-7,03) n=4	0,018
Nativ tiyol/Total Tiyol (-SH/-SH+-S-S) x100, ort ± SD (min-maks)	87,77 ± 1,82* (85,09-88,97) n=4	89,70 ± 0,67* (88,79-90,31) n=4	88,27 ± 1,59 (85,94-89,44) n=4	0,018
SOD U/mL, ort ± SD (min-maks)	5,10 ± 0,46 (4,77-5,76) n=4	4,97 ± 1,35 (3,45-6,42) n=4	4,85 ± 2,14 (2,63-7,73) n=4	0,989
IMA ABSU, ort ± SD (min-maks)	0,50 ± 0,31 (0,12-0,80) n=4	0,76 ± 0,06 (0,71-0,85) n=4	0,69 ± 0,28 (0,45-1,03) n=4	0,472

ort:ortalama, sd:standart sapma, min-maks:minimum-maksimum, Friedman's Test, *Post-hoc Bonferroni, p<0,05

Tedavide IVIG-Plazmaferez kullanılan hasta grubunda tedavi sonrası disülfid/nativ tiyol (-S-S/-SH) ve disülfid/total tiyol (-S-S/-SH+-S-S) değerleri ilk gelişe göre anlamlı düşük bulunurken, nativ tiyol/total tiyol (-SH/-SH+-S-S) değeri anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05). Diğer ölçümlerde anlamlı fark görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 9).

MRC değerleri ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde SOD ve IMA düzeyleri herhangi bir korelasyon göstermemiştir. Tiyol-Disülfid homeostazisine bakıldığında hastaların tedavi sonrası MRC değerleri ile tedavi sonrası nativ tiyol (-SH), total tiyol (-SH+-S-S) ve nativ tiyol/total tiyol (-SH/-SH+-S-S) değerleri arasında pozitif, disülfid/total tiyol (-S-S/-SH+-S-S) ve disülfid/nativ tiyol (-S-S/-SH) değerleri ile negatif korelasyon tespit edilmiştir. ($r=0,354$, $p=0,047$; $r=0,351$, $p=0,049$; $r=0,359$, $p=0,047$; $r=-0,351$, $p=0,049$; $r=-0,353$, $p=0,047$). Birinci ay kontrol MRC değerleri ile nativ tiyol (-SH) ve total tiyol (-SH+-S-S) değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. ($r=0,502$, $p=0,17$; $r=0,514$, $p=0,014$). Hastaların geliş MRC değerleri ile tiyol-disülfid homeostazisi arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Hastaların ilk geliş, tedavi sonrası ve 1. Ay MRC değerlerinin parametreler ile korelasyonu

İlk geliş		nativ tiyol (-SH) $\mu \text{ mol I}^{-1}$	total tiyol (-SH+-S-S) $\mu \text{ mol I}^{-1}$	disülfid (-S-S) $\mu \text{ mol I}^{-1}$	disülfid/nativ tiyol (-S-S/-SH)	disülfid/total tiyol (-S-S/-SH+-S-S)	nativ tiyol/total tiyol (-SH/-SH+-S-S)	SOD U/mL	IMA ABSU
MRC	R	,561	,510	,352	-,261	-,263	,263	-,105	-,037
	P	,001	,003	,048	,149	,145	,146	,572	,841
	N	33	32	32	32	32	32	31	32
Tedavi sonrası		nativ tiyol (-SH) $\mu \text{ mol I}^{-1}$	total tiyol (-SH+-S-S) $\mu \text{ mol I}^{-1}$	disülfid (-S-S) $\mu \text{ mol I}^{-1}$	disülfid/nativ tiyol (-S-S/-SH)	disülfid/total tiyol (-S-S/-SH+-S-S)	nativ tiyol/total tiyol (-SH/-SH+-S-S)	SOD U/mL	IMA ABSU
MRC	R	,354	,351	,141	-,353	-,351	,359	,359	-,103
	P	,047	,049	,441	,047	,049	,047	,052	,575
	N	32	32	32	32	32	31	30	32
Kontrol		nativ tiyol (-SH) $\mu \text{ mol I}^{-1}$	total tiyol (-SH+-S-S) $\mu \text{ mol I}^{-1}$	disülfid (-S-S) $\mu \text{ mol I}^{-1}$	disülfid/nativ tiyol (-S-S/-SH)	disülfid/total tiyol (-S-S/-SH+-S-S)	nativ tiyol/total tiyol (-SH/-SH+-S-S)	SOD U/mL	IMA ABSU
MRC	R	,502	,514	,376	-,337	-,341	,337	-,046	-,327
	P	,017	,014	,084	,126	,121	,126	,839	,137
	N	22	22	22	22	22	22	22	22

n:katılımcı, r:spearman korelasyon katsayısı, Spearman Korelasyon, p<0,05

Plazmaferez tedavisi alan hastaların ilk geliş MRC değerleri IVIG tedavisi alan ve Plazmaferez-IVIG tedavisi alan hastalara göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$). IVIG tedavisi alanlar ile Plazmaferez-IVIG alanlar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Zaman içindeki değişim farkına baktığımızda ise Plazmaferez-IVIG tedavisi alan hastaların tedavi öncesi- tedavi sonrası ve tedavi öncesi-1.ay kontrol MRC farkı tek başına IVIG tedavisi alanlardan ve tek başına plazmaferez tedavisi alanlardan anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Tedavi sonrası-1.ay kontrol MRC farkı tek başına IVIG ve Plazmaferez tedavisi alan hastalarda MRC farkı açısından anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$). Hastaların MRC değerlerinin aldıkları tedaviye göre karşılaştırılması tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. Hastaların MRC değerlerinin aldıkları tedaviye göre karşılaştırılması

	Tedavi			p
	IVIG n=26	Plazmaferez n=6	Plazmaferez - IVIG n=4	
İlk geliş MRC, median (%25-%75 ICL)	51 (41,5-54,25) a	38,5 (32,5-40) ^{a b}	53 (46,60) ^b	0,007
	IVIG (n=26)	Plazmaferez (n=6)	Plazmaferez - IVIG (n=4)	
Tedavi Öncesi -Tedavi Sonrası MRC farkı, median (%25/%75 ICL)	-4 (-5,5/-1) ^a	-10 (-19,5/-1,5) ^b	0,5 (0-12,5) ^{ab}	0,010
Tedavi Öncesi-1.Ay Kontrol MRC farkı median (%25/%75 ICL)	-6 (-16 /-3) ^a	-18 (-20 / -8) ^b	0 (-1,5 / 12,25) ^{ab}	0,007
Tedavi Sonrası-1.Ay Kontrol MRC farkı median (%25/%75 ICL)	-2 (-5,5 / -2)	-2 (-5/0)	0 (-2,25 / 0)	0,347

median:ortanca, %25-%75 ICL:çeyrekler aralığı, Kruskall Wallis Test, *Post-hoc Bonferroni, $p<0,05$

5. TARTIŞMA

GBS, akut edinilmiş güçsüzlüğün en yaygın nedenlerinden biridir ve genellikle önceki bir enfeksiyon tarafından tetiklenir (11-12). Bazı çalışmalarda hastaların üçte ikisinde daha önce solunum yolu veya gastrointestinal enfeksiyon öyküsü bildirilmektedir (187,188). Uluslararası Guillain Barre Sendromu Sonuç Çalışması'nda (IGOS), hastaların %76'sı GBS'den önceki dört haftada tetikleyici bir olay bildirmiştir (50). Bunun, %35'i üst solunum yolu enfeksiyonunu ve %27'si de gastroenteriti içermektedir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların %69,4'ünde hastalık öncesi enfeksiyon öyküsü olup bunların; %36,1'i üst solunum yolu enfeksiyonu, %22,2'si akut gastroenterit ve %8,3'ü idrar yolu enfeksiyonu idi.

GBS, dünya çapında yılda 100.000 kişide 1-2 vaka genel insidans oranıyla görülür ve tüm yaş gruplarını etkiler (17,20,48). Bazı çalışmalar GBS'de cinsiyet farkı olmadığını bildirmiş olmasına karşın çalışmamızda da olduğu gibi birçok çalışmada insidansının erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5-8). Çalışmamızda E/K=1,57 olarak saptadık ve bulgu literatür ile uyumluydu. GBS her yaşta görülebilmesine karşın yaş ile birlikte artar ve en çok genç erişkin ve yaşlılarda olmak üzere bimodal bir pik gösterir (189,190). Bizim olgularımızın da yaş ortalaması 56,2 olarak bulunmuştur.

GBS kliniğinde ana bulgular akut başlangıçlı, ilerleyici, çoğunlukla simetrik kas güçsüzlüğü ve derin tendon reflekslerinin azalması veya yokluğudur. GBS'nin klinik tanısı, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve elektrodiagnostik çalışmalar gibi tanısal testlerin sonuçları ile desteklenir (1). Elektrodiagnostik çalışmalar sinir iletim çalışmaları (NCS) ve elektromiyografiden (EMG) oluşur ve çoğu hastada GBS tanısını desteklemek ve sinir disfonksiyonunun ciddiyeti hakkında prognostik bilgi sağlamak için yapılır. Sinir iletim çalışmaları ilk bir haftada normal olabilir. Hastalık ilerledikçe periferik nöropati bulguları belirginleşir (97). Bizim olgularımızda hastalığın başlangıcından sinir iletim çalışması tetkikine kadar geçen süre $7,9 \pm 5,8$ gün olarak saptandı ve %20,6'sı normal %79,4'ünde ise periferik nöropati bulguları görüldü. Normal olanların hastalık başlangıcından EMG tetkikine kadar geçen süresi literatürle uyumlu olarak $4,2 \pm 2,3$ gündü.

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da olguların %85-90'ını demiyelinizan formu oluşturur ve aksonal formlar Çin, Japonya ve Meksika'da çok daha sık görülürken, Amerika Birleşik Devletleri'nde %5-10 sıklığında bildirilmiştir (50,67). 2014 yılında ülkemizde yapılan 36 olguluk bir çalışmada GBS hastalarının %61,1'i AIDP, %11'i AMAN, %22'si AMSAN ve %5'i Miller Fisher Sendromu olarak saptanmıştır (191). Yine ülkemizde yapılan 45 olguluk bir diğer çalışmada hastaların %86,6'sı AIDP, %8,8'i AMAN, %4,4'ü Miller Fisher olarak bildirilmiştir (192). Bizim çalışmamızda ise hastaların %41,7'si demiyelinizan özellik gösterirken %58,3'ü aksonal özellik göstermiştir. Bizim hasta popülasyonumuzda aksonal tiplerin fazla olması muhtemeldir ki hastanemizin ülkenin en büyük hastanesi olması dolayısıyla pek çok merkezden ağır klinikle başvuran ve hızla kötüleşen hastaların, öyle ki bunların aksonal formlar olması kaçınılmazdır, kliniğimize sevk edilmesinin bir neticesidir.

GBS'nin standart tedavileri arasında plazma değişimi ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) yer almaktadır. İntravenöz immünoglobulin (IVIG) ve plazma değişimi (PE) benzer küratif etki ve relaps oranları sağlamaktadır (193) Araştırmalar, IVIG'in GBS'yi tedavi etmede PE ile benzer bir etkiye sahip olduğu göstermektedir; ancak, azaltılmış komplikasyonları ve riskleri nedeniyle daha güvenli kabul edilmektedir(194). Bizim çalışmamızda da hastaların %72,2'sine IVIG tedavisi uygulanırken %16,7'sine plazmaferez, %11,1'ine IVIG ve Plazmaferez kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Bu da klinik yaklaşımımızda daha çok IVIG tedavisi kullanıldığını göstermektedir.

Yoğun bakım desteğine rağmen GBS'li hastaların yaklaşık %3 ila %7'si hayatını kaybetmektedir (195–197). Mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyan hastalar arasında mortalite oranı yaklaşık %20'dir. Ölüm nedenleri arasında akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis, pulmoner emboli ve açıklanamayan kardiyak arrest bulunmaktadır (198). Bizim olgularımızda ise mortalite oranı %5,6 olup ölüm nedenleri sepsisti.

GBS'nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olsa da immünolojik mekanizmaların yanı sıra oksidatif stresin hastalık süreçlerinde önemli bir rol oynadığı

giderek daha fazla kabul görmektedir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimi ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan bir süreçtir. Bu süreç, hücre zarı lipitlerinden proteinlere ve DNA'ya kadar birçok biyomolekülde hasara yol açabilir. GBS'de, oksidatif stresin immünolojik süreçleri tetiklediği ve periferik sinirlerde miyelin kaybı ile aksonal dejenerasyona neden olduğu düşünülmektedir (164).

GBS'de oksidatif stresi inceleyen bir dizi çalışma vardır, sonuçlar değişkendir. Kumar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Guillain Barre sendromlu (GBS) hastalarda eritrosit glutatyon (GSH), Süperoksit Dismutaz (SOD), malondialdehit (MDA), vitamin C, E ve serum glutatyon-S-transferaz (GST) düzeyleri bakılmıştır. GBS hastalarında tedavi öncesi ilk geliş kanlarında antioksidan bir molekül olan GSH ve oksidatif hasarı gösteren lipid peroksidasyon ürünü olan MDA seviyeleri azalmış, antioksidan olan SOD ve C vitamini düzeyleri ise kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik olmamıştır. E vitamini ve antioksidan bir enzim olan GST miktarı ise kontrol grubuna göre artmıştır. GST, GBS hastalarında anlamlı bir artış göstererek lipid peroksidasyon ürünlerinin detoksifikasyonunda rol almıştır. Belirgin şekilde yükselmiş olan GST'nin, lipid peroksidasyon ürünlerinin etkili bir şekilde uzaklaştırılmasından sorumlu olması, bu çalışmada MDA seviyelerindeki belirgin düşüşü açıklamaktadır. Yani tedavi öncesi GBS hastalarında MDA seviyeleri düşük bulunmuş, bu durum serbest radikal toksisitesine karşı antioksidanların etkili çalıştığını göstermiştir. Bu bulgular, GBS hastalarındaki serbest oksijen radikal toksisitesinin, glutatyon ve diğer antioksidan mekanizmalarla azaltılmaya çalışıldığını göstermiştir (169). 2017 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise antioksidan olan tokoferol (γ -tokoferol ve δ -tokoferol) seviyeleri GBS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin şekilde azalmıştır. Alfa-karoten seviyeleri artış gösterirken, MDA ve antioksidan bir enzim olan miyeloperoksidaz (MPO) seviyelerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Bu bulgular GBS hastalarında, lipofilik antioksidan savunmanın zayıfladığı ve bunun reaktif oksijen türlerine karşı direnci düşürdüğünü öngörmüştür (199). 2006 yılında yapılan başka bir çalışmada, GBS hastalarında viral polinöropati patogenezinde oksidatif metabolizmanın rolünü belirlemek için, çiftlenmemiş elektronlara sahip maddeleri (serbest radikaller) incelemeyi amaçlayan

elektron paramanyetik rezonans (EPR) yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada, nitrik oksit (NO), NO'nun nonhemik demir (HbNO) ile kompleksleri, lipo⁻ ve süperoksit radikallerinin bulunduğu kan ve beyin omurilik sıvısında yoğun EPR sinyallerinin varlığı gösterilmiştir. Ayrıca serbest Mn⁺² ve Fe⁺² sinyallerinin ortaya çıktığı, katalaz gibi enzimatik antioksidanların ve seruloplazmin gibi nonenzimatik antioksidanların aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Nihayetinde reaktif oksijen türlerinin yol açtığı oksidatif stresin, ürünlerin hücre içi yollarını hasara uğratarak akson demiyelinizasyonuna ve dejenerasyonuna neden olabileceği düşünülmektedir (4).

Ayrıca bazı çalışmalar ROS üretimindeki değişikliklerin T hücre bağımlı otoimmüniteyi artırdığını göstermiştir (172,173). Dolayısıyla GBS hastalarında baskın bir rol oynayan T hücre aktivitesi, ROS üretimindeki artışa bağlı olarak aktive olmaktadır. Antioksidan savunma mekanizması bozuk olan bireylerde GBS'ye yatkınlık vardır. Böylece, doğuştan gelen sistem hastalığı tetikleyen veya şiddetlendiren patojenleri temizleyerek veya antijenlerin T lenfositlerine sunumunu düzenleyerek koruyucu olabilir ve devam eden bir antijen uyarımı ile mikroorganizmaların kusurlu eradikasyonu veya kendi kendine reaktif lenfositlerin temizlenmesindeki başarısızlık organa özgü otoimmün hastalıklarla sonuçlanabilir (174). ROS T hücre aktivitesini değiştirdiğinden, GBS'de; oksidatif stresin demiyelinizasyonun bir nedeni olduğu düşünülebilir.

Görüldüğü üzere oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi ile elde edilen verilerin yorumlanması aslında güçtür. Bir oksidan molekülün düşük bulunması hastalıkta rolü olmadığına yahut oksidasyonun artmadığına işaret edebileceği gibi patofizyolojik süreçte bir savunma mekanizması olarak artmış antioksidan savunmanın etkili olduğuna da işaret edebilir. O halde organizmanın dinamik redoks sisteminin objektif değerlendirilmesine ihtiyaç vardır ki tiyol-disülfid homeostazisinin değerlendirilmesi buna olanak tanıyabilir.

Bu sebeple çalışmamızda oksidatif stres biyobelirteçlerinden olan ve oksidatif statusta arttığı bilinen IMA ve antioksidan bir molekül olan SOD; diğer taraftan global olarak oksidatif statusu değerlendirmeyi mümkün kılan tiyol disülfid homeostazisi

GBS'li hastalarda değerlendirilmiş, bu biyobelirteğlerin klinik durum ve tedavi yanıtlarıyla ilişkileri araştırılmıştır.

Giderek artan sayıda kanıt, tiyol disülfid homeostazının diyabet, hipertansiyon, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, ailevi akdeniz ateşi (FMF), inflamatuvar bağırsak hastalıkları, meslek hastalıkları, gebelik diyabeti ve preeklampsi gibi çeşitli hastalıklarda rol oynadığını göstermiştir (186). Gümüşyayla ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı bir çalışmada GBS hastalarında gelişte nativ tiyol (-SH), total tiyol (-SH+-S-S) düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur (200). Yine bir diğer çalışmada, diyabetik ve non-diyabetik aksonal polinöropatili hastalarda tiyol düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (201).

Çalışmamızda da GBS hastalarının kontrol grubuna kıyasla ilk gelişte nativ tiyol (-SH), total tiyol (-SH+-S-S) ve disülfid (-S-S) düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, GBS'de oksidatif stresin artmış olduğunu ve antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığını ortaya koymaktadır. Tiyol/Disülfid dengesindeki bozulma, oksidatif stresin biyolojik sonuçlarından biridir ve bu biyobelirteğlerin hastalık patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir (178,202,203). Oksidatif stres altında tiyoller disülfid bağları oluştururlar. Dolayısıyla dengenin disülfid tarafına kayması beklenir, öyle de olmuştur, keza homeostazisin göstergesi olarak disülfid/nativ tiyol (-S-S/-SH) oranı istatistiksel anlamlılıkta olmasa da hasta grubunda artmıştır. Diğer taraftan sonuçlarımız hem total tiyol (-SH+-S-S) hem disülfid (-S-S) seviyelerinde anlamlı düşüşü ortaya koymuştur ki bu, disülfidlerin de kaynağı antioksidan tiyollerde çok bariz bir azalma ile izah edilebilir (204).

GBS'li hastalarda SOD pek çalışılmış değildir. 2004 yılında yapılan bir çalışmada GBS hastalarında SOD seviyeleri kontrol grubuna kıyasla değişmemiştir. (164). Bizim alışmamızda da hasta grubu ile kontrol grubu arasında SOD değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

IMA; akut koroner sendrom, akut inme, neonatal hipoksik iskemik ensefalopati gibi hastalıklarda incelenmiş ve bu hastalıklarda kontrol grubunda göre belirgin artış

göstermiştir (201,202). GBS hastalarında ise daha önce çalışılmamıştır. Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında IMA değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastalarımıza plazmaferez, IVIG ve IVIG-Plazmaferez kombinasyon tedavileri uygulanmış olup, tedavi öncesi, tedavi bitimi ve 1 ay sonraki tiyol-disülfid homeostazisi, SOD ve IMA düzeylerinin karşılaştırılması yapıldığında tiyol parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Hastaların tedavi sonrası ve 1.ay kontrol IMA değerleri, ilk geliş IMA değerlerine göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. SOD düzeyleri ise tedavi sonrasında daha düşük görüşmüştür fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yapılan bir çalışmada ise SOD düzeylerinde tedavi sonrası örneklerde hafif bir artış görüşmüş ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (164).

Tedavi gruplarına ayrı ayrı baktığımızda, IVIG alan grupta tiyollerin tedavi sürecinde istatistiksel anlamlı değişimi olmadı. Plazmaferez alan grupta disülfid/nativ tiyol (-S-S/-SH) ve disülfid/total tiyol (-S-S/-SH+-S-S) oranlarının tedavi sonrası azaldığını, 1. Ay kontrolde ise tekrar artmış olduğunu gördük fakat 1. Ay kontrol değerleri ile geliş değerleri arasında anlamlı bir fark görmedik. Kombine tedavi alan grupta da disülfid/nativ tiyol (-S-S/-SH) ve disülfid/total tiyol (-S-S/-SH+-S-S) oranlarının tedaviden sonra azaldığını, nativ tiyol/total tiyol (-SH/-SH+-S-S) oranının arttığını gördük. Bu bulgular bize IVIG'den ziyade plazmaferez tedavisinin oksidatif stresi antioksidasyon lehine kaydırıldığını göstermektedir. Bu durum plazmaferezin filtrasyon yoluyla antioksidan etkisi gösterdiğini düşündürmektedir. Tedavi gruplarına ayrı ayrı baktığımızda SOD değerlerinde 3 tedavi grubunda da tedavi öncesi, tedavi sonrası ve 1. Ay kontrollerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görmedik.

Hem totalde hem de tedavi gruplarına ayrı ayrı baktığımızda IMA düzeylerindeki değişim dikkat çekicidir. Daha çok iskemik hadiselerde oksidatif statusun bir göstergesi olarak artış gösterdiği bilinen (205,206). IMA düzeyleri ilk gelişte kontrollere göre farklılık arz etmezken tedavi sonrası dönemde tedavi öncesine göre ve 1. ay kontrolde tedavi sonrasına göre yüksek bulunmuştur. IMA'nın tedavi gruplarına göre değişimine baktığımızda IVIG alanlarda tedavi sonrası artmış olup

istatistiksel olarak anlamlı değildir. 1. ay kontrol değerleri ise ilk geliş değerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Plazmaferez uygulananlarda tedavi sonrası düzeyinin azaldığını ama 1. ay kontrollerde hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrasında kıyasla anlamlı olarak yüksek olacak şekilde tekrar arttığını gördük. Kombine tedavide ise istatistiksel anlamlılıkta değişiklik görülmemiştir. Tedavi sonrası IMA düzeylerinde görülen artış bize bu durumun IVIG'in bildiğimiz bir yan etkisi olan, koagülatif süreçleri tetiklemeyle ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Plazmaferez tedavisinde tedavi sonrası IMA seviyeleri önce hızlıca düşmüştür, sonra tekrar yükselmiştir. Plazmaferez-IVIG kombine tedavi alanlarda değişiklik olmamıştır ki; muhtemel IVIG'le olan artış plazmaferez ile nötralize edilmiş olabilir. Yani IMA'nın istikrarlı artışı IVIG ile ilişkili gözükmemektedir. IVIG uygulamasını takiben ortaya çıkan ve teorik olarak tromboemboli riskinde artışa yatkınlık oluşturabilecek bir dizi patojenik değişiklik vardır. Bunlar arasında serum viskozitesinde artış, vazospazm, vazoaktif sitokinlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin salınımı, ani intravasküler kompartman genişlemesi ve kılcal kan akışının azalmasıyla sonuçlanan venöz uyumda değişiklikler yer alır (207). Daha önce iskemik hadiselerde bakılan IMA değerlerinin yüksek saptandığı ve iskemik durumlarda erken biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür. Bizim olgularımızda tedavi sonrası herhangi bir iskemik yan etki görülmemesine karşın tedavi sonrası IMA değerlerinde artışın IVIG'in bilinen tromboembolik olaylara yatkınlığının altında yatan patofizyolojik süreçlerle ilişkili olabileceği yönünde kuşku uyandırmıştır. Bu çalışma IVIG tedavisi alanlarda ve GBS'li hastalarda tedavi öncesi ve sonrası IMA değerlerini karşılaştıran ilk çalışma olup bununla ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi ve akabinde nekahat döneminde fonksiyonel düzelme değerlendirildiğinde hastaların tedavi sonrası MRC değerleri, ilk geliş MRC değerlerinden ve ayrıca 1.ay MRC değerleri hem ilk geliş hem de tedavi sonrası MRC değerlerinden istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. GBS'nin zaman çerçevesi, hastalığı modifiye eden tedavinin ortaya çıkmasından önceki dönemde değerlendirilen 162 hastadan oluşan retrospektif bir seriyle gösterilmiştir. Yaklaşık %75'inde iki haftaya kadar devam eden ilerleme, ardından iki ila dört haftalık bir plato fazı ve ardından fonksiyonda iyileşme görüldüğü ve hastaların çoğunun (%67) başlangıçtan

dört hafta sonra iyileşme periyoduna girdiği kaydedilmiştir (98). 2012 yılında yayımlanan bir çalışmanın verilerine göre uygun şekilde tedavi edilen hastaların yaklaşık %20'si 4 hafta sonunda desteksiz yürüyebilirken, hastaların %80'inden fazlası 6 ay içinde bağımsız yürüyebilme yeteneğini kazanmış ve bu oran 1 yıl sonunda %84'e ulaşmıştır. Bununla birlikte, bireysel olarak yavaş bir iyileşme gösteren hastalarda iyileşme sürecinin 6 yıla kadar sürebileceği ifade edilmiştir (195).

Olgularımızın ortalama başvuru süresi semptom başlangıcından sonra 1. hafta olup, tedavi sürecini de eklediğimizde, hastalığın plato fazından hızla düzelme fazına ulaşıldığını görmekteyiz, immünmodulator tedavi ile klinikte belirgin iyileşme olduğunu, ilk 1 aylık periyotta ise kaydadeğer iyileşmenin gözlemlendiğini söyleyebiliriz.

GBS hastalarıyla yapılan bir çalışmada üçüncü aydaki klinik iyileşme skorları ile total tiyol (-SH+-S-S) düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir (200). Bizim çalışmamızda da hastalık başlangıcına göre tedavi sonrası dönemde MRC skorlarının anlamlı olarak düzeldiği görülmüştür ve tedaviden hemen sonraki ve birinci ay kontroldeki MRC skorları nativ tiyol (-SH), total tiyol (-SH+-S-S) ve nativ tiyol/total tiyol (-SH/-SH+-S-S) ile pozitif yönde, disülfid/total tiyol (-S-S/-SH+-S-S) ve disülfid/nativ tiyol (-S-S/-SH) ile negatif yönde korelasyon göstermiştir. Bu bulgu klinik iyileşmeyle korele olarak tiyol disülfid homeostazının hastalık iyileştikçe antioksidasyon lehine değiştiğini göstermektedir. SOD ve IMA düzeyleri ve MRC skorları arasında ise herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

GBS tedavisinde hastalara plazmaferez, IVIG ve IVIG-Plazmaferez kombinasyon tedavileri uygulanmış olup plazmaferez yapılan hastaların ilk geliş MRC skoru diğerlerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu bulgu her ne kadar IVIG ve Plazmaferez tedavilerinin birbirine üstünlükleri olmasa da klinik yaklaşımımızda plazmaferezi daha kötü klinik tablo ile başvuran hastalarda öncelikle tercih ettiğimizdir. Literatürde bizim klinik uygulamamıza benzer şekilde, plazmaferezin IVIG'e belirgin üstünlüğü olmamakla birlikte akut motor aksonal nöropati gibi daha kötü seyirli GBS grubunda avantajlar sağlayabildiği gösterilmiştir (208,209).

Çalışmamızda IVIG-Plazmaferez kombinasyon tedavisi alan hastaların tedavi öncesi-tedavi sonrası ve tedavi öncesi-1.ay kontrol MRC farkı tek başına IVIG tedavisi alanlardan ve tek başına plazmaferez tedavisi alanlardan anlamlı düşük bulunmuştur. Her ne kadar literatürde IVIG, plazmaferez ve kombinasyon tedavilerinin benzer klinik sonuçlara ulaştığı gösterilse de (211), bizim olgularımızda kombinasyon tedavisi alanlarda tek başına IVIG ya da tek başına plazmaferez tedavisi alanlara göre klinik iyileşmenin daha az olduğunu göstermiştir. Ancak bu gözlemsel bir veri olmaktan öteye geçememiştir, çünkü kombinasyon tedavisi çok sınırlı sayıda hastaya verilmiştir ki bu hastalar bir tedavi ile hiç düzelme kaydetmemiş olanlardı. Bir randomizasyon söz konusu değildi.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızın kaydadeğer iki önemli neticesi vardır. İlki, pek çok hastalıkta olduğu gibi GBS'li hastalarda da tiyol disülfid homeostazisinin oksidatif stresin varlığına işaret eder şekilde değiştiği bir kez daha aynı tutarlılıkla gösterilmiştir. Dahası klinik ölçeklerle de objektif olarak ortaya konulan klinik iyileşme ile tiyol disülfid homeostazisi arasında korelasyon mevcuttur. Dolayısıyla bu dengenin antioksidan tarafa şiftini sağlayacak müdahale ve takviyelerin fonksiyonel iyileşme sürecine katkısı olabilir.

İkincisi IMA düzeylerine dair bulgularımızdır. Herhangi bir iskemik yan etki görülmemesine karşın tedavi sonrası IMA değerlerindeki artış IVIG'in bilinen koagülatif süreçleri tetiklemesi nedeniyle meydana gelmiş olabilir. Bu çalışma GBS'de tedavi öncesi ve sonrası IMA değerlerini karşılaştıran ilk çalışma olup bununla ilgili tedavi komplikasyonu olarak tromboembolik olay gelişen hastaların da değerlendirileceği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. IMA, IVIG tedavisi alan hastalarda tromboembolik risk değerlendirilmesinde üzerine çokça düşünülecek, çalışılacak muhtemel bir belirteçtir. Çalışmamız bu açıdan sonraki çalışmalar için ufuk açıcıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Willison HJ, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *www.thelancet.com* [Internet]. 2016 [cited 2024 Sep 20];388. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
2. zu Hörste GM, Hartung HP, Kieseier BC. From bench to bedside - Experimental rationale for immune-specific therapies in the inflamed peripheral nerve. Vol. 3, *Nature Clinical Practice Neurology*. 2007. p. 198–211.
3. Sci-Hub | Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle & Nerve*, 30(2), 131–156 | 10.1002/mus.20076 [Internet]. [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1002/mus.20076>
4. Dogonadze S. I. NNG, GMG, KMS, ST V. The role of oxidative stress in pathogenesis of GBS. *Georgian Medical News*, Nov(140), 43-47. 2006;
5. Maritim AC, Sanders RA, Watkins III JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol* [Internet]. 2003 Jan 1;17(1):24–38. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbt.10058>
6. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem*. 2014 Dec 1;47(18):326–32.
7. Miao L, St. Clair DK. Regulation of superoxide dismutase genes: Implications in disease. *Free Radic Biol Med*. 2009 Aug 15;47(4):344–56.
8. Lee E, Eom JE, Jeon KH, Kim TH, Kim E, Jhon GJ, et al. Evaluation of albumin structural modifications through cobalt-albumin binding (CAB) assay. *J Pharm Biomed Anal*. 2014 Mar 25;91:17–23.
9. Ellidag HY, Bulbuler N, Eren E, Abusoglu S, Akgol E, Cetiner M, et al. Ischemia-modified albumin: Could it be a new oxidative stress biomarker for colorectal carcinoma? *Gut Liver*. 2013 Nov;7(6):675–80.
10. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Opie J, Mookadam F, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2005 Jun 21;172(13):1685–90.

11. Erdem SS, Yerlikaya FH, Çiçekler H, Gül M. Association between ischemia-modified albumin, homocysteine, vitamin B12 and folic acid in patients with severe sepsis. 2012;50(8):1417–21. Available from: <https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0794>
12. Żurawska-Płaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, Szymańska-Chabowska A, Piwowar A. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(9):819–27.
13. Prineas JW. Pathology of the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* [Internet]. 1981 [cited 2024 Aug 27];9 Suppl(1 S):6–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7224616/>
14. Harms M. Inpatient Management of Guillain-Barré Syndrome. *Neurohospitalist* [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Aug 27];1(2):78. Available from: </pmc/articles/PMC3726082/>
15. Hughes RAC, Pritchard J. Guillain-Barré syndrome. In 2004. p. 2186–8.
16. The Landry-Guillain-Barré syndrome; a clinicopathologic report of 50 fatal cases and a critique of the literature. | Read by QxMD [Internet]. [cited 2024 Aug 27]. Available from: <https://read.qxmd.com/read/18115402/the-landry-guillain-barr-syndrome-a-clinicopathologic-report-of-50-fatal-cases-and-a-critique-of-the-literature>
17. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population Incidence of Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2024 Aug 27];36(2):123–33. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000324710>
18. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, De Vries CS. The Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome Worldwide A Systematic Literature Review. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2024 Aug 27];32(2):150–63. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000184748>
19. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1214–28.
20. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré Syndrome. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2012 Jun 14 [cited 2024 Aug 27];366(24):2294–304. Available from: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1114525>

21. Eremy J, Ees HR, Oudain AES, Regson OAG, Ughes ACH. CAMPYLOBACTER JEJUNI INFECTION AND GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME. 1995;
22. Hao Y, Wang W, Jacobs BC, Qiao B, Chen M, Liu D, et al. Antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a single-center, prospective study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(12):2510–7.
23. Shahrizaila N LHK. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2021; 397:1214. In: Guillain-Barré syndrome *Lancet.* 2021. p. 397–1214.
24. Sci-Hub | Guillain–Barré Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 366(24), 2294–2304 | 10.1056/NEJMra1114525 [Internet]. [cited 2024 Sep 16]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1056/NEJMra1114525>
25. Sci-Hub | Physiologic-pathologic correlation in Guillain-Barre syndrome in children. *Neurology*, 54(1), 33–33 | 10.1212/WNL.54.1.33 [Internet]. [cited 2024 Sep 16]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1212/WNL.54.1.33>
26. Sci-Hub | Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*, 352(9128), 635–641 | 10.1016/S0140-6736(97)12308-X [Internet]. [cited 2024 Sep 17]. Available from: [https://sci-hub.se/10.1016/S0140-6736\(97\)12308-X](https://sci-hub.se/10.1016/S0140-6736(97)12308-X)
27. Sci-Hub | THE INFLAMMATORY LESION IN IDIOPATHIC POLYNEURITIS. *Medicine*, 48(3), 173 | 10.1097/00005792-196905000-00001 [Internet]. [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1097/00005792-196905000-00001>
28. Prineas JW. Prineas JW. Pathology of the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1981; 9 Suppl:6. In: *Ann Neurol*, editor. Pathology of the Guillain-Barré syndrome. 9th ed. 1981. p. 6–6.
29. Hafer-Macko CE SKLC et al. Hafer-Macko CE, Sheikh KA, Li CY, et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 1996; 39:625. In: *Ann Neurol*, editor. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. 1996. p. 36–625.

30. Sci-Hub | Acute motor axonal neuropathy: An antibody-mediated attack on axolemma. *Annals of Neurology*, 40(4), 635–644 | 10.1002/ana.410400414 [Internet]. [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1002/ana.410400414>
31. Sci-Hub | Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurocytology*, 25(1), 33–51 | 10.1007/BF02284784 [Internet]. [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1007/BF02284784>
32. Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: an emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015 [cited 2024 Sep 19];86:1186–95. Available from: <http://jnnp.bmj.com/>
33. Ho TW, Hsieh ST, Nachamkin I, Willison HJ, Sheikh K, Kiehlbauch J, et al. Motor nerve terminal degeneration provides a potential mechanism for rapid recovery in acute motor axonal neuropathy after *Campylobacter* infection. *Neurology*. 1997;48(3):717–24.
34. Sci-Hub | *Campylobacter* jejuni infections and anti-GM1 antibodies in guillain-barré syndrome. *Annals of Neurology*, 40(2), 181–187 | 10.1002/ana.410400209 [Internet]. [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1002/ana.410400209>
35. Rees JH, Gregson NA, Hughes AC. Anti-Ganglioside GM₁ Antibodies in Guillian-Barré Syndrome and Their Relationship to *Campylobacter jejuni* Infection. 1995.
36. Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM₁ antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology* [Internet]. 1990 Dec 1;40(12):1900. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.40.12.1900>
37. Shahrizaila N, Yuki N. Guillain-Barré Syndrome Animal Model: The First Proof of Molecular Mimicry in Human Autoimmune Disorder. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011.
38. Eremy J, Ees HR, Oudain AES, Regson OAG, Ughes ACH. CAMPYLOBACTER JEJUNI INFECTION AND GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME. 1995;

39. Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, Hattori T, Koga M, Yuki N. Axonal Guillain-Barré Syndrome: Relation to Anti-Ganglioside Antibodies and *Campylobacter jejuni* Infection in Japan. 2000.
40. Nobuhiro Yuki B, Taki T, Takeshi Kasama I, Masaki Takahashi S, Handa S, Miyatake T. A Bacterium Lipopolysaccharide That Elicits Guillain-Barré Syndrome Has a GM1 Ganglioside-like Structure.
41. Jacobs BC, Hazenberg MP, van Doorn PA, Endtz HPh, van der Meché FGA. Cross-Reactive Antibodies against Gangliosides and *Campylobacter jejuni* Lipopolysaccharides in Patients with Guillain-Barré or Miller Fisher Syndrome. *J Infect Dis* [Internet]. 1997 Mar 1;175(3):729–33. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/175.3.729>
42. Yuki N, Sato S, Tsuji S, Hozumi I, Miyatake T. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brain stem encephalitis and Fisher's syndrome. *J Neurol Sci* [Internet]. 1993 Aug 1;118(1):83–7. Available from: [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(93\)90250-3](https://doi.org/10.1016/0022-510X(93)90250-3)
43. Koga M, Yoshino H, Morimatsu M, Yuki N. Anti-GT1a IgG in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2024 Sep 20];72(6):767–71. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/72/6/767>
44. Wakerley BR, Yuki N. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2014 Mar 1;85(3):339. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/85/3/339.abstract>
45. Koga M, Takahashi M, Masuda M, Hirata K, Yuki N. *Campylobacter* gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* [Internet]. 2005 Nov 8;65(9):1376–81. Available from: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000176914.70893.14>
46. Hughes RAC, Swan A V, Raphael JC, Annane D, Van Koningsveld R, Van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. [cited 2024 Sep 20]; Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/130/9/2245/288492>
47. Fokke C, Van Den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, Antoon Van Doorn P, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. A

- JOURNAL OF NEUROLOGY [Internet]. [cited 2024 Sep 20]; Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/137/1/33/358755>
48. Leonhard SE, Mandarakas MR, A Gondim FA, Bateman K, B Ferreira ML, Cornblath DR, et al. Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol* [Internet]. [cited 2024 Sep 20]; Available from: <https://doi.org/10.1038/>
 49. H RA. The Guillain–Barré Syndrome. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1992 Apr 23;326(17):1130–6. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199204233261706>
 50. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2018 Oct 1;141(10):2866–77.
 51. Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B. Guillain–Barré syndrome. *Neurology* [Internet]. 2008 Apr 29;70(18):1608–13. Available from: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310983.38724.d4>
 52. Uncini A, Notturmo F, Kuwabara S. Hyper-reflexia in Guillain-Barré syndrome: systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2020 Mar 1;91(3):278. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/91/3/278.abstract>
 53. Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, Sekiguchi Y, Ito M, Odaka M, et al. Guillain–Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. *J Neurol* [Internet]. 2012;259(6):1181–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6330-4>
 54. Moulin DE, Hagen N, Feasby TE, Amireh R, Hahn A. Pain in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* [Internet]. 1997 Feb 1;48(2):328–31. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.48.2.328>
 55. Ruts L, Drenthen J, Jongen JLM, Hop WCJ, Visser GH, Jacobs BC, et al. Pain in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* [Internet]. 2010 Oct 19;75(16):1439–47. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88345>
 56. Flachenecker P. Autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2007;254(2):II96–101. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2024-3>

57. Chakraborty T, Kramer CL, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Dysautonomia in Guillain–Barré Syndrome: Prevalence, Clinical Spectrum, and Outcomes. *Neurocrit Care* [Internet]. 2020;32(1):113–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12028-019-00781-w>
58. Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain–Barre syndrome: A review. *Muscle Nerve* [Internet]. 1994 Oct 1;17(10):1145–55. Available from: <https://doi.org/10.1002/mus.880171004>
59. Anandan C, Khuder SA, Koffman BM. Prevalence of autonomic dysfunction in hospitalized patients with Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* [Internet]. 2017 Aug 1;56(2):331–3. Available from: <https://doi.org/10.1002/mus.25551>
60. Hoffmann O, Reuter U, Schielke E, Weber JR. SIADH as the first symptom of Guillain–Barré syndrome. *Neurology* [Internet]. 1999 Oct 1;53(6):1365-1365-a. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.53.6.1365-a>
61. Saifudheen K, Jose J, Gafoor VA, Musthafa M. Guillain-Barré syndrome and SIADH. *Neurology* [Internet]. 2011 Feb 22;76(8):701–4. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820d8b40>
62. H RA. The Guillain–Barré Syndrome. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1992 Apr 23;326(17):1130–6. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199204233261706>
63. Bavikatte G, Gaber T, Eshiett MUA. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of Guillain-Barré syndrome. *Journal of Clinical Neuroscience* [Internet]. 2010 Jul 1;17(7):924–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.11.009>
64. Elahi A, Kelkar P, Louis EK St. Posterior reversible encephalopathy Syndrome as the initial manifestation of Guillain-Barré Syndrome. *Neurocrit Care* [Internet]. 2004;1(4):465–8. Available from: <https://doi.org/10.1385/NCC:1:4:465>
65. Etxeberria A, Lonneville S, Rutgers MP, Gille M. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a revealing manifestation of Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2012;168(3):283–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378712000045>

66. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet* [Internet]. 2021 Mar 27;397(10280):1214–28. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00517-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00517-1)
67. McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, et al. Acute motor axonal neuropathy: A frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* [Internet]. 1993 Apr 1;33(4):333–42. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.410330402>
68. Gordon PH, Wilbourn AJ. Early Electrodiagnostic Findings in Guillain-Barré Syndrome. *Arch Neurol* [Internet]. 2001 Jun 1;58(6):913–7. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.58.6.913>
69. Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, Zielasek J, Hartung HP, Toyka K V, et al. Electrophysiological classification of guillain-barré syndrome: Clinical associations and outcome. *Ann Neurol* [Internet]. 1998 Nov 1;44(5):780–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.410440512>
70. Rajabally YA, Durand MC, Mitchell J, Orlikowski D, Nicolas G. Electrophysiological diagnosis of Guillain–Barré syndrome subtype: could a single study suffice? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2015 Jan 1;86(1):115. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/86/1/115.abstract>
71. FEASBY TE, GILBERT JJ, BROWN WF, BOLTON CF, HAHN AF, KOOPMAN WF, et al. AN ACUTE AXONAL FORM OF GUILLAIN-BARRÉE POLYNEUROPATHY. *Brain* [Internet]. 1986 Dec 1;109(6):1115–26. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/109.6.1115>
72. Ye Y, Wang K, Deng F, Xing Y. Electrophysiological subtypes and prognosis of Guillain–Barré syndrome in Northeastern China. *Muscle Nerve* [Internet]. 2013 Jan 1;47(1):68–71. Available from: <https://doi.org/10.1002/mus.23477>
73. Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* [Internet]. 1995 Jun 1;118(3):597–605. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/118.3.597>

74. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Tian M, Gao CY, Xue P, et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* [Internet]. 1996 Jan 1;39(1):17–28. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.410390105>
75. Susuki K, Yuki N, Schafer DP, Hirata K, Zhang G, Funakoshi K, et al. Dysfunction of nodes of Ranvier: a mechanism for anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Exp Neurol*. 2012;233(1):534–42.
76. Rocha Cabrero F ME. Rocha Cabrero F, Morrison EH. Miller Fisher Syndrome. In: *StatPearls*, StatPearls Publishing, 2020. StatPearls. 2020.
77. Shahrizaila N, Yuki N, Nobuhiro Yuki P. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2013 [cited 2024 Sep 20];84:576–83. Available from: <http://jnnp.bmj.com/>
78. Phillips MS, Stewart S, Anderson JR. Neuropathological findings in Miller Fisher syndrome. *Neurosurgery, and Psychiatry*. 1984;47:492–5.
79. Miller F. An Unusual Variant of Acute Idiopathic Polyneuritis (Syndrome of Ophthalmoplegia, Ataxia and Areflexia). *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1956 Jul 12;255(2):57–65. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM195607122550201>
80. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* [Internet]. 2007 Nov 1;36(5):615–27. Available from: <https://doi.org/10.1002/mus.20835>
81. Lee SH, Lim GH, Kim JS, Oh SY, Kim JK, Cha JK, et al. Acute ophthalmoplegia (without ataxia) associated with anti-GQ1b antibody. *Neurology* [Internet]. 2008 Aug 5;71(6):426–9. Available from: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324266.95814.74>
82. Kaymakamzade B, Selcuk F, Koysuren A, Colpak AI, Mut SE, Kansu T. C ASE REPORT AND LITERATURE REVIEW Pupillary Involvement in Miller Fisher Syndrome. *Neuro-Ophthalmology* [Internet]. 2013 [cited 2024 Sep 20];37(3):111–5. Available from: www.informahealthcare.com/oph
83. Willison HJ, Veitch J, Paterson G, Kennedy PG. Miller Fisher syndrome is associated with serum antibodies to GQ1b ganglioside. *Journal of Neurology*,

- Neurosurgery & Psychiatry [Internet]. 1993 Feb 1;56(2):204. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/56/2/204.abstract>
84. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome. *Neurology* [Internet]. 1993 Oct 1;43(10):1911. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.43.10.1911>
 85. Fross RD, Daube JR. Neuropathy in the Miller Fisher syndrome. *Neurology* [Internet]. 1987 Sep 1;37(9):1493. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.37.9.1493>
 86. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. [cited 2024 Sep 20]; Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/126/10/2279/314530>
 87. Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2001 Jan 1;70(1):50. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/70/1/50.abstract>
 88. Winer JB. Bickerstaff's encephalitis and the Miller Fisher syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2001 Oct 1;71(4):433. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/71/4/433.abstract>
 89. Hallazgos electrofisiológicos precoces en síndrome Fisher-Bickerstaff [Internet]. [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485317302414>
 90. Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Continuous Spectrum of Pharyngeal-Cervical-Brachial Variant of Guillain-Barré Syndrome. *Arch Neurol* [Internet]. 2007 Oct 1;64(10):1519–23. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.64.10.1519>
 91. Ropper AH. Unusual Clinical Variants and Signs in Guillain-Barré Syndrome. *Arch Neurol* [Internet]. 1986 Nov 1;43(11):1150–2. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520110044012>
 92. Ropper AH. Further Regional Variants of Acute Immune Polyneuropathy: Bifacial Weakness or Sixth Nerve Paresis With Paresthesias, Lumbar

- Polyradiculopathy, and Ataxia With Pharyngeal-Cervical-Brachial Weakness. *Arch Neurol* [Internet]. 1994 Jul 1;51(7):671–5. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540190051014>
93. Miura Y, Susuki K, Yuki N, Ayabe M, Shoji H. Guillain-Barré Syndrome Presenting Pharyngeal-Cervical-Brachial Weakness in the Recovery Phase. *Eur Neurol* [Internet]. 2002 Jul 11;48(1):53–4. Available from: <https://doi.org/10.1159/000064963>
 94. Announcements. *Ann Neurol* [Internet]. 1978 Jun 1;3(6):565–6. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.410030628>
 95. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* [Internet]. 1990 Jan 1;27(S1):S21–4. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.410270707>
 96. Govoni V, Granieri E, Tola MR, Casetta I, Ruppi P, Vaghi L. The frequency of clinical variants of Guillain-Barré syndrome in Ferrara, Italy. *J Neurol* [Internet]. 1999;246(11):1010–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s004150050505>
 97. van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Attarian S, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. Vol. 30, *European Journal of Neurology*. John Wiley and Sons Inc; 2023. p. 3646–74.
 98. Ropper AH, Wetzel WTB. Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Guillain-Barré syndrome, FA Davis, 1991. p.57. 1991. 57–57 p.
 99. Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *J Neuroimmunol* [Internet]. 2004 Mar 1;148(1):200–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2003.11.017>
 100. Wong AHY, Umapathi T, Nishimoto Y, Wang YZ, Chan YC, Yuki N. Cytoalbuminologic dissociation in Asian patients with Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *Journal of the Peripheral Nervous System* [Internet]. 2015 Mar 1;20(1):47–51. Available from: <https://doi.org/10.1111/jns.12104>
 101. Al-Hakem H, Doets AY, Stino AM, Zivkovic SA, Andersen H, Willison HJ, et al. CSF Findings in Relation to Clinical Characteristics, Subtype, and Disease

- Course in Patients With Guillain-Barré Syndrome. *Neurology* ®. 2023;100:2386–97.
102. Kimura J. Proximal versus distal slowing of motor nerve conduction velocity in the Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* [Internet]. 1978 Apr 1;3(4):344–50. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.410030412>
 103. Albers JW, Donofrio PD, McGonagle TK. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* [Internet]. 1985 Jul 1;8(6):528–39. Available from: <https://doi.org/10.1002/mus.880080609>
 104. Sumner AJ. The Physiological Basis for Symptoms ~ in G d a i n-B a d Syndrome.
 105. Donofrio PD. Guillain-Barré Syndrome. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology* [Internet]. 2017;23(5). Available from: https://journals.lww.com/continuum/fulltext/2017/10000/guillain_barr__syndrome.10.aspx
 106. Ansary B, Ehsanpour MG, Basiri K, Esmailian S. Blink Reflex Value in the Early Diagnosis of Guillain-Barre Syndrome. *Neuro Research*. 2023 Jan 6;5(1).
 107. Kokubun N, Nishibayashi M, Uncini A, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Conduction block in acute motor axonal neuropathy. *A JOURNAL OF NEUROLOGY* [Internet]. [cited 2024 Sep 23]; Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/133/10/2897/325806>
 108. Ho TW, Li CY, Cornblath DR, Gao CY, Asbury AK, Griffin JW, et al. Patterns of recovery in the Guillain-Barre syndromes. *Neurology* [Internet]. 1997 Mar 1;48(3):695–700. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.48.3.695>
 109. Kuwabara S, Yuki N, Koga M, Hattori T, Matsuura D, Miyake M, et al. IgG Anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in guillain-barré syndrome. *Ann Neurol* [Internet]. 1998 Aug 1;44(2):202–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.410440210>
 110. Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, Misawa S, Notturmo F, Nasu S, et al. Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain–Barré syndrome: A Japanese–Italian collaborative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery*

- && Psychiatry [Internet]. 2012 Jan 1;83(1):23. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/83/1/23.abstract>
111. Shang P, Zhu M, Wang Y, Zheng X, Wu X, Zhu J, et al. Axonal variants of Guillain–Barré syndrome: an update. *J Neurol* [Internet]. 2021;268(7):2402–19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09742-2>
 112. Uncini A, Manzoli C, Notturmo F, Capasso M. Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain–Barré syndrome subtypes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2010 Oct 1;81(10):1157. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/81/10/1157.abstract>
 113. Byun WM, Park WK, Park BH, Ahn SH, Hwang MS, Chang JC. Guillain-Barré syndrome: MR imaging findings of the spine in eight patients. *Radiology* [Internet]. 1998 Jul 1;208(1):137–41. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiology.208.1.9646804>
 114. Asvolinsque C, Fontes P, Augusto A, Damas SM, Santos D, Marchiori E. Magnetic resonance imaging findings in Guillain-Barré syndrome caused by Zika virus infection. *Neuroradiology*.
 115. Kiphuth IC, Saake M, Lunkenheimer J, Dörfler A, Schwab S, Kollmar R. Fax +41 61 306 12 34 E-Mail karger@karger.ch Neurological Vignette Bilateral Enhancement of the Cranial Nerves III-XII in Severe Miller-Fisher Syndrome. *Eur Neurol* [Internet]. 2009 [cited 2024 Sep 23];62:252–3. Available from: www.karger.comwww.karger.com/ene
 116. Ushio Y. Fisher Syndrome Column Involvement in a Case of Miller MR Imaging Findings of Spinal Posterior. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 23];25(4):645–8. Available from: <http://www.ajnr.org/content/25/4/645>
 117. Nagaoka U, Kato T, Kurita K, Arawaka S, Hosoya T, Yuki N, et al. Cranial nerve enhancement on three-dimensional MRI in Miller Fisher syndrome. *Neurology* [Internet]. 1996 Dec 1;47(6):1601–2. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.47.6.1601>
 118. Gallardo E, Sedano MJ, Orizaola P, Sánchez-Juan P, González-Suárez A, García A, et al. Spinal nerve involvement in early Guillain–Barré syndrome: A clinico-

- electrophysiological, ultrasonographic and pathological study. *Clinical Neurophysiology*. 2015 Apr 1;126(4):810–9.
119. Grimm A, Décard BF, Axer H. Ultrasonography of the peripheral nervous system in the early stage of Guillain-Barré syndrome. *Journal of the Peripheral Nervous System* [Internet]. 2014 Sep 1;19(3):234–41. Available from: <https://doi.org/10.1111/jns.12091>
 120. Razali SNO, Arumugam T, Yuki N, Rozalli FI, Goh KJ, Shahrizaila N. Serial peripheral nerve ultrasound in Guillain–Barré syndrome. *Clinical Neurophysiology*. 2016 Feb 1;127(2):1652–6.
 121. Grimm A, Oertl H, Auffenberg E, Schubert V, Ruschil C, Axer H, et al. Differentiation Between Guillain–Barré Syndrome and Acute-Onset Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuritis—a Prospective Follow-up Study Using Ultrasound and Neurophysiological Measurements. *Neurotherapeutics*. 2019 Jul 15;16(3):838–47.
 122. K MA, Khadilkar S V, K Murthy JM, Meena AK. Treatment guidelines for Guillain-Barré Syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011;14.
 123. Vandoorn@ PAVDPA, Van Den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Publishing Group* [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 20];10:469–82. Available from: www.nature.com/nrneurol
 124. Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, Raphaël JC, Syndrome for the FCG on PE in GB. Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med* [Internet]. 2003;31(1). Available from: https://journals.lww.com/ccmjjournal/fulltext/2003/01000/early_predictors_of_mechanical_ventilation_in.44.aspx
 125. Hughes RAC, Wijdicks EFM, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, et al. Supportive Care for Patients With Guillain-Barré Syndrome. *Arch Neurol* [Internet]. 2005 Aug 1;62(8):1194–8. Available from: <https://doi.org/10.1001/archneur.62.8.1194>
 126. Mukerji S, Aloka F, Farooq MU, Kassab MY, Abela GS. Cardiovascular Complications of the Guillain-Barré Syndrome. *American Journal of*

- Cardiology [Internet]. 2009 Nov 15;104(10):1452–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.06.069>
127. Liu J ME. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome (Review). 2019 [cited 2024 Sep 27]; Available from: www.cochranelibrary.com
 128. Hanahan J, Dittmer DJ, Warashina JC, James E, Lovelock AT, Webb JE, et al. Biochim. bio-phy8. Acta, 27, 666. Biochim biophys Acta. 1948;175:475.
 129. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher [Internet]. 2023 Apr 1;38(2):77–278. Available from: <https://doi.org/10.1002/jca.22043>
 130. Taft EG. Therapeutic apheresis. Hum Pathol [Internet]. 1983;14(3):235–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817783800239>
 131. Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlond P, Anderson D, et al. Therapeutic Plasma Exchange: An Update from the Canadian Apheresis Group. Ann Intern Med [Internet]. 1999 Sep 21;131(6):453–62. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-131-6-199909210-00011>
 132. Lockwood CM, Sheila W, Adele N, Charles C, Keith PD. Reversal of Impaired Splenic Function in Patients with Nephritis or Vasculitis (or Both) by Plasma Exchange. New England Journal of Medicine [Internet]. 1979 Mar 8;300(10):524–30. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM197903083001003>
 133. SCHROEDER JO, EULER HH, LÖFFLER H. Synchronization of Plasmapheresis and Pulse Cyclophosphamide in Severe Systemic Lupus Erythematosus. Ann Intern Med [Internet]. 1987 Sep 1;107(3):344–6. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-107-2-344>
 134. Leitman SF. Leitman SF. American Association of Blood Banks/American Society for Apheresis survey, 1992 (unpublished data). In 1992.

135. Rock G. Rock G, Canadian Apheresis Study Group survey, 1991, personal communication. In 1991.
136. Kaplan AA. CORE CURRICULUM IN NEPHROLOGY Therapeutic Plasma Exchange: Core Curriculum 2008. YAJKD. 2008;52:1180–96.
137. Ranganathan D, John GT. Therapeutic plasma exchange in renal disorders. Vol. 29, Indian Journal of Nephrology. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2019. p. 151–9.
138. Shunkwiler SM, Pham HP, Wool G, Ipe TS, Fang DC, Biller E, et al. The management of anticoagulation in patients undergoing therapeutic plasma exchange: A concise review. J Clin Apher [Internet]. 2018 Jun 1;33(3):371–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/jca.21592>
139. Cohn CC DMJS et al (Eds). Cohn CC, Delaney M, Johnson ST, et al (Eds). Technical Manual, 20th ed, AABB, Bethesda, MD 2020. In 2020.
140. Hodulik KL, Root AG, Ledbetter LS, Onwuemene OA. EFFECTS OF THERAPEUTIC PLASMA EXCHANGE ON ANTICOAGULANTS IN PATIENTS RECEIVING THERAPEUTIC ANTICOAGULATION: A SYSTEMATIC REVIEW.
141. Rac H, ChevretS AD. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome (Review). 2017 [cited 2024 Oct 3]; Available from: www.cochranelibrary.com
142. Syndrome TFCG on PE in GB. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol [Internet]. 1997 Mar 1;41(3):298–306. Available from: <https://doi.org/10.1002/ana.410410304>
143. Hughes RAC, Wijdicks ; E F M, Barohn ; R, Benson ; E, Cornblath ; D R, Hahn ; A F, et al. Practice parameter: Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2003 [cited 2024 Oct 3]; Available from: www.neurology.org

144. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2011 [cited 2024 Oct 3]; Available from: www.neurology.org
145. Dalakas MC. Update on Intravenous Immunoglobulin in Neurology: Modulating Neuro-autoimmunity, Evolving Factors on Efficacy and Dosing and Challenges on Stopping Chronic IVIg Therapy. [cited 2024 Oct 3];1:3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01108-4>
146. W GE. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Oct 3;367(21):2015–25. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1009433>
147. Dalakas MC, Spaeth PJ. The importance of FcRn in neuro-immunotherapies: From IgG catabolism, FCGRT gene polymorphisms, IVIg dosing and efficiency to specific FcRn inhibitors. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 7];14. Available from: <https://doi.org/10.1177/1756286421997381>
<https://doi.org/10.1177/1756286421997381>
148. Ballow M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2011 Feb 1;127(2):315–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.030>
149. Ballow M. Mechanisms of immune regulation by IVIG. Vol. 14, *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 509–15.
150. Donofrio PD, Berger A, Brannagan III TH, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, et al. Consensus statement: The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the aanem AD HOC committee. *Muscle Nerve* [Internet]. 2009 Nov 1;40(5):890–900. Available from: <https://doi.org/10.1002/mus.21433>

151. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *The Lancet* [Internet]. 1997 Jan 25;349(9047):225–30. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09095-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09095-2)
152. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guinestre MC. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2024 Oct 7];71(2):235–8. Available from: <https://jnnp.bmj.com/content/71/2/235>
153. Raphael JC, Chevret S, Harboun M, Jars-Guinestre MC. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2001 Aug 1;71(2):235. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/71/2/235.abstract>
154. Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, Steyerberg EW, van den Berg B, Doets AY, et al. Second intravenous immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2021 Apr 1;20(4):275–83. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30494-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30494-4)
155. Brill V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome. *Neurology* [Internet]. 1996 Jan 1;46(1):100–3. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.46.1.100>
156. Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, Rosenow F, Philipp T, Koeppen S, et al. A Preliminary, Randomized, Multicenter Study Comparing Intravenous Immunoglobulin, Plasma Exchange, and Immune Adsorption in Guillain-Barré Syndrome. *Eur Neurol* [Internet]. 2001 Aug 27;46(2):107–9. Available from: <https://doi.org/10.1159/000050777>
157. Rac H, Doorn Hughes RAC van P, Doorn PA van. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré

- syndrome (Review). 2019 [cited 2024 Oct 7]; Available from: www.cochranelibrary.com
158. A van der MFG, Schmitz PIM, null null. A Randomized Trial Comparing Intravenous Immune Globulin and Plasma Exchange in Guillain–Barré Syndrome. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1992 Apr 23;326(17):1123–9. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199204233261705>
 159. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome. *Neurology* [Internet]. 2010 May 25;74(21):1680–6. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e07d14>
 160. Daroff RB, JJ, MJC, PSL. Daroff, R. B., Jankovic, J., Mazziotta, J. C., Pomeroy, S. L. (2016). *Bradley’s Neurology in Clinical Practice*. (7th ed.). Neuroimmunology, (Chapter 51). In: 7th ed. 2016.
 161. O’hanlon GM, Humphreys PD, Goldman RS, Halstead SK, Bullens RWM, Plomp JJ, et al. Calpain inhibitors protect against axonal degeneration in a model of anti-ganglioside antibody-mediated motor nerve terminal injury. [cited 2024 Oct 8]; Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/126/11/2497/403833>
 162. Peng F, Yang Y, Liu J, Jiang Y, Zhu C, Deng X, et al. Low antioxidant status of serum uric acid, bilirubin and albumin in patients with neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* [Internet]. 2012 Feb 1;19(2):277–83. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03488.x>
 163. Ghafourifar P, Mousavizadeh K, Parihar MS, Nazarewicz RR, Parihar A, Zenebe WJ. Mitochondria in multiple sclerosis. Vol. 13, *Frontiers in Bioscience*. 2008.
 164. Fuhua P, Xuhui D, Zhiyang Z, Ying J, Yu Y, Feng T, et al. Antioxidant Status of Bilirubin and Uric Acid in Patients with Myasthenia Gravis. *Neuroimmunomodulation* [Internet]. 2011 Nov 7;19(1):43–9. Available from: <https://doi.org/10.1159/000327727>
 165. Davison A, Tibbits G, Shi Z, Moon J. Active oxygen in neuromuscular disorders. Vol. 84, *Molecular and Cellular Biochemistry*. 1988.

166. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* [Internet]. 2000 Jul 28;109(1):33–44. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00481-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00481-2)
167. Klebanoff SJ, Coombs RW. Rapid Publication Viricidal Effect of Polymorphonuclear Leukocytes on Human Immunodeficiency Virus-1 Role of the Myeloperoxidase System. *J Clin Invest*. 1992;89:2014–7.
168. Ghabaee M, Jabedari B, Al-E-Eshagh N, Ghaffarpour M, Asadi F. Serum and Cerebrospinal Fluid Antioxidant Activity and Lipid Peroxidation in Guillain–Barre Syndrome and Multiple Sclerosis Patients. *International Journal of Neuroscience* [Internet]. 2010 Apr 1;120(4):301–4. Available from: <https://doi.org/10.3109/00207451003695690>
169. Kumar KT, Chandrika A, Sumanth KN, Sireesha P, Rao S, Rao A. Free radical toxicity and antioxidants in Guillain–Barre syndrome, a preliminary study. *Clinica Chimica Acta* [Internet]. 2004;346(2):205–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898104002037>
170. Sakai T, IA, KCS, IS. A study of free radical defense and oxidative stress in the sera of patients with neuroimmunological disorders. *Arerugi*, 49(1), 12-18. . 2000;12–8.
171. Mossberg N, Andersen O, Nordin M, Nilsson S, Svedhem Å, Bergström T, et al. Leukocyte oxygen radical production determines disease severity in the recurrent Guillain-Barré syndrome. 2010 [cited 2024 Oct 9]; Available from: <http://www.journal-inflammation.com/content/7/1/40>
172. Related Content Mice Producing Less Reactive Oxygen Species Are Relatively Resistant to Collagen Glycopeptide Vaccination against Arthritis. 2007 [cited 2024 Oct 9]; Available from: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1431>
173. Gelderman KA, Hultqvist M, Holmberg J, Olofsson P, Holmdahl R. T cell surface redox levels determine T cell reactivity and arthritis susceptibility. 2006 [cited 2024 Oct 9]; Available from: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0604571103
174. Carroll M. Innate immunity in the etiopathology of autoimmunity. *Nat Immunol* [Internet]. 2001;2(12):1089–90. Available from: <https://doi.org/10.1038/ni1201-1089>

175. Jones DP, Go YM, Anderson CL, Ziegler TR, Kinkade JM, Kirilin WG. Cysteine/cystine couple is a newly recognized node in the circuitry for biologic redox signaling and control. *The FASEB Journal*. 2004 Aug;18(11):1246–8.
176. Jones DP, Mody VC, Carlson JL, Lynn MJ, Sternberg P. Redox analysis of human plasma allows separation of pro-oxidant events of aging from decline in antioxidant defenses. *Free Radic Biol Med*. 2002 Nov 1;33(9):1290–300.
177. Ellgaard L, Sevier CS, Bulleid NJ. How Are Proteins Reduced in the Endoplasmic Reticulum? *Trends Biochem Sci* [Internet]. 2018 Jan 1;43(1):32–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2017.10.006>
178. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine* [Internet]. 2016;51(1):47–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0784-6>
179. Brülisauer L, Gauthier MA, Leroux JC. Disulfide-containing parenteral delivery systems and their redox-biological fate. *Journal of Controlled Release*. 2014 Dec 10;195:147–54.
180. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Oxidative Stress Indexes for Diagnosis of Health or Disease in Humans. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019 Jan 1;2019(1):4128152. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/4128152>
181. Archibald FS, Fridovich I. The scavenging of superoxide radical by manganous complexes: In vitro. *Arch Biochem Biophys*. 1982 Apr 1;214(2):452–63.
182. Fridovich I. SUPEROXIDE RADICAL AND SUPEROXIDE DISMUTASES [Internet]. Available from: www.annualreviews.org
183. SILVIA VIEZZOLI M, Vii Viii VV. STRUCTURE AND PROPERTIES OF COPPER-ZINC SUPEROXIDE DISMUTASES Iv. Vol. 45, ADVANCES IN INORGANIC CHEMISTRY. 1998.
184. Hassan HM. On “Intracellular production of superoxide radical and of hydrogen peroxide by redox active compounds” by H. Moustafa Hassan, Irwin Fridovich. *Arch Biochem Biophys*. 2022 Sep 15;726:109256.

185. Abreu IA, Cabelli DE. Superoxide dismutases—a review of the metal-associated mechanistic variations. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*. 2010 Feb 1;1804(2):263–74.
186. Erel Ö, Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: An integrated approach with biochemical and clinical aspects. Vol. 50, *Turkish Journal of Medical Sciences*. *Turkiye Klinikleri*; 2020. p. 1728–38.
187. Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC, Hughes RAC. Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010 Sep 1;10(9):643–51. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70140-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70140-7)
188. Leonhard SE, van der Eijk AA, Andersen H, Antonini G, Arends S, Attarian S, et al. An International Perspective on Preceding Infections in Guillain-Barré Syndrome. *Neurology* [Internet]. 2022 Sep 20;99(12):e1299–313. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200885>
189. Akıl E, Varol S, Taşkın A, Arıkanoğlu A, Tamam Y, Öztürk Ü. Guillain-Barre sendromunda klinik ve demografik özellikler. *Dicle Tıp Dergisi* [Internet]. 2014;41(4):707–11. Available from: <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2014.04.0504>
190. Markoula S, Giannopoulos S, Sarmas I, Tzavidi S, Kyritsis AP, Lagos G. Guillain-Barré syndrome in northwest Greece. *Acta Neurol Scand*. 2007 Mar;115(3):167–73.
191. Akıl E, Varol S, Taşkın A, Arıkanoğlu A, Tamam Y, Öztürk Ü. Guillain-Barre sendromunda klinik ve demografik özellikler. *Dicle Tıp Dergisi* [Internet]. 2014;41(4):707–11. Available from: <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2014.04.0504>
192. Araştırma K, Terzi M, Türker H, Onar Ondokuz M, Üniversitesi M, Fakültesi T, et al. *Fırat Tıp Dergisi* 2007;12(2): 112-114 Guillain Barre Sendromunda Klinik ve Demografik Özellikler [Internet]. Available from: www.firattipdergisi.com
193. Liu S, Dong C, Ubogu EE. Immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2018 Nov 2;14(11):2568–79. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1493415>

194. Zaki HA, Iftikhar H, Najam M, Masood M, Al-Marri NDR, Elgassim MAM, et al. Plasma exchange (PE) versus intravenous immunoglobulin (IVIG) for the treatment of Guillain-Barré syndrome (GBS) in patients with severe symptoms: A systematic review and meta-analysis. *eNeurologicalSci*. 2023 Jun 1;31:100468.
195. Rajabally YA, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain–Barré syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* [Internet]. 2012 Jul 1;83(7):711. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/83/7/711.abstract>
196. van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, Jacobs BC. Mortality in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* [Internet]. 2013 Apr 30;80(18):1650–4. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182904fcc>
197. Chiò A, Cocito D, Leone M, Giordana MT, Mora G, Mutani R, et al. Guillain-Barré syndrome. *Neurology* [Internet]. 2003 Apr 8;60(7):1146–50. Available from: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000055091.96905.D0>
198. Lawn ND, Wijdicks EFM. Fatal Guillain-Barré syndrome. *Neurology* [Internet]. 1999 Feb 1;52(3):635. Available from: <https://doi.org/10.1212/WNL.52.3.635>
199. Tang HY, Ho HY, Chiu DT yee, Huang CY, Cheng ML, Chen CM. Alterations of plasma concentrations of lipophilic antioxidants are associated with Guillain-Barre syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2017 Jul 1;470:75–80.
200. Gümüşyayla Ş, Vural G, Yurtoğulları Çevik Ş, Akdeniz G, Neselioğlu S, Deniz O, et al. Dynamic thiol-disulphide homeostasis in patients with Guillain-Barre Syndrome. *Neurol Res* [Internet]. 2019 May 4;41(5):413–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/01616412.2019.1573955>
201. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Neselioglu S, Deniz O, Erel O. A novel oxidative stress marker in migraine patients: dynamic thiol–disulphide homeostasis. *Neurological Sciences*. 2016 Aug 1;37(8):1311–7.
202. Köseoğlu H, Alışık M, Başaran M, Yürekli ÖT, Solakoğlu T, Tahtacı M, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in acute pancreatitis. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2018 May 1;29(3):348–53.

203. Dogru A, Balkarli A, Cetin GY, Neselioglu S, Erel O, Tunc SE, et al. Thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016 Aug 2;16(3):187–92.
204. Yi MC, Khosla C. Thiol-Disulfide Exchange Reactions in the Mammalian Extracellular Environment.
205. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovascular Diseases.* 2007 Feb;23(2–3):216–20.
206. Talat MA, Saleh RM, Shehab MM, Khalifa NA, Sakr MMH, Elmesalamy WM. Evaluation of the role of ischemia modified albumin in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(8):329–34.
207. Kapoor M, Spillane J, Englezou C, Sarri-Gonzalez S, Bell R, Rossor A, et al. Thromboembolic risk with IVIg: Incidence and risk factors in patients with inflammatory neuropathy. *Neurology.* 2020 Feb 11;94(6):E635–8.
208. Beydoun HA, Beydoun MA, Hossain S, Zonderman AB, Eid SM. Nationwide study of therapeutic plasma exchange vs intravenous immunoglobulin in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* [Internet]. 2020 May 1;61(5):608–15. Available from: <https://doi.org/10.1002/mus.26831>
209. Stoian A, Șerban G, Bajko Z, Andone S, Mosora O, Bălașa A. Therapeutic plasma exchange as a first-choice therapy for axonal Guillain-Barré syndrome: A case-based review of the literature (Review). *Exp Ther Med.* 2021 Jan 25;21(3).







