

T.C.  
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

COVID-19 ENFEKSİYONU GEÇİREN HASTALARDA  
PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNDE  
SUBKLİNİK ETKİLENMENİN VARLIĞININ  
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tea Beqiroski Bahadırılı

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tülay Kurt İncesu

İZMİR

Kasım- 2024

## TEŞEKKÜR

*Tez planlama ve yazım sürecindeki değerli katkıları, bu zorlu süreçte bir an olsun esirgemediği yardım ve destekleri için, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili tez hocam Prof. Dr. Tülay Kurt İncesu'ya,*

*Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle yetişmemi sağlayan, bu süreçte üzerimde çok emeği olan, değerli katkı öğretmenleri için kıymetli hocalarım; Prof. Dr. Galip Akhan, Prof. Dr. Yeşim Beckmann, Prof. Dr. Yaprak Seçil, Doç. Dr. Şehnaz Arıcı, Doç. Dr. Nevin Gürgör Kanat, Doç. Dr. Hatice Sabiha Türe, Doç. Dr. Cihat Uzunköprü, Dr. Öğretim Üyesi Zeynep Tanrıverdi'ye,*

*Asistanlığımın ilk gününden beri beni sarıp sarmalayan, tüm zor zamanlarımda yanımda olan, birlikte güldüğümüz, yeri gelince birlikte ağladığımız, el ele verince daha güçlü hissettiğimiz, canım kardeşlerim Esra Başkurt ve Sila Yılmaz Kalkan'a,*

*Birlikte çalışma fırsatı bulduğum, omuz omuza verip asistanlık sürecini birlikte atlattığımız tüm asistan arkadaşlarıma,*

*Başta Uz. Dr. Gözde Nur Doğan, Uz. Dr. Onur Yiğitaslan ve Uz. Dr. Sevgin Gündoğan olmak üzere birlikte çalıştığım tüm uzman abi ve ablalarıma,*

*Tez çalışma sürecimde bana çok yardımcı olan EMG hemşireleri başta olmak üzere serviste, yoğun bakımda, poliklinikte ve gittiğim rotasyonlarda birlikte çalıştığım tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,*

*Hayatımın en büyük destekçisi, bu günlere gelmemi sağlayan, varlığıyla bana her zaman güç veren canım annem Vajda Renda'ya,*

*Ve varlığı ile hayatımı güzelleştiren, her zaman olduğu gibi bu zorlu süreçte hep yanımda olan, beni cesaretlendiren, zaman zaman sakinleştiren, çok değerli eşim Mert Bahadırılı'ya teşekkür ediyorum.*

**Dr. Tea Beqiroski Bahadırılı**

**Kasım- 2024**

## İÇİNDEKİLER

<b><u>TEŞEKKÜR</u></b> .....	ii
<b><u>SİMGE VE KISALTMALAR</u></b> .....	v
<b><u>SEKİL DİZİNİ</u></b> .....	vii
<b><u>TABLolar</u></b> .....	viii
<b><u>1.GİRİŞ VE AMAC</u></b> .....	1
<b><u>2.GENEL BİLGİLER</u></b> .....	3
<b>2.1. COVID-19 Enfeksiyonu ile İlgili Genel Bilgiler</b> .....	3
2.1.1. COVID-19 enfeksiyonunun etyolojisi ve koronavirüslerin yapısı...3	
2.1.2. SARS-COV-2'nin yaşam siklüsü ve hücre içine girişi.....4	
2.1.3. SARS-COV-2'ye karşı gelişen immün ve antikor yanıtları.....6	
2.1.4. Bulaşma yolu ve klinik özellikler.....7	
2.1.5. COVID-19 enfeksiyonunda tanı ve tedavi.....8	
2.1.6. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar ve 'Akut-COVID', 'Subakut-COVID', 'Post-COVID' ve 'Long COVID' tanımı.....10	
2.1.7. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı nörolojik komplikasyonlar.....10	
<b>2.2. Polinöropati ile İlgili Genel Bilgiler</b> .....	11
2.2.1. Periferik sinir sistemi anatomisi.....11	
2.2.2. Polinöropati tanımı, sınıflaması.....12	
2.2.3. Polinöropatinin patofizyolojisi.....14	
2.2.4. Polinöropatide klinik bulgular.....14	
2.2.5. Guillain-Barré Sendromu ve varyantları.....15	
2.2.6. Polinöropatide tanısal yöntemler ve elektromiyografinin önemi...17	
2.2.7. Polinöropatide tedavi.....19	
2.2.8. COVID-19 enfeksiyonu ve polinöropati.....23	
<b>2.3. Elektromiyografi (EMG)</b> .....	24
2.3.1. EMG'nin Tarihsel Gelişimi.....24	
2.3.2. EMG'nin Tanımı.....24	
2.3.3. Sinir İleti İncelemeleri.....25	
2.3.4. F yanıtları.....27	
2.3.5. Sempatik deri yanıtları (SDY).....28	
2.3.6. R-R interval değişkenliği.....29	
2.3.7. Polinöropatiye Elektrofizyolojik Yaklaşım.....31	

<b><u>3. GEREÇ VE YÖNTEM</u></b> .....	33
3.1. Çalışma Tasarımı.....	33
3.2. Çalışma Grubu.....	33
3.3. Veri Toplama Araçları .....	34
3.3.1. Sinir iletim çalışmaları.....	34
3.3.2. F-yanıtları.....	38
3.3.3. Otonomik testler.....	39
<b><u>4. BULGULAR</u></b> .....	42
4.1. Demografik Veriler.....	42
4.2. Birinci ve İkinci EMG Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	45
4.2.1. Sinir iletim incelemeleri ve F-yanıtları.....	46
4.2.2. OSS incelemeleri.....	46
4.3. Yaş ile Birinci ve İkinci EMG Ölçümleri Arasında Kolerasyon.....	49
4.4. Kronik Hastalık Durumuna Göre EMG Değerlerinin Karşılaştırılması....	50
<b><u>5.TARTIŞMA</u></b> .....	56
<b><u>6.SONUÇ VE ÖNERİLER</u></b> .....	62
<b><u>ÖZET</u></b> .....	64
<b><u>ABSTRACT</u></b> .....	66
<b><u>KAYNAKLAR</u></b> .....	68

## SİMGE VE KISALTMALAR

**COVID-19:** Coronavirus Hastalığı 2019

**CoV:** Koronavirüs

**RNP:** Ribonükleoprotein

**ACE:** Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2

**PNP:** Polinöropati

**EMG:** Elektromiyografi

**BAL:** Bronkoalveoler Lavaj Sıvısı

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**PCR:** Polymerase Chain Reaction- Polimeraz Zincir Reaksiyonu

**RT-PZR:** Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

**ARDS:** Akut Respiratuvar Distres Sendromu

**IL:** İnterlökin

**TNF:** Tümör Nekrozis Faktör

**ESR:** Sedimentasyon Hızı

**SSS:** Santral Sinir Sistemi

**PSS:** Periferik Sinir Sistemi

**OSS:** Otonom Sinir Sistemi

**GBS:** Guillain-Barre Sendromu

**HIV:** İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü

**CMV:** Sitomegalovirüs

**AIDP:** Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati

**AMAN:** Akut Motor Aksonal Nöropati

**AMSAN:** Akut Motor-Duyusal Aksonal Nöropati

**MFS:** Miller Fisher Sendromu

**MMN:** Multifokal Motor Nöropati

**CIDP:** Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati

**HNPP:** Herediter Basınca Duyarlılık Nöropatisi

**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı

**DAP:** Duyusal Aksiyon Potansiyeli

**BKAP:** Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli

**IVIG:** İntravenöz İmmünglobulin

**PE:** Plazmaferez

**AKG:** Arter Kan Gazı

**VK:** Vital Kapasite

**DSAP:** Duyusal Sinir Aksiyon Potansiyeli

**MÜAP:** Motor Ünite Aksiyon Potansiyeli

**DM:** Diabetes Mellitus

**KBY:** Kronik Böbrek Yetmezliği

**KT:** Kemoterapi

**SDY:** Sempatik Deri Yanıtları

**ÜSYE:** Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

**MS:** Multipl Skleroz

**AMP:** Amplitüd

**DS:** Derin soluma

**NCV:** Sinir iletim hızı

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: SARS-CoV-2 virüsü ve ACE2 proteininin yapısı.....	4
Şekil 2: ACE-2 Reseptörü ile Sars-CoV-2 Etkileşimi ve hücrel proteaz TMPRSS2 kullanımı.....	5
Şekil 3: R-R interval değişkenliği için yaşa göre normal dağılım.....	30
Şekil 4: : Median sinir motor iletim çalışması.....	36
Şekil 5: Ulnar sinir motor iletim çalışması.....	36
Şekil 6: Peroneal ve posterior tibial sinir motor iletim çalışması.....	36
Şekil 7: Medial ve ulnar sinir duyuşal iletim çalışmaları.....	38
Şekil 8: Sural sinir duyuşal iletim çalışması.....	38
Şekil 9: 20 R-R intervalinin süperimpoze görünümü, en kısa ve en uzun R-R arasındaki zaman aralığı (a), 20 R-R intervalinin ortalaması (b) gösterilmiştir.....	40
Şekil 10: Bulgularda kadın-erkek dağılımı.....	44
Şekil 11: Kronik hastalık dağılımı.....	45
Şekil 12: COVID-19 semptomlarının hastalar üzerinde dağılımı.....	45
Şekil 13: Posterior tibial F min yanıtı(ms) birinci ve ikinci ölçüm karşılaştırılması..	49
Şekil 14: İstirahat R-R interval oranı(%) birinci ve ikinci ölçüm karşılaştırılması....	49
Şekil 15: Birinci EMG ölçümünde ulnar sinir motor amplitüdünün kronik hastalık varlığında değişim grafisi.....	55
Şekil 16: Birinci ve ikinci EMG fark değerlere göre ulnar sinir 5. Parmak duyuşal iletim hızı ve sural sinir amplitüdü grafisi.....	55

## TABLÖLAR

<b>Tablo 1:</b> Periferik sinir hastalıkları.....	13
<b>Tablo 2:</b> Guillain-Barre sendromlarının klasifikasyonu.....	16
<b>Tablo 3:</b> Tipik bir GBS tablosu için tanıyı kuvvetlendiren ve bu tanıdan uzaklaştıran faktörler.....	19
<b>Tablo 4:</b> Guillain-Barre Sendromunda tedavi.....	22
<b>Tablo 5:</b> R-R interval değişkenliği analizi normal verileri.....	31
<b>Tablo 6:</b> Motor sinir iletim çalışmaları normal değerleri.....	36
<b>Tablo 7:</b> Duyusal sinir iletim çalışmaları normal değerleri.....	38
<b>Tablo 8:</b> F yanıtı normal değerleri.....	39
<b>Tablo 9:</b> SDY' nin 50 yaş altında ve üstünde normal kabul edilen latans ve amplitüd değerleri.....	40
<b>Tablo 10:</b> %R, %D, %D-%R, %D/%R için normal kabul edilen değerler.....	40
<b>Tablo 11:</b> Hastaların tanımlayıcı özellikleri.....	43
<b>Tablo 12:</b> Birinci ve ikinci EMG ölçümlerinin sinir iletim değerlerinin karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 13:</b> Birinci ve ikinci ölçümlerde F-yanıtı değerlerinin karşılaştırılması.....	48
<b>Tablo 14:</b> Birinci ve ikinci EMG ölçümlerinin SDY ve R-R intervali karşılaştırılması.....	48
<b>Tablo 15:</b> Yaş ile birinci, ikinci ve fark değerlerinin EMG ölçümleri arasında korelasyon.....	51
<b>Tablo 16:</b> Kronik hastalık durumuna göre birinci, ikinci ve fark değerlere göre korelasyon.....	52

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

SARS-CoV-2 enfeksiyonu salgını Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Coronavirus Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır. COVID-19 hastalığı yeni bir koronavirüsün neden olduğu ve ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen bir solunum yolu hastalığıdır (1). Koronavirüsler (CoV), Coronaviridae familyasındaki Orthocoronavirinae alt familyasına ait olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Bu virüs enfeksiyonunun insandan insana damlacık yoluyla ve kirlenmiş zeminlerle temas eden ellerin yüze sürülmesi yoluyla bulaştığı gösterilmiştir (2). COVID-19 hastalığına bağlı görülen ateş, öksürük, solunum sıkıntısı, ishal, yorgunluk gibi semptomlar tipik klinik bulguları oluşturmaktadır. Bazı hastalarda ise baş ağrısı, diziness, bilinç bozukluğu, ensefalit, ensefalopati, serebrovasküler hastalıklar, periferik sinir sistemi hasarları gibi nörolojik bulguların saptandığı bilinmektedir. COVID-19 hastalığına bağlı gelişebilecek nöral hasarları açıklamak üzere birkaç mekanizma ortaya konmuştur. Bu mekanizmalardan birisi ve en çok üzerinde durulana, ACE2 reseptörü aracılığı ile olmaktadır. SARS-CoV-2'nin insan hücrelerini enfekte etmesini sağlayan ACE2 reseptörü nazal mukoza, solunum yolu epiteli, akciğer parenkimi, lenfoid doku, gastrointestinal traktus, üriner traktus, üreme organları, vasküler endotelium ve sinir sisteminde bulunmaktadır (3).

COVID-19 hastalığı sırasında gelişen, periferik sinir tutulumunu gösteren birçok vaka bildirimleri bulunmaktadır (1,4). Koku ve tad duyusu kaybı, vizüel hasarlar ve periferik nöropatiler en sık bildirilen periferik sinir sistemi bulgularıdır.

Polinöropati, periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak, yaygın şekilde etkilenmesi ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak, akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AIDP), akut motor-duyusal aksonal nöropati (AMSAN) de dahil olmak üzere polinöropatinin geliştiği birçok vaka bildirilmiştir (1). Bildirilen vakalarda COVID-19 enfeksiyonunun bulaşıcılığı ile polinöropati (PNP) gelişmesi arasında ortalama süre 2 hafta olabileceği gibi, 2 haftanın üzerinde de olan vakalar bulunmuştur. Ayrıca COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve klinik yakınma ve bulgusu olmayan hastalarda bile COVID-19 virüsünün periferik sinir sistemini etkilediği düşünülmektedir (5). Fakat bu konu ile ilgili literatürde yeterince kapsamlı çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı,

COVID-19 enfeksiyonu geçiren fakat klinik olarak periferik sinir sistemi tutulumu bulgusu olmayan hastalara tekrarlayan EMG (elektromiyografi) incelemeleri yaparak COVID-19 enfeksiyonunun periferik sinir sistemi üzerindeki subklinik etkisini araştırmaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

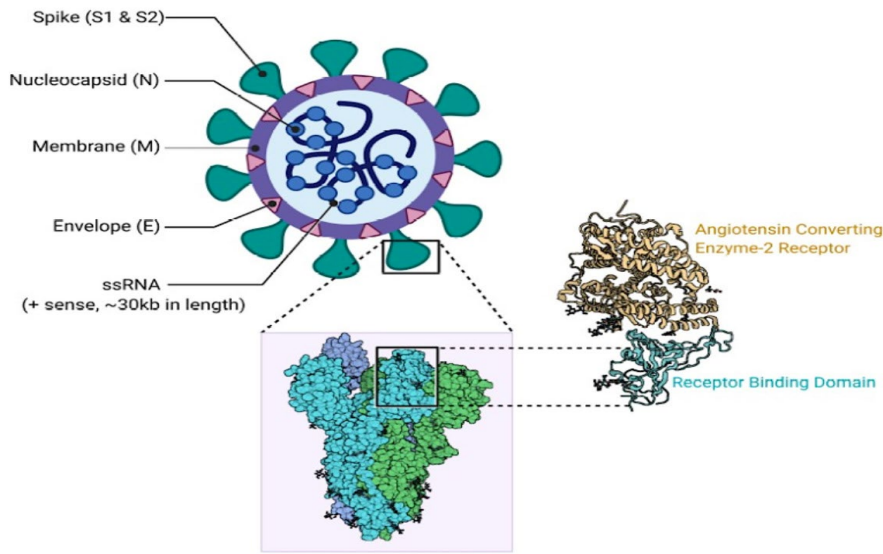
### 2.1. COVID-19 Enfeksiyonu ile İlgili Genel Bilgiler

#### 2.1.1. COVID-19 enfeksiyonunun etyolojisi ve koronavirüslerin yapısı

COVID-19 hastalığı yeni bir koronavirüsün neden olduğu ve ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen bir solunum yolu hastalığıdır. Aralık 2019'dan önce insanları enfekte eden ve solunum yolu enfeksiyonuna neden olan 6 koronavirüs türü bilinmekteydi. HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1 genelde üst solunum yolu enfeksiyonuna neden olan koronavirüslerdir. SARS-CoV ve MERS-CoV ise alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olan ve ayrıca insanlarda ciddi solunum yetmezliği tablolarına yol açabilen koronavirüsleridir. Koronavirüslerin kuşları, fareleri, yarasaları ve diğer vahşi hayvanları enfekte ettiği gibi evcil hayvanları da konakçı olarak kullanarak insanlara bulaştığı bilinmektedir (6).

Coronaviridae ailesi monofiletik bir kümedir. Nidovirales takımı üyesi olarak tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir ve ortalama 30 kilobazdır. Orthocoronavirinae alt grubunun, Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, Deltacoronavirus olmak üzere 4 cinsi vardır. SARSCoV ve SARS-CoV-2 betacoronavirus cinsine aittir. Koronavirüs (CoV) tek sarmallı, pozitif polariteli, bölümlenmemiş RNA genomuna sahip ve viryonu nükleokapsid (N) proteini, transmembran (M) proteini, zarf (E) proteini ve spike (S) proteini olmak üzere 4 ana yapısal protein içerir (Şekil 1). N proteini nükleokapsidi oluşturan ve koronavirüs RNA genomuna bağlanmayı sağlayan esas proteindir. N proteini viral RNA replikasyonunda ve konak hücrenin viral enfeksiyona karşı hücresel cevabında rol oynar (7). S glikoproteinindeki değişiklikler koronavirüslerin konak ve hedef doku varyasyonlarından büyük oranda sorumludur. S glikoproteini duyarlı hücreye viral bağlanmayı, hücre füzyonunu sağlar ve nötralize edici antikorları uyarır (6–8). S2 alt birimi viral füzyonuna aracılık eden bir transmembran proteindir. S1 alt birimi periferiktir ve reseptör bağlanma fonksiyonları ile ilişkilidir. M proteini, hücre içinde oluşmuş viral yapıların bir araya gelerek yeni virüs partikülünün oluşmasında rol oynamaktadır. M proteini, çoğalma bölgesindeki viral ribonükleoprotein (RNP) ve S glikoproteinleri ile etkileşime girerek veya bazı konak membran proteinlerini viral zarf

haricinde tutabilen bir transmembran protein (M-M) etkileşim ağı oluşturarak virüsün tümleşmesini teşvik etmektedir (9). E proteini, başlıca yapısal proteinlerin en küçük ama aynı zamanda en gizemli olan proteindir. Bu protein replikasyon döngüsü sırasında enfekte olmuş hücrenin içinde bolca eksprese edilirken viriyon zarfına sadece küçük bir kısmı dahil edilmektedir. Zarf proteini endoplazmik retikulum ve golgi içinde konumlanabileceği gibi bu iki organel arası bölgede de bulunabilmektedir E proteini virüsün toplanmasında ve salınmasında ve viral patogeneizde rol oynar (9,10).



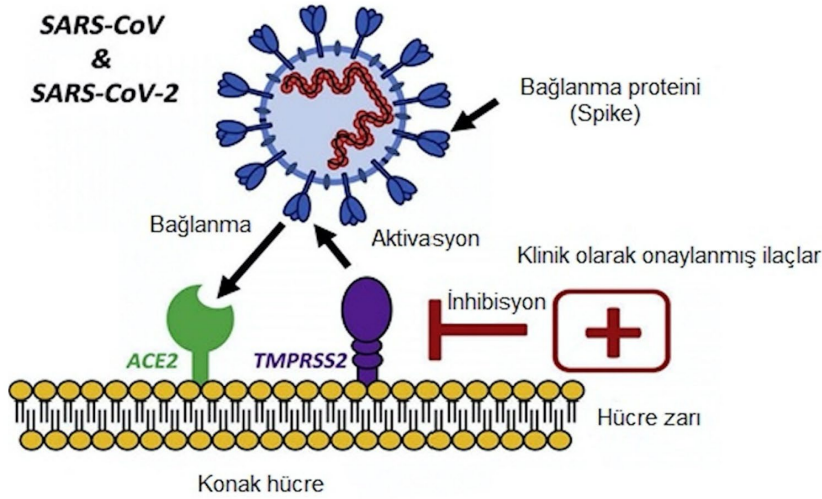
Şekil 1. SARS-CoV-2 virüsü ve ACE2 proteininin yapısı (11)

### 2.1.2. SARS-COV-2'nin yaşam siklüsü ve hücre içine girişi

SARS-CoV-2 virüsünün yaşam döngüsü temelde dört adımdan oluşmaktadır. SARS-CoV-2 dış yüzeydeki spike (S) protein aracılığı ile anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2)' ye bağlanır ve SARS-CoV-2'nin hücrelere girmesine ve bulaşmasına izin verir. SARS-CoV-2 hücreye girişini tamamlaması için, TMPRSS2 proteazı kullanır (Şekil 2). S proteini, reseptöre bağlandıktan sonra yapısını değişmesi virüsün hücreye füzyonunu ve kılıfını çıkarmasını kolaylaştırır ve SARS-CoV-2 RNA'sı hücre içinde serbest kalır. Daha sonra RNA'nın viral replikaz poliproteinlere translasyonu ve viral proteinazlarla küçük parçalara bölünür. Polimeraz zincir reaksiyonu ile aralıksız transkripsiyonun sonucu olarak bir dizi mRNA üretilir ve viral proteinlere translasyon gerçekleşir. Viral proteinler ve RNA genomu endoplazmik

retikulum ve golgi cisimciği içindeki virionlar içinde birleşir ve hücre dışına atılır (9,12).

SARS-CoV2, yarasa SARS-CoV ve bilinmeyen bir  $\beta$ -CoVvirüsünün kombinasyonudur, SARS-CoV2' nin S proteini Van der Waals bağlarını korumayı sağlayan, 3 boyutlu reseptör bağlayıcı kısım (Receptör Binding domain RBD) içermektedir. SARS-CoV-2' nin RBD bölgesindeki 394 glutamin insan ACE2 reseptörü üzerindeki kritik 31 lizin tarafından tanınır. Daha sonra benzer mekanizmaları kullanarak konakçı hücreye girer, SARS-CoV-2 RBD-ACE-2 etkileşimi, SARS-CoV-ACE-2 etkileşiminden 10 kat daha güçlüdür. Bu durumun SARS-CoV-2' nin, SARS-CoV' dan daha yüksek hızda bulaşma hızına sahip olmasında etkili olabileceği düşünülmektedir (9,13).



Şekil 2. ACE-2 reseptörü ile SARS-CoV-2 etkileşimi ve hücresel proteaz TMPRSS2 kullanımı (9)

SARS-CoV-2'nin aynı SARS-CoV'da olduğu gibi birçok farklı mekanizma ile hücre içine girebildiği gösterilmiştir. Bu mekanizmalardan ilki ve muhtemelen en önemlisi anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirdiği direkt membran füzyonudur. S proteini, aslında bir membran füzyon proteinidir. S proteini ACE-2 reseptörlerine bağlanır ve plazma membranı ile birleşir. S proteini-ACE reseptör bağlanmasını takiben viral inklüzyon cisimcikleri şeklinde hücre içerisine girer. Membran füzyonu haricinde 'clathrin' bağımlı ve bağımsız

olarak endositoz mekanizmaları da gösterilmiştir. Pozitif polariteli tek zincirli RNA genomu serbestleşerek ribozomlarda viral ürünlerin translasyonunu yönlendirir (14).

ACE-2 reseptörleri akciğer, bağırsak, kalp, böbrek gibi birçok dokuda bulunmaktadır. Endotel hücrelerinde de ACE-2 reseptörü mevcuttur ve virüsle karşılaştıktan sonra endotel hücrelerinin içerisinde viral inklüzyonlar gözlenebilir. ACE-2'nin virüs girişi sırasında hücre içerisine alınması ve parçalanması renin-anjiotensin sistemini (RAS) de etkileyerek, anjiotensin-2 artışına sebep olmaktadır. Endotel hücrelerinin enfeksiyonu sonucunda oluşan endotelitis, apoptosis ve RAS dengesindeki bozulma; iskemi, ödem, hiperkoagülabilite ve benzeri birçok duruma yol açar (15). ACE 2 reseptörleri aynı zamanda beyin ve omurilikteki glial hücrelerde de bulunur. Dolayısıyla koronavirüsler nöronal hücrelere bağlanabilir, orada çoğalabilir ve nöronal dokuya zarar verebilir (16). SARS-CoV-2'nin hücre içerisine bir diğer giriş yolu ise ADE (antibody-dependent enhancement/antikor-bağımlı güçlendirme) olabilir. Virüs, anti-S antikorlarının varlığında, yüzeyinde Fc-gama-2 (CD32) reseptörü bulunan hücrelere antikor-virüs kompleksi şeklinde girer ve sitopatik etki gösterebilir. ADE ile monositmakrofaj hücrelerine giren SARS-CoV-2'nin, sitokin/kemokin salınımı ve hücre apoptozu üzerine etkileri olabileceği düşünülmektedir. Virüs bu yolla hücreye girebilmesine rağmen, hücre içinde çoğalabildiği ve sonrasında hücreden dışarıya salındığı ispatlanamamıştır (15).

### **2.1.3. SARS-COV-2'ye karşı gelişen immün ve antikor yanıtları**

COVID-19 seyri sırasında, IgM ve IgG tipi antikorlar oluşmaktadır. Enfeksiyonun on beşinci gününden sonra hastaların %94,2'sinde IgG tipi antikorlar saptanabilmektedir (17). Antikor yanıtının gelişmesi, hastalığın iyileşmesine paraleldir. Ortanca serokonversiyon zamanı hastalık başlangıcından itibaren IgM için 12 gün, IgG için ise 14 gün olarak saptanmıştır. Antikor seviyeleri ikinci haftadan itibaren hızla yükselir ve serokonversiyon 11.günde %50'ye, 39.günde %100'e ulaşır. S proteininin reseptör bağlanma bölgesine (RBD) karşı gelişen antikor düzeyleri nötralizan karakterdedir (18). COVID-19'u ağır geçiren hastalarda sedimentasyon hızı (ESR), CRP, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL2R, seviyelerinde artış görülmektedir ve ARDS (akut respiratuar distress sendromu), DİK (dissemine intravasküler koagülasyon) ve hiperkoagülasyonla ilişkilidir (19). Yoğun bakım hastalarında IL-2,

IL-7, IL-10, G-CSF, IP10, MCP1, MIP1A, TNF- $\alpha$  düzeyleri, hastalığı daha hafif geçirenlerden daha yüksektir. Ciddi COVID-19 hastalığı, artmış inflamatuvar sitokin yanıtıyla birliktedir. COVID-19 seyrinde kontrol edilemeyen aşırı kompleman sistemi yanıtı akut akciğer hasarı oluşumuna yol açabilir. C5a, fagositik hücreleri aktive eder. Aktive hücrelerden sitokin salınımını uyarır ve sitokin fırtınasının sebeplerindedir. IL-1b, IL-6 ve IL-8, IL-12, TNF-alfa ve MIP-1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein-1alfa) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur (17,19,20).

#### **2.1.4. Bulaşma yolu ve klinik özellikler**

Bulaş yolunda, solunum çıkartılarıyla direk temas, kontamine yüzeylerle temas öne çıkmaktadır. Aerosolizasyona neden olabilecek işlemler sırasında virüsün solunum yoluyla da bulaşabileceği anlaşılmaktadır. Bulaştırıcılık pre-septomatik dönemde başlar (belirti öncesi 1-2 gün) ve en az 14 gün devam edebilir. İmmün supresif bir hastada virüs saçılımı 75 güne kadar uzamıştır. Ülkemizdeki salgın sürecinde temel çoğalma sayısı (R0) hakkında bilimsel veri yoktur ama Çin ve diğer ülkelerden edinilen verilere göre R0 2.24 ile 3.58 arasındadır (21).

Klinik özellikleri arasında ateş (%83-98), öksürük (%76-82), kas ağrıları (%11-44), halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, boğaz ağrısı, karın ağrısı ve ishal yer alır. Anosmi Çin'den bildirilen olgularda rapor edilmezken batı kaynaklı kohortlarda bildirilmiştir. COVID-19 seyri sırasında tromboembolik olay gelişiminin patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, özellikle vasküler endotel hasarı, vasküler staz gibi hemodinamik değişiklikler ve hiperkoagülabilité üzerinde durulmaktadır. Vasküler endotel hücrelerinin SARS-CoV-2 tarafından direkt invazyonuna, intravasküler kateterlerin kullanımına, akut sistemik inflamatuvar yanıt aracılı olan sitokinlere ve diğer akut faz reaktanlarına bağlı olarak veya kompleman aracılı mekanizma ile endotel hasarının gelişebildiği; özellikle hastanede yatan hastalarda ve kritik durumdaki olgularda immobilizasyon nedeniyle kan dolaşımında ortaya çıkabilen stazın tromboembolik olaya neden olabildiği; yükselmiş faktör-VIII ve fibrinojen düzeyleri, prokoagülan mikropartiküller, nötrofil hücre dışı tuzakları gibi dolaşımdaki protrombotik faktörlerde ortaya çıkan bir dizi değişikliğin ağır COVID-19 olgularında gözlenebildiği ve hiperkoagülabilité durumunu ortaya koyabildiği belirtilmektedir (21). SARS-CoV-2 enfeksiyonu her yaştaki bireyde görülebilmekte, özellikle orta yaş

ve ileri yaş grupları daha fazla etkilenmektedir (22). Hastalığın hafif seyrettiği olgularda ölüm bildirilmemiştir. Başlangıçta semptomları hafif olan bazı hastaların kliniğinde bir hafta içinde kötüleşme gözlenebilmektedir. İyileşme süresinin hafif seyirli hastalıkta yaklaşık olarak iki haftayı, ağır hastalık tablosunda ise 3-6 haftayı bulabildiği belirtilmektedir. Ayrıca Guillain-Barre sendromu gelişen olguların varlığına ilişkin bildirimler de bulunmaktadır (16,23).

### **2.1.5. COVID-19 enfeksiyonunda tanı ve tedavi**

COVID-19 için inkübasyon süresi ortalama 5 gün olmakla birlikte, bireyler arasında büyük farklılıklar (1-14 gün) olduğu ve virüs atılımının klinik bulgular başlamadan önceki asemptomatik evrede de gerçekleşebildiği bilinmektedir. Enfeksiyonun evresine göre virüsün vücuttan atılma yolları ve farklı vücut bölgelerinde viral yük miktarı henüz net bir şekilde ortaya konmamış olsa da özellikle hastalığın başlangıç ve progresyon evrelerinde virüs, solunum yollarında tespit edilmektedir. Alt solunum yolu örneklerinde viral yük, üst solunum yolu örneklerinden daha yüksek olup özellikle bronkoalveoler lavaj sıvısı (BAL) ve balgam örneklerinde yüksek pozitiflik (sırasıyla %93, %69) saptanmaktadır. Üst solunum yolu örneklerinde en fazla pozitiflik tespit edilen klinik örnek burun sürüntüleridir (vakaların yaklaşık üçte ikisinde). Faringeal sürüntülerde hastaların ancak üçte birinde virüs varlığı gösterilebilmiştir. Özellikle akciğer bulguları olan bazı ağır hastalarda virüs sadece alt solunum yolu örneklerinde tespit edilebilmektedir. Solunum sistemi dışında virüs dışkı (yaklaşık %30 vakada) ve nadiren kan (%1 vakada) gibi diğer klinik örneklerde tespit edilebilir. İdrar, beyin-omurilik sıvısı, vajinal sekresyonlar ve diğer dokularda henüz virüs varlığı gösterilmemiştir. Solunum sistemi ve dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sı tespit edilen hastalarda yapılan çalışmada, solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA pozitifliğinin semptomların başlangıcından itibaren ortalama 16,7 gün devam ettiği belirtilmiştir (2). Mevcut bilgiler ışığında enfeksiyonun RT-PZR ile doğrudan tanısı için hastalardan öncelikle alınması gereken örnekler solunum yolu örnekleridir. Virüsün üst solunum yolu dokularında replikasyonu çok yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ayaktan tedavi gören hastalarda nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü veya yıkama örneklerinin birlikte alınmasını önermektedir. Hastalardan alınan orofaringeal ve nazofaringeal sürüntü veya yıkama örnekleri aynı

tüp içinde birlikte gönderilmelidir. İdeal olarak önce orofaringeal sürüntü örneği alınmalı, sonrasında aynı eküvyon kullanılarak nazal/nazofaringeal sürüntü örneği alınmalı ve viral taşıma besiyerine konulmalıdır. Solunum sistemi örneklerinde SARS-CoV-2 RNA' sının gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile gösterilmesi enfeksiyonun tanısının doğrulanmasında altın standart yöntemdir (24).

SARS-CoV-2 proteinlerinin veya enfeksiyona yanıt olarak hasta tarafından üretilen antikorların serumda saptanmasına dayanan kromatografik testler ve immünoassay yöntemlere dayalı testler olmak üzere iki tip serolojik tanı testi kullanılmaktadır (25). Hasta başı kullanılan kromatografik testlerde, klinik örneklerdeki viral antijenleri saptamak için monoklonal antikorlar (mAb) ya da virüse karşı oluşmuş antikorları saptamak için klonlanmış viral antijenler kullanılır. Ayrıca Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, COVID-19 olma olasılığı yüksek olan hastaları hızlı bir şekilde tanımlamak ve pahalı moleküler doğrulayıcı test ihtiyacını azaltmak için tarama testleri olarak hızlı antijen testleri geliştirilmiş (26).

COVID-19 tanısında mikrobiyolojik metotların yanı sıra radyoloji de önemli bilgiler sağlamaktadır. Direk grafilerde her iki akciğerde yaygın yama tarzı infiltrasyonlar, konsolidasyon ve ARDS benzeri tablo görülebilmektedir. Bilgisayarlı tomografi ise çok daha etkin ve özgün bulgular sunmaktadır. Tomografi görüntülerinde her iki akciğeri etkileyebilen, genelde akciğerin periferik bölgelerini içeren buzlu cam dansiteleri, opasifikasyonlar gözlenmektedir. İleri evre olgularda konsolidasyonlar, ARDS ve nadiren nodüler tutulum olabilmektedir (14,24). Hipoalbuminemi, lenfopeni, CRP, LDH, ferritin artışı en önemli bulgulardır. D-dimer artışı ve derin lenfopeni varlığı mortalite ile ilişkilidir (14).

Destek tedavi tıbbi yaklaşımın temelini oluşturmaktadır. Tedavide kullanılan ajanların hiçbiri, COVID-19 tedavisinde ruhsatlı değildir. Bu ajanlar arasında sıtmada kullanılan klorokin ve hidroksiklorokin, azitromisin gibi antibiyotikler, remdesivir, favipravir, lopinavir gibi antiviral ajanlar bulunmaktadır. Bunun yanı sıra COVID-19 enfeksiyonuna bağlı oluşan komplikasyonlara yönelik tedaviler de yer almaktadır (27).

### **2.1.6. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı komplikasyonlar ve ‘Akut-COVID’, ‘Subakut-COVID’, ‘Post-COVID’ ve ‘Long COVID’ tanımı**

COVID-19 enfeksiyonundan iyileşen hastaların bir kısmında (yaklaşık olarak %10) semptomlar haftalar veya aylar süreceğ şekilde kalıcılık göstermektedir. Hastalığın başlangıcından itibaren 4 haftaya kadar COVID-19 semptomlarının devam ettiği dönem ‘Akut-COVID’ dönemi olarak adlandırılmaktadır. Hastalığın başlangıcından itibaren 4 ila 12 hafta arasında COVID-19 semptomlarının devam ettiği dönem ‘Subakut-COVID’; 12 haftadan sonra semptomların devam etmesi veya COVID-19 ilişkili yeni semptomlar ya da bulguların eklenmesi de ‘Post-COVID’ olarak tanımlanmaktadır (28). ‘Long-COVID’ ise hem devam eden semptomatik COVID-19’u (4 ila 12 hafta arası); hem de COVID-19 sonrası dönemi (12 hafta veya daha fazla) kapsamaktadır. ‘Long COVID’ olan kişilerde en yaygın gözlenen semptomlar yorgunluk, nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, çarpıntı, baş ağrısı, eklem ve kas ağrıları, halsizlik, uykusuzluk, iğnelenme hissi, ishal, saç dökülmesi, denge bozukluğu, hafıza ve konsantrasyon sorunlarıdır. Baş ağrısı, titreme, dikkat ve konsantrasyon sorunu; bilişsel küntleşme (“beyin sisi”), miyopatiler, nöropatiler anksiyete, depresyon ve posttravmatik stres bozukluğu gibi nöropsikiyatrik sağlık sorunları ‘Long COVID’li hastalarda yaygın olarak izlenmektedir. Özellikle genç hastalarda, ensefalopati, ensefalit ve birincil psikiyatrik tanılardan kaynaklanan çoklu psikiyatrik belirtiler yaygın olarak kaydedilmiştir (29).

### **2.1.7. Covid-19 enfeksiyonuna bağlı nörolojik komplikasyonlar**

SARS-CoV-2 her ne kadar öncelikle solunum yollarını etkilese de deneysel çalışmalar ve olgu raporları virüsün nörotropik etkisini gündeme getirmektedir (30). SARS-CoV-2’nin santral sinir sistemi (SSS)’ne ulaşması iki yolla açıklanmaktadır; 1.SARS-CoV-2 yavaş akımın yardımı ile kapiller endotele zarar vererek sistemik dolaşımdan serebral dolaşıma geçmektedir. 2. Kribriform duvar ve olfaktor bulbus aracılığı ile direkt geçiş sorumlu tutulmaktadır. SARSCoV-2 için önemli bir hedef olan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörleri pek çok organda görüldüğü gibi SSS’de de bulunmaktadır. Bu nedenle SARS-CoV2’nin SSS etkilerinin olması mümkün görünmektedir. Ayrıca endotel hücrelerinde de ACE-2 reseptörlerinin

yüksek oranda eksprese olması kan-beyin bariyeri geçirgenliğini bozarak serebral ödem ve intrakraniyal hipertansiyon bulgularına neden olabilmektedir. Bir diğer yol olan olfaktor sinir aracılığı ile SSS'ye giriş yapan virüsün aksonal transport ile nörondan nörona yayılım gösterebileceği çalışmalarda gösterilmiştir (31–33). Virüsün direkt nörolojik sistemi invazyonu dışında, SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla tetiklenen yaygın kardiyopulmoner yetmezlik ve metabolik anormalliklerin sonucuna bağlı ya da otoimmün mekanizmalar sonucu COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (34). Özellikle hastalık sırasında ortaya çıkan sitokin fırtınası inflamatuvar sitokinleri arttırarak T lenfosit, makrofaj ve endotelial hücreleri aktive etmekte ve daha sonra artan IL-6 salınımı, vasküler sızıntı, kompleman aktivitesi ve koagülasyon kaskadını aktive ederek organ hasarına neden olmaktadır (30). COVID-19 enfeksiyonuna bağlı olarak meydana gelen nörolojik komplikasyonlar santral ve periferik sinir sistemi ile ilişkili komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Santral sinir sistemi ile ilişkili komplikasyonlar arasında başağrısı, deliryum, metabolik ve hipoksik değişikliklere bağlı ensefalopati, nöbet, santral sinir sistemi enfeksiyonu, vasküler endotelial disfonksiyona bağlı serebrovasküler olaylar sayılabilir (34,35). Periferik sinir sistemi ile ilişkili komplikasyonlar ise anozmi ve kemosensoryal disfonksiyon, Guillain-Barre sendromu, miyalji ve miyozittir (30).

## **2.2. Polinöropati ile İlgili Genel Bilgiler**

### **2.2.1. Periferik sinir sisteminin anatomisi ve fizyolojisi**

Periferik sinir sistemi, beyin, beyin sapı ve medula spinalisi saran pial membranın dışında kalan tüm sinirsel yapıları içerir. Motor ve duyuşal lifleri taşıyan ön ve arka kökler birleşerek sinirleri oluştururlar. Motor sinirlerin hücre gövdeleri ön boynuzda, duyuşal sinirlerin hücre gövdeleri ise arka boynuzda yer alır. 31 çift spinal sinir (8 servikal, 12 torasik, 5 lomber, 5 sakral ve 1 koksigeal) intervertebral foramenlerden geçtikten sonra dorsal ve ventral ramus olmak üzere 2 dala ayrılır. Dorsal ramus arkaya kıvrılarak paraspinal kaslar, ense ve sırt derisinin paramediyal bölümlerini innerve eder. Servikal, lomber ve sakral sinirlerin ventral dalları brakial ve lumbosakral pleksusları oluşturarak üst ve alt ekstremitelerine sinirlerini meydana getirir,

ayrıca gövde ve ekstremitelerde derisi anterolateral bölümünün duyu innervasyonunu sağlar. Torasik ventral dallar ise ilki dışında interkostal sinirleri oluşturarak göğüs ve karın duvarı deri ve kaslarını innerve eder (36).

Sempatik efferent pregangliyonik sinir liflerinin hücre gövdeleri torasik ve üst lomber medulla spinalisin intermediolateral ve intermediomedial hücre kolonlarında bulunur. Parasempatik sinir sistemi bazı kranial sinirler ve sakral spinal sinirlere dağılmıştır. 3., 7., 9. ve 10. kranial sinirler parasempatik lifler içerir. Sakral parasempatik lifler S2-S4 ventral ramusunda bulunur (36).

Sinir hücresinin yarı geçirgen zarı hücre içi ve hücre dışı sıvı arasında membran potansiyel farkının oluşumuna neden olur. Akson zarı sodyum iyonuna karşı geçirgen değildir. Sodyum transferi aktif olarak zardaki Sodyum/Potasyum pompası yoluyla olur. Bu sayede, hücre içi sıvıda yüksek yoğunlukta potasyum ( $K^+$ ) iyonu ve diğer anyonlar, düşük yoğunlukta sodyum ( $Na^+$ ) ve Klor ( $Cl$ ) iyonu bulunur. Zarın denge halindeki potansiyeli  $-70mV$ 'dur. Zar elektriksel uyarılarla uyarıldığında, depolarizasyon olur. Zardaki  $Na^+$  kanallarının  $Na^+$  geçirgenliği artar, sodyum dengelenir ve zar potansiyeli  $+30mV$ 'a ulaşır, aksiyon potansiyeli açığa çıkar. Bu potansiyel sinir lifi boyunca yayılım gösterir. Miyelinsiz sinir liflerinde potansiyelin yayılımı zar boyunca kesintisiz iletim şeklinde olurken, miyelinli sinirlerde depolarizasyon yalnızca Ranvier nodlarında olmakta ve akım, bir noddan diğerine sıçrayarak ilerlemektedir (sıçrayıcı iletim). Miyelinli liflerde bu sıçrayıcı ileti sayesinde elektriği miyelinsiz liflerden çok daha hızlı iletirler (37).

### **2.2.2. Polinöropati tanımı, sınıflaması**

Polinöropati, periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak, yaygın şekilde etkilenmesi ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Polinöropatileri oluşturan hastalık süreçleri ön planda hücre gövdesini etkiliyorsa bir nöronopati, başlıca akson hasarına neden oluyorsa bir aksonopati ve sinir liflerinin miyelin kılıfı primer olarak hasara uğruyorsa bir miyelinopati söz konusudur. Polinöropatiler herediter ve edinsel olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Tablo 1) (38).

**Tablo 1:** Başlıca periferik sinir hastalıkları (38)

<b>EDİNSEL</b>	<b>HEREDİTER</b>
<u>Metabolik bozukluklar</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Diabetes mellitus</li><li>▪ Böbrek hastalığına bağlı nöropatiler</li><li>▪ Vitamin yetersizlikleri</li></ul>	Charcot-Marie-Tooth hastalığı ve ilişkili hastalıklar
<u>İmmün bozukluğa bağlı</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Guillain-Barré sendromu</li><li>▪ Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati ve varyantları</li><li>▪ Anti-MAG distal edinsel demiyelinizan simetrik nöropati</li><li>▪ Multifokal motor nöropati</li><li>▪ Radikülopleksus nöropatisi: servikal, torakal, lumbosakral</li><li>▪ Vaskülit</li><li>▪ Sarkoidoz</li></ul>	Hereditör duyuşal-otonom nöropati
<u>İnfeksiyona bağlı</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Herpes zoster</li><li>▪ Lepra, Lyme, HIV, CMV ve Epstein-Barr ile ilişkili</li></ul>	Ailesel brakial pleksopati
<u>Kanser ve lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkili</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Lenfoma, miyeloma</li><li>▪ Paraneoplastik subakut duyuşal nöronopati</li><li>▪ Primer amiloidoz</li></ul>	Ailesel amiloidoz
<u>İlaçlar veya toksinler</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Kemoterapiye bağlı</li><li>▪ Diğer ilaçlar</li><li>▪ Ağır metaller ve endüstriyel toksinler</li></ul>	Porfiri
<u>Mekanik/kompresif</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Radikülopati</li><li>▪ Mononöropati</li></ul>	Diğer nadir periferik nöropatiler (Fabry hastalığı, metakromatik lökodistrofi, adrenolökodistrofi, Refsum hastalığı vb.)
<u>Etyolojisi bilinmeyen</u> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Kriptojenik duyuşal ve duyuşal-motor nöropati</li></ul>	Motor nöron hastalığı

(Bu tabloda polinöropatilerin yanı sıra mononöropati, mononöropati multipleks ve spinal ön boynuz hastalıkları da yer almaktadır. Klinik uygulamada zaman zaman bu hastalık tablolarının birbirinden ayrılmasında güçlüklerle karşılaşılabilir) (RJ Barohn ve AA Amato) MAG: miyeline bağlı glikoprotein, CMV: sitomegalovirüs, HIV: "human immunodeficiency virus"

### **2.2.3. Polinöropatinin patofizyolojisi**

Patolojik değişiklikler GBS alt tipine göre değişiklik gösterir. AİDP (Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropati) ve MFS (Miller Fisher Sendromu)' da fokal inflamatuvar yanıt periferik miyeline ya da miyelini yapan Schwann hücrelerine karşı oluşur. AİDP formunda başlıca histopatolojik bulgular endonöriumda mononükleer inflamatuvar infiltrasyon ve sinir liflerinde segmental demiyelinizasyondur. Sinir köklerinden distal intramüsküler sinir dallarına kadar periferik sinirlerin her tarafında bu lezyonlar görülmekle birlikte, daha çok motor kökler ve proksimal pleksus segmentleri tutulur . AMAN (Akut motor aksonal nöropati) ve AMSAN (Akut motor-duyusal aksonal nöropati) formlarında ise iltihabi infiltrasyonun görülmediği bir akson hasarı söz konusudur. GBS'ye yol açan patolojik süreçleri periferik sinirlerin yapısında yer alan antijenlere karşı oluşan otoantikörlerin başlattığı kabul edilmektedir (38).

### **2.2.4. Polinöropatide klinik bulgular**

Polinöropatilerde genellikle simetrik klinik bulgular ortaya çıkar. Polinöropatiyi ortaya çıkaran patolojik süreç yaygın aksonal dejenerasyon şeklinde de olsa, Guillain-Barré sendromunda (GBS) olduğu gibi multifokal segmental demiyelinizasyonla da seyretse polinöropatinin motor ve/veya duyusal belirti ve bulguları sıklıkla simetrik olarak yerleşir. Birçok polinöropati tablosunun altında yatan aksonal dejenerasyon süreci, periferik sinir aksonlarının distalden başlayarak proksimale doğru ilerleyen hasarı ile seyreder. Polinöropatilerin bu tipik klinik görünümünde, duyusal belirtiler alt ekstremitelerde distallerinden başlayan parestezi ve ağrılardan oluşur (eğer hastalık bu "pozitif" duyusal belirtilerle seyrediyorsa). Hastalık ilerledikçe yakınmalar alt ekstremitelerde proksimale doğru yayılırken genellikle diz düzeyine kadar ulaştığında üst ekstremitelerde distallerinde de ortaya çıkar ve zaman içinde burada da proksimale doğru yayılır. Nörolojik muayenede ekstremitelerde distallerinde eldiven ve çorap tarzında duyu kusuru saptanır. Kas kuvvetsizliği varsa öncelikle alt, daha sonra üst ekstremitelerde distallerindedir. Özellikle ayak ekstansör kaslarındaki zaaf, yürürken ayağın yere takılması ya da topuklar üzerinde yürüme

güçlüğü şeklinde ortaya çıkar. Tendon reflekslerinin azalması veya kaybolması da ekstremitelerde distallerinden başlar.

Bazı nöropatilerde motor, duyuşal veya otonom fonksiyonlardan biri yalnız başına ya da diğerklerine oranla çok baskın şekilde bozulmuş olabilir. Sadece motor belirti ve bulgularla (kas kuvvetsizliğı, atrofi, fasikülasyonlar) seyreden, duyuşal bulguları olmayan bir periferik sinir sistemi hastalığı tablosunda motor nöron hastalığı ya da daha nadiren multifokal motor nöropati (MMN) en kuvvetli tanı olasılıklarıdır. Bazı periferik nöropatilerde ise motor belirti ve bulgular baskın olmakla birlikte muayenede genellikle daha hafif düzeyde duyuşal bulgular da saptanır (39).

Belirti ve bulguların başlangıç şekli, gelişme hızı ve seyri ile ilgili özellikler ayırıcı tanı listesini daraltmakta çok yardımcı olur. Nörolojik tablonun akut (4 haftadan az), subakut (4-8 hafta) ya da kronik şekildeki (2 aydan uzun) yerleşimi; monofazik, progresif veya tekrarlayıcı seyri hakkında bilgi edinilmeye çalışılmalıdır. GBS, porfiriye bağılı nöropati, vaskülitler, bazı toksik polinöropatiler, diyabetik lumbosakral radikülopleksopatiler akut-subakut seyir gösterirler. Tekrarlayıcı klinik seyir CIDP, akut porfiri, Refsum hastalığı, herediter basınca duyarlılık nöropatisi (HNPP), ailesel brakial pleksus nöropatisi ve bazı toksinlere aralıklı maruz kalma hallerinde görülür. Yavaş kronik progresyonla seyir, herediter nöropatilerde ve birçok metabolik, toksik ya da nutrisyonel yetersizliğe bağılı polinöropatide görülebilir (36,39).

### **2.2.5. Guillain-Barré Sendromu ve varyantları**

Guillain-Barré Sendromu (GBS); Çocukluktan ileri yaşlara kadar her yaş grubunda rastlanan otoimmün kökenli bir hastalıktır. Genellikle başka bir hastalığı olmayan kişilerde ortaya çıkar. Başka bir sistemik veya otoimmün hastalıkla birlikte olması sık karşılaşılan bir durum değildir. Birbirlerinden bazen klinik yönleriyle, bazen de daha çok laboratuvar özellikleri ile ayrılan farklı alt grupları vardır. GBS alt grupları Tablo 2’de gösterilmiştir (38).

**Tablo 2:** Guillain-Barre sendromlarının klasifikasyonu (EP Bosch ve BE Smith) (38)

<b>Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (AIDP)</b>
<b>Akut motor aksonal nöropati (AMAN)</b>
<b>Akut motor-duyusal aksonal nöropati (AMSAN)</b>
<b>Miller Fisher sendromu (MFS) ve diğer bölgesel varyantlar</b> <b>Faringeal-servikal-brakial</b> <b>Paraparetik</b> <b>Yüz felçleri</b> <b>Saf okülomotor</b>
<b>GBS'nun fonksiyonel varyantları</b> <b>Akut pandizotonomi</b> <b>Saf duyusal GBS</b> <b>Ataksik GBS</b>

Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati (AIDP): GBS terimi, pratikte hastalığın bu en sık rastlanan klasik inflamatuvar demiyelinizan formu için kullanılır. Çünkü bu form Batı dünyasında GBS olgularının %90'ından fazlasında görülür. Hastaların büyük kısmında GBS'na ait yakınmaların başlangıcından önceki 1-4 haftalık süre içerisinde geçirilen bir üst solunum yolu ya da gastrointestinal traktus infeksiyonu, cerrahi girişim ya da aşılama gibi bir olay vardır. Hastalığın en sık yerleşme şekli, bacaklardan başlayıp kollara, daha sonra yüze, orofaringeal kaslara ve ağır olgularda solunum kaslarına doğru yükselen kas kuvvetsizliği ile olur.

Akut Motor Aksonal Nöropati (AMAN): Kuzey Çin'de yaz aylarında görülen ve epidemiler oluşturan bir GBS formu olarak tanımlanmıştır. Klinik tablo başlıca motor belirti ve bulgularla seyrederek, duyusal bulgular görülmez. Kranial sinir tutulması nadirdir. Periferik sinirlerde inflamasyonun geri planda olduğu ve demiyelinizasyonun bulunmadığı bir aksonal hasar söz konusudur. Prognoz genellikle AIDP ile karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır. Olguların bir kısmında yavaş ve yetersiz iyileşme görülürken çoğu hızlı şekilde iyileşir.

Akut Motor-Duyusal Aksonal Nöropati (AMSAN): Motor ve duyusal belirtilerle seyreden ve periferik sinirlerde inflamasyon-demiyelinizasyon yerine aksonal hasarın söz konusu olduğu bir GBS formudur. Kas zaafının progresyonu daha

hızlı, şiddeti daha fazladır. Akson hasarını izleyen yavaş sinir rejenerasyonu nedeni ile iyileşme yavaş ve çoğu kez yetersizdir.

Miller Fisher Sendromu (MFS): GBS'nun ataksi, arefleksi ve eksternal oftalmopleji ile seyreden bir diğer subtipidir. Hastalar oftalmoplejiye bağlı çift görme, dengesizlik, hareketlerinde beceriksizlik ve bazen ekstremitelerde paretezilerden yakınıdır. Pupillalar genellikle normaldir. Pitoz, orofaringeal kaslar ve yüz kaslarında kuvvetsizlik olabilir. Olguların yaklaşık 1/3'ünde ekstremiteler ve solunum kaslarında da kuvvetsizlik gelişir. Bickerstaff beyin sapı ansefaliti ile MFS arasında bir ilişki olduğu, benzer otoimmün süreçlerin periferik ve merkez sinir sistemi yapılarını etkileyerek bu iki tabloyu ve bazen her ikisinin özelliklerini bir arada barındıran olguları ortaya çıkarabildiği ileri sürülmüştür.

#### **2.2.6. Polinöropatide tanısal yöntemler ve elektromiyografinin önemi**

Sinir iletim incelemeleri ve iğne elektromiyografisi polinöropatilerin tanısında çoğu kere vazgeçilemeyecek bir yere sahiptir. Günümüzde sağlık kuruluşlarında yaygın olarak bulunan cihazlarla yapılan bu testler, hafif bir polinöropatinin objektif olarak ortaya konmasını ya da bir hastada ortaya çıkan kas zaafının, polinöropatilerin de aralarında bulunduğu hangi nöromusküler hastalık grubuna bağlı olduğunun belirlenmesini sağlarlar. Bu testler yardımı ile aksonal ve demiyelinizan nöropatiler arasında ayırım yapmak ve böylece ayırıcı tanı listesini önemli ölçüde daraltmak mümkün olur (40).

AIDP' de ilk anormal elektrofizyolojik bulgu genellikle uzun latanslı, düşük persistanslı ya da kaydedilemeyen F yanıtlarıdır. Bu bulgu sinir kökleri ya da pleksuslar gibi proksimal sinir segmentlerindeki demiyelinizasyonu yansıtır. F yanıtlarının araştırılması sırasında gözlenen A dalgaları da GBS'nun erken bir elektrofizyolojik tanı bulgusu olarak ele alınır. İlerleyen haftalar içinde multifokal demiyelinizasyonla seyreden polinöropatiyi gösteren elektrofizyolojik veriler yerleşir. Motor iletim incelemelerinde sinir iletim hızları belirgin derecede ve multifokal nitelikte bir yavaşlama gösterir, sinir üzerinde uyarım noktası proksimale doğru kaydıka iletim blokları ve kas yanıtlarında dispersiyonla karşılaşılır. Polinöropatinin şiddetine bağlı olarak duyuşal aksiyon potansiyelleri geç latanslı ve düşük amplitüdü

olarak elde edilir ya da kaydedilemez. İğne elektromiyografisinde erken dönemde sadece motor ünite potansiyeli seyrelmesi izlenir. İlerleyen haftalarda az ya da çok miktarda sekonder aksonal hasarın gelişmesiyle fibrilasyon ve pozitif diken potansiyelleri ile parsiyel denervasyon-reinnervasyon sürecinin diğer bulguları görülmeye başlanır. AMAN olgularının motor iletim incelemelerinde bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdlüğünün belirgin derecede düşük olduğu görülür. Bu olguların iğne elektromiyografisinde yoğun denervasyonu yansıtan fibrilasyon ve pozitif diken potansiyelleri ile seyrelmiş motor ünite potansiyeli aktivitesi dikkati çeker. MFS olgularının elektrofizyolojik incelemelerinde ise başlıca duyuşal bir aksonopatiji yansıtan bulgular elde edilir. Duyuşal aksiyon potansiyelleri kaydedilemez ya da düşük amplitüdü bulurken, genellikle kayda değeri düzeyde motor sinir iletim bozukluğu saptanmaz (41).

**Beyin Omurilik Sıvısı (BOS):** Protein düzeyi artmıştır. Genel olarak hücre artışı görülmez (albuminositolojik disosiyasyon). Kan-BOS bariyerinin bozulmasına bağı olan protein artışı genellikle 48 saatten (daha belirgin olarak ilk haftadan) sonra ortaya çıkar ve 3.-4. haftada en üst düzeye ulaşır. Olguların %10 kadarında BOS protein düzeyi hiçbir zaman yükselmez. GBS'li olguların BOS'larında oligoklonal bandların varlığı gösterilebilir. BOS'taki hücre sayısı genel olarak mm<sup>3</sup>' te 10 mononükleer hücreyi geçmez (nadiren 50/mm<sup>3</sup> mononükleer hücre görülebilir). Ayrıca bazı polinöropati alt gruplarında antigangliosid antikörleri yardımcı olabilir (38,41). Tipik bir GBS tablosu için tanıyı kuvvetlendiren ve bu tanıdan uzaklaştıran faktörler Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3:** Tipik Bir GBS Tablosu için Tanıyı Kuvvetlendiren ve Bu Tanıdan Uzaklaştıran Faktörler (38)

<b>Tipik Bir GBS Tablosu için Tanıyı Kuvvetlendiren ve Bu Tanıdan Uzaklaştıran Faktörler</b>
<b>Tanı için gerekli</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kol ve bacaklarda ilerleyici kuvvetsizlik (sadece bacaklardan başlayabilir)</li><li>• Azalmış veya kayıp tendon refleksleri</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Tanıyı kuvvetle destekler</b></li><li>• Semptomların günler boyunca-4 haftaya kadar ilerlemesi</li><li>• Semptomların oldukça simetrik olması</li><li>• Hafif duysal belirti ve bulgular</li><li>• Kranyal sinir tutulması (özellikle bilateral fasiyal kas kuvvetsizliği)</li><li>• Otonom fonksiyon bozukluğu</li><li>• Ağrı sıklıkla vardır</li><li>• Yüksek BOS proteini</li><li>• Tipik elektrofizyolojik bulgular</li></ul>
<b>Tanıdan şüphe ettirir</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Başlangıçta şiddetli pulmoner fonksiyon bozukluğu ve ekstremitelerde az oranda kuvvetsizlik</li><li>• Başlangıçta şiddetli duysal bulgular ve az oranda kuvvetsizlik</li><li>• Başlangıçta mesane-barsak fonksiyon bozukluğu</li><li>• Başlangıçta ateş</li><li>• Keskin duyu seviyesi</li><li>• Az oranda kuvvetsizlik, solunum bozukluğu yok, yavaş ilerleme</li><li>• (Subakt form veya CIDP akla gelmeli)</li><li>• Kuvvetsizlikte belirgin ve ısrarlı asimetri</li><li>• Kalıcı mesane ve barsak fonksiyon bozukluğu</li><li>• BOS'ta artmış mononükleer hücre (&gt;50/mm<sup>3</sup>)</li><li>• BOS'ta polimorfonükleer hücre varlığı</li><li>• Merkez sinir sistemi bulgularının varlığı</li></ul>

### 2.2.7. Polinöropatide tedavi

Polinöropatide tedavi, genellikle altta yatan nedene, yani etiyolojiye göre şekillendirilir. Polinöropatiye yol açan birçok faktör vardır ve her birine yönelik tedavi yaklaşımları değişiklik gösterir. Örneğin diyabete bağlı polinöropatide kan şekeri regülasyonu yaşam tarzı değişiklikleri, kronik alkol kullanımına bağlı polinöropatide

alkolün bırakılması, vitamin desteği tedavinin önemli bir parçasıdır (42). Toksik polinöropatide toksin maruziyetinin kesilmesi, şelasyon tedavileri uygulanabilir. B12 vitamin eksikliğine bağlı olan polinöropatide oral veya intramüsküler vitamin replasmanı uygulanmaktadır. Kemoterapiye bağlı polinöropatilerde, genellikle kemoterapi ilacının kesilmesi veya azaltılması düşünülür. Bu tür nöropatilerin tedavisinde de ağrı yönetimi ön plandadır (43). Otoimmün polinöropatilerde İntravenöz immünoglobulin (IVIG) veya plazmaferez (plazma değişimi) uygulanabilir. Bu tedavilerin yanısıra nöropatik ağrıya yönelik pregabalın, gabapentin gibi antikonvülzanlar, duloksetin , amitriptilin gibi antidepresanlar kullanılabilir. Kas zayıflığı ve denge bozukluğuna yönelik fizik tedavi uygulanabilir. Genetik polinöropatilerde henüz kesin bir tedavi bulunmamaktadır. Semptomları rahatlatıcı destek tedavi ve fizik tedavi uygulanabilir.

GBS'nun seyri sırasında solunum yetersizliği başta olmak üzere hastanın yaşamını tehlikeye sokan birçok sorunla karşılaşılabılır. Ağır felç ve çok sayıda tıbbi komplikasyonun görülebildiği akut dönemin geçmesinden sonra ise hastaların çoğu için yeniden normal, üretken bir yaşama başlama olasılığı vardır. Bu nedenle GBS'nun akut döneminde dikkatli ve özenli bir tıbbi bakımın uygulanması çok önemlidir. Solunum cihazları ile yardım için başlangıçta trakeal entübasyon yeterli olur. Çünkü solunum yardımı uygulanan hastaların yaklaşık üçte birinde birkaç gün içinde ekstübe edilmelerini sağlayacak kadar hızlı bir düzelme olur. Solunum yetersizliği 2 haftadan daha fazla uzayan olgularda trakeostomiye başvurulması gerekir. Otonom sinir sistemi bozuklukları, özellikle kan basıncı, kalp ritmi ve sıvı dengesi açısından izlenmelidir. Hastanın beslenmesi diğer önemli bir genel bakım konusudur. Birkaç günlük bir intravenöz sıvı tedavisinin ardından besin yetersizliğine bağlı doku değişiklikleri ortaya çıkmaya başlayacağından, yutamayan hastalara ilk hafta içinde nazogastrik tüp veya gastrostomi ile beslemeye başlanmalı ya da parenteral nutrisyon uygulanmalıdır (44).

GBS'nun immünolojik tedavisinde plazmaferez (PE) ya da intravenöz immün globulin (IVIG) kullanılır. Tedaviye daha erken başlanması (ilk 2 hafta) daha yüksek etki sağlar. PE genellikle 2 haftalık bir süre içerisinde uygulanacak 5 seansta toplam 5 plazma volümü kadar değişim hedeflenerek yapılır. Hafif olgularda 2 seans PE yeterli olurken, orta ve ağır şiddetteki hastalara 4 PE seansının gerekli olduğu, ağır hastaların

ek olarak uygulanan 2 seanslık PE'den (toplam 6) ek bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir. IVIG yaygın olarak kullanılmaktadır. IVIG genel olarak 2 g/kg olan toplam dozun 5 gün içinde 0.4 g/kg'lik günlük dozlar halinde verilmesiyle uygulanır. PE ve IVIG tedavilerinin kombine edilmesinin tek tek uygulanmalarına bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. GBS'unda kortikosteroidler genellikle etkisizdir. IVIG ile kortikosteroidlerin kombine kullanımı da yalnız başına IVIG uygulamasına oranla daha yararlı olmamıştır. GBS'de tedavi Tablo 4'te gösterilmiştir (44).



**Tablo 4:** Guillain-Barre Sendromunda tedavi

<b>Klinik durum</b>	<b>İzlem ve Tedavi</b>
Çok hafif GBS	Hastaneye yatırılır.
Yardımsız yürüyor, solunum sorunu yok	Gözlenir. Plazmaferez veya IVIg (uygulanması düşünülebilir).
Yardımla yürüyor, solunum sorunu yok	Olanak varsa yoğun bakım ünitesine alınır, yoksa VK nin sık olarak ölçülebileceği, yoğun bakım imkanlarına ulaşımın nispeten kolay olduğu bir yerde tutulur. AKG izlenir. IVIg veya plazmaferez (4 değişim) uygulanır.
Yürüyemiyor, hafif solunum yetersizliği var	Yoğun bakım ünitesine alınır. VK sık olarak izlenir. AKG izlenir. Şu hallerde entübasyon yapılır: VK <15 ml/kg, ya da 4-6 saat içinde düşme eğilimi gösteriyor, Orofaringeal parezi ve aspirasyon Solunum yorgunluğu bulguları ve VK 15 ml/kg. IVIg veya plazmaferez (4 değişim) uygulanır.
Yürüyemiyor, solunum yardımına gereksinimi var	Yoğun bakım ünitesine alınır. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu izlenir Hipotansiyona karşı sıvı infüzyonu ile mücadele edilir. Sürekli hipertansiyon varsa kısa etkili a-adrenerjik blokerler uygulanabilir. Yatak yaralarına ve kompresyon nöropatilerine karşı sık olarak yatağında çevrilir, pozisyonu değiştirilir. Fizik tedaviye başlanır. IVIg veya plazmaferez (4 değişim) uygulanır.

(AKG: arteriyel kan gazları, IVIg: intravenöz immünglobulin, VK: vital kapasite)

### 2.2.8. Covid-19 enfeksiyonu ve polinöropati

COVID-19'un nöromusküler hastalıkların alevlenme ve ilerlemesine sebep olabileceği gibi yeni nöromusküler hastalıklara da sebep olabileceği düşünülmektedir (45). Etiyolojisinde viral enfeksiyonların suçlandığı GBS'u COVID-19 sonrası da görüldüğü bildirilen olgular mevcuttur. Spesifik viral proteinler ile periferik sinir üzerindeki proteinler arasındaki moleküler benzerliğin olması ve bunun da periferik sinirlerin miyelin ve aksonuna karşı saldırısına yol açmasıdır (46). COVID-19 enfeksiyonuna bağlı GBS ve onun alt tipleri İtalya, Japonya, Çin, ABD, İspanya ve Hindistan dahil olmak üzere Dünya'nın birçok ülkesinde rapor edilmiştir. En çok saptanan GBS tipi AIDP olmakla birlikte AMAN, AMSAN, MFS ve fasiyal dipleji gibi varyantları da saptanmıştır (47). Bazı çalışmalarda hastaların %76,2'sinin hastaneye GBS kliniği ile başvurduğu ve sonrasında SARS-CoV-2 testlerinin pozitif olduğu saptanmıştır. Diğer yandan hastaların %23,8'inin ise COVID-19 enfeksiyonu sırasında veya taburculuğundan haftalar sonra polinöropati kliniği ile hastane başvurularının olduğu raporlanmıştır. Çalışmalarda COVID-19 tanısı aldıktan 4 hafta sonra GBS tanısı alan ve ayrıca COVID-19 tanısından 12 hafta sonra GBS tanısı alan hastalar bildirilmiştir (48). Hastalarda en sık görülen semptomlar alt ekstremitelerde güçsüzlüğü ve parestezi olmakla birlikte fasiyal paralizi ve ataksi saptanan vakalar da görülmüştür (16).

Polinöropati tanısında elektromiyografi (EMG) kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonuna sahip hastalara yapılan EMG'de hastaların %45'inde nöropati, %39'unda miyopati, %28'inde hem nöropati hem de miyopati saptandığı görülmüştür (49). Hastaların yapılan BOS incelemelerinde protein yüksekliği saptanmıştır. Ayrıca laboratuvar parametrelerinde nötrofil yüksekliği, lenfopeni, trombositopeni, d-dimer ve CRP artışı saptanmıştır (47).

Eşzamanlı yürütülen 118 incelemenin sonuçlarına göre, GBS vakalarının %67'sinin erkeklerde görüldüğü saptanmıştır. Bu hastaların %30'u kötü sonuçlarla, yani ciddi nörolojik hasarlar veya uzun süreli sakatlıklarla karşı karşıya kalmış, %6'sı ise hayatını kaybetmiştir. Tedavi yöntemlerine bakıldığında, vakaların %75'ine IVIG tedavisi uygulanmıştır. %8,5'ine plazmaferez, yani kanın plazma kısmının temizlenmesiyle yapılan bir tedavi uygulanırken, %6,8'ine hem IVIG hem de plazmaferez kombinasyonu uygulanmıştır. Bu veriler, COVID-19'un bazı hastalarda

GBS'yi tetikleyebileceğini ve bu durumun ciddiyetinin farkında olunması gerektiğini göstermektedir. GBS, sinir sistemini etkileyerek kas güçsüzlüğü, refleks kaybı ve hatta felç gibi ciddi semptomlara yol açabilen otoimmün bir hastalık olduğundan, bu tür vakaların yakından izlenmesi ve tedaviye hızlıca başlanması büyük önem taşımaktadır (50).

### **2.3. Elektromiyografi (EMG)**

#### **2.3.1. EMG'nin tarihsel gelişimi**

İletken ve yalıtkan cisimler arasında kalan vücut kısımları üzerinde statik elektriğin bir takım etkiler yarattığını 1731 yılında Stephen Gray bulmuştur. Bu konuda ilk ciddi atılımlar Bolonya'lı anatomist ve fizyolog Luigi Galvani tarafından yapılmıştır. 1784 yılında Du Bois Raymond geliştirdiği bir bobin sistemi ve akım ölçer aracılığıyla, tuzlu su solüsyonu içine batırdığı parmaklarının hareketi sırasında, bir elektrik akımı oluştuğunu böylece sinir aksiyon akımlarını ilk kez göstermiştir. H. Piper EMG sinyalleriyle çalışan ilk araştırmacıdır. İlk olarak 1912 yılında Almanya'da, string galvonometre kullanarak yapmıştır. 1924 yılında Gasser ve Erlanger basit bir osiloskop icat etmiştir. Dört yıl sonra Proebster denerve kaslardan üretilmiş sinyalleri gözlemlemiş ve klinik EMG alanı açılmıştır. Konsantrik iğne elektrot 1929 yılında Adrian ve Bronks tarafından geliştirilmiştir. 1949 yılında Denny Brown 'Elektromiyogramın Yorumunu' tartışmıştır. J.V. Basmajian 1962 yılında dönümlük noktası olan 'MUSCLE ALİVE'ı yayınlamıştır. Türkiyede klasik elektrodagnostik yöntemler 1930'lu yıllarda başlamıştır. Elektromiyografi konusunda ilk Türkçe kitap 1977 yılında Ertekin tarafından yazılan ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları arasında yer alan "Klinik Elektromiyografi" isimli kitaptır (51).

#### **2.3.2. EMG'nin tanımı**

"**Elektromiyografi**" terimi, iskelet kaslarının biyoelektriksel aktivitesinin kaydedilmesi anlamına gelir (52). Bu cihazlar ile kaslardan elde edilen biyoelektriksel aktivite, amplifiye edilip filtrelendikten sonra analog-dijital dönüştürücü tarafından potansiyele ait sayısal veriler şeklinde sunulmaktadır. Elektromiyografi ve sinir iletim

incelemeleri periferik sinirleri, kasları ve nöromusküler kavşağı tutan hastalıkları belirlemede ve bu hastalıkların ayırıcı tanısında en çok kullanılan araştırma yöntemleridir.

### 2.3.3. Sinir ileti incelemeleri

Kısa süreli (birkaç yüz  $\mu$ s) kare dalga şeklindeki elektriksel uyarılarla periferik sinirler kolayca uyarılır. Sinir iletim incelemelerinde genellikle üzerinde çalışılan sinirin tüm liflerini eksite edecek şiddetteki uyarımlar, deri üzerine yerleştirilen bir yüzeyel elektrod çifti aracılığıyla uygulanır. Bu amaçla, kaydedilen yanıtın daha fazla büyümediği düzeye kadar uyarım şiddeti (ve gerekiyorsa süresi) artırılır ve bu düzeyin biraz daha üzerinde uyarımlar (supramaksimal uyarım) verilerek kayıtlamalar yapılır.

Mümkün olduğunca sadece inceleme altındaki sinir uyarılmalı ve sadece o sinirin oluşturduğu yanıt kaydedilmelidir (selektivite kavramı). Elektrik akımı ile uyarım, iki kutuplu bir stimülatör kullanılarak yapılır. Katot ve anottan oluşan bu stimülatör sinire doğru akım gönderir. Başka bir deyişle akım, akmaya devam ettiği müddet boyunca kutup değiştirmez. Stimülatör olarak iğne veya yüzeyel elektrotlar kullanılmaktadır. Yüzeyel elektrotlar, kolay uygulanabilir olmaları, noninvazif olmaları ve bulaş riskinin bulunmaması nedeniyle tercih edilmektedir. Parmaklardaki dijital sinirleri uyartmak için de yüzük şeklinde özel elektrotlar tasarlanmıştır. Stimülatörlerin büyüklüğü, katot – anot arası mesafe ölçüm altındaki sinire ve hastanın yaşına göre değişebilmektedir. Siniri uyarmak demek, araştırmacı tarafından belirlenen süre boyunca, tayin edilen şiddetteki akımı sinirden geçirmek demektir. Sinir iletimleri için genellikle 0,1 – 0,5 ms süreli akım yeterlidir, pek çok zaman 0,2 milisaniyenin üzerine çıkmak gerekmez. Verilebilecek uyarının şiddeti maksimum 100 miliamper veya 300 Volt olabilir. Kayıtlama için iğne veya yüzeyel elektrotlar kullanılabilir. Kayıtlama için iğne veya yüzeyel elektrotlar kullanılabilir. Sadece bazı özel sinirler için ya da yüzeyel elektrotlar ile kaydedilemeyecek yanıtların elde edilmesi için iğne elektrotlar kullanılabilir. Duysal ileti incelemelerinde kayıt elektrodunun katot ve anot kutupları, aralarındaki mesafe gözetilerek cilde, sinir trasesinin üzerine yerleştirilir. Motor ileti incelemelerinde ise kayıt elektrodunun katot kutbu kasın göbeğine (son

plak kuşağı üzerine), anodu ise elektriksel olarak görece sessiz olan tendon üzerine yerleştirilir. Böyle bir montaj “kasın göbeği – tendon (belly – tendon)” kayıtlaması olarak bilinir (53). ‘Toprak’ elektrodu fark amplifikasyonu için şarttır. Kayıt sisteminin amplifikatörü kayıt elektrodunun katot ve anot kutupları arasındaki potansiyel farkını doğrudan amplifiye etmez. Böyle bir amplifikasyon ortamda bulunan ve istenmeyen voltajları da büyütürken yanıtı katacaktır. Elektromiyografi cihazının iki amplifikatörü bulunmaktadır. Birinci amplifikatör kayıt elektrodunun katodu ile toprak elektrot arasındaki potansiyel farkını alır, ikincisi ise kayıt elektrodunun anodu ile toprak arasındaki potansiyel farkını alır. Birinci amplifikatör hem kirlenici sinyalleri hem de kaydetmek istediğimiz sinyali görürken aynı anda ikinci amplifikatör sadece kirlenici sinyali almaktadır. Birincinin sinyalinden ikincinin sinyali çıkartıldığında aradaki fark sadece kaydedilmek istenen sinyal olur ve bu sinyal amplifiye edilir. Bu türlü bir fark alma ile kirlenici sinyalin sıfırlanması ancak ve ancak her iki montajda da kirlenici sinyalin aynı genlikte olmasına bağlıdır. İşte toprak elektrodun mükemmel konumlandırılması sayesinde bu sağlanabilir. Genellikle önerilen en iyi konum, toprak elektrodun uyarı ve kayıt elektroduları arasında, her birisi bir üçgenin köşelerini oluşturuyormuşçasına yerleştirilmesidir (53,54).

Duyusal ileti incelemesi: Duyusal sinir iletim incelemelerinde, çalışılacak duyuşal sinire göre uyarıcı ya da kayıt elektrotları yüzük elektrot şeklinde seçilebilir. Bir çift yüzeyel kayıt elektrodu, aktif elektrot uyarıcı elektrotlara daha yakın olmak kaydıyla ve elektrotlar arasındaki mesafenin 2,5-4 cm aralığında olması hedeflenerek, çalışılacak sinirin üzerindeki cilde yerleştirilir. Teknik faktörler ile elektriksel gürültü motor sinir iletim çalışmalarına kıyasen daha fazla önem arz eder. Çünkü duyuşal yanıtlar bu artefaktlar ile maskelenebilir. Elektriksel uyarım süresi sıklıkla 0,1-0,2 msn'dir ve normal duyuşal liflerin birçoğu için 5-30 mA aralığında uygulanan akım şiddeti supramaksimal uyarıma ulaşmak için yeterli olabilmektedir. Her ne kadar BKAP(birleşik kas aksiyon potansiyeli), motor sinir, nöromüsküler bileşke ve o sinire ait kas lifleri boyunca gerçekleşen motor iletimi yansıtısa da duyuşal sinir iletim incelemelerinde yalnızca sinir lifleri değerlendirilir. Duyusal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) olarak adlandırılan birleşik potansiyel, o sinire ait her bir sinir lifinin aksiyon potansiyellerinin toplamını yansıtır. DSAP'lar, çoğunlukla bifazik veya trifazik potansiyellerdir. Her bir uyarım bölgesi için; başlangıç ile tepe latansı, DSAP süresi

ve DSAP amplitüdü ölçülür. Duyusal ileti hızı ise, uyarıcı elektrot ile aktif elektrot arasındaki mesafenin başlangıç latansına bölünmesi sonucunda elde edilir ve metre/saniye cinsinden bir değerdir (55).

Motor ileti incelemesi: Kayıt elektrotları, ölçüm yapılan sinire ait kasın üzerine; aktif kayıt elektrodu kas göbeğine, referans elektrot ise distale doğru kas tendonunun üzerine gelecek şekilde yerleştirilir. Sonraki adımda uyarıcı elektrotlar, kayıt alınan kasa giden sinir üzerine, katod bölgesinin kayıt elektroduna daha yakın olması hedeflenerek yerleştirilir. Elektriksel uyarım süresi sıklıkla 0,1-0,2 msn, duyarlılık da genellikle 2-5mV/divizyon aralığında iken ölçüm yapılır. Çoğunlukla supramaksimal uyarım oluşturabilmek için 20-50mA aralığında akım şiddeti yeterli olmaktadır. BKAP, kayıt elektrodu altında yer alan kas liflerinin, bireysel aksiyon potansiyellerinin toplamının karşılığıdır. Uygulanan akım şiddeti, BKAP amplitüd ve alanının daha fazla yükselmediği şiddete kadar arttırılmalıdır. Bu sayede, kayıt elektrodu altında yer alan bütün sinir liflerinin uyarıldığı ve supramaksimal uyarıma ulaşıldığı kanaatine varılır. Genel pratikte, supramaksimal uyarım için hedeflenen akım şiddeti, maksimum amplitüdü elde ettiğimiz uyarı şiddetinin %20 fazlası olacak şekilde kabul görmektedir. Kayıt elektrotları, aktif elektrot motor son plak üzerine gelecek şekilde doğru yerleştirilmişse, negatif defleksiyonla başlayan bifazik bir BKAP elde ederiz. Her bir uyarım bölgesi için başlangıç latansı, BKAP süresi, amplitüd ve alanı ölçülür. Motor ileti hızı ölçümünde, biri distal diğeri proksimal olmak üzere iki ayrı bölgeden uyarım yapılmalıdır. Motor ileti hızı; proksimal ve distal uyarım bölgeleri arasındaki mesafenin, proksimal ve distal başlangıç latansları arasındaki farka bölünmesiyle elde edilir ve metre/saniye cinsinden bir değerdir (55,56).

#### **2.3.4. F yanıtları**

F yanıtı, periferik sinirlerin distalinde oluşturulan elektriksel motor uyarımın, sinir trasesi boyunca omurilik ön boynuz hücrelerine antidromik yolla taşınması, ön boynuz hücre grubunun küçük bir kısmında geri ateşleme sonucu, distale yönlendirilmesi, en sonunda ise uyarı verilen yeri de geçerek o sinirden innerve olan kasa ortodromik yolla taşınmasıyla oluşur. Bu döngünün hem afferent hem de efferent

lifleri saf motordur. Hem çıkan hem de inen motor yolda seyrederken herhangi bir sinaps yapmaması sebebiyle, bu yanıtın gerçek bir refleks olmadığı düşünülmektedir. F yanıtları herhangi bir motor sinirin uyarılmasıyla elde edilebilse de, çoğunlukla distal uyarımlarla elde edilen yanıtlar tercih edilir. Her bir uyarının farklı ön boynuz hücre gruplarını aktive etmesi sebebiyle, elde edilen her bir F yanıtının latansı, amplitüdü ve şekli farklılık göstermektedir. F yanıtları BKAP'den sonra ortaya çıkmaktadırlar. F yanıtlarında her ne kadar birkaç ölçüm yapılabilse de, en sık değerlendirilen minimal F yanıtı latansıdır. Minimal F yanıt latansının, hem en kalın hem de en hızlı ileten motor sinir liflerini gösterdiği kabul görmektedir. Üst ekstremitelerde, median veya ulnar sinirler bilek seviyesinde uyarıldıklarında, F yanıtları çoğunlukla 25-32 ms minimal latansta belirirler. Alt ekstremitelerde, tibial veya peroneal sinirler bilek seviyesinde uyarıldıklarında F yanıtları çoğunlukla 45-56 ms minimal latansta belirirler. F dalgası persistansı (sebatlığı), uygulanan her bir uyarıya karşılık ortaya çıkan F dalga sayısının oranıdır. Peroneal F yanıtı persistansı bir istisna olsa da, normal koşullarda F yanıtı persistansının %80-100 arasında değişmesi beklenir. Her ne kadar F yanıtlarının daha çok değerlendirilen sinirin proksimal bölümü hakkında bilgi verdiği gibi yaygın bir düşünce mevcut olsa da, aslında bu geç yanıtlar bütün sinir trasesini değerlendirmektedir. Ayrıca F yanıtları hem polinöropatilerde hem de tuzak nöropatilerde anormal saptanabilir. F yanıtı latansı, sinir trasesinde kat edilen mesafeyle doğru orantı göstermesi sebebiyle; uzun boylularda kısa boylulardan, bacaklarda ise kollardan daha yüksek değerlerde saptanır. Bu nedenlerle, F yanıtını sinir trasesi üzerinde proksimal bir hasarın bulgusu olarak değerlendirmeden önce hastanın boyu hem de motor iletim incelemelerindeki ileti hızı ve distal latans dikkate alınmalıdır (56,57).

### **2.3.5. Sempatik deri yanıtları (SDY)**

Farklı birçok uyarana cevaben ortaya çıkan terleme, deride elektrolit değişikliklerini tetikler ve bunun sonucunda deri iletkenliğinde anlık değişimler oluşur. SDY deride terlemeye cevaben meydana gelen bu anlık değişimleri değerlendirir. SDY sempatik sinir liflerinin fonksiyonunu yansıtır (58,59). SDY kayıtlama tekniğini, ilk defa Shahini ve arkadaşları 1984 yılında tanımlamışlardır.

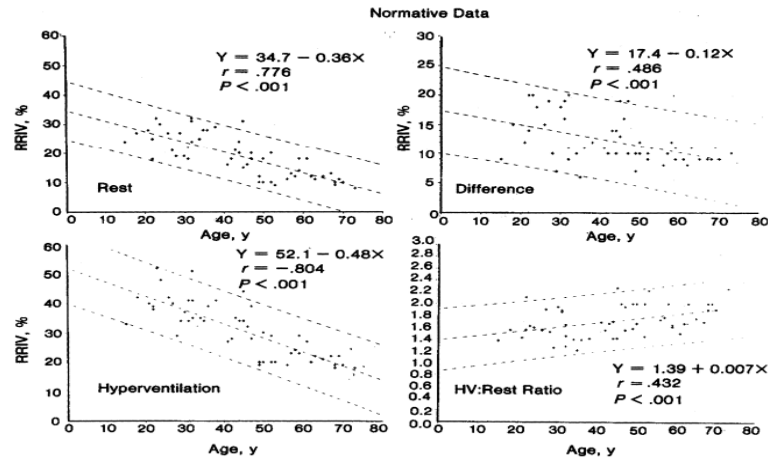
Uncini ve arkadaşları, Shahini ve arkadaşlarının geliştirdikleri yöntemde birkaç değişiklik yaparak normal değerleri bildirmişlerdir. Sempatik deri yanıtlarının, ter bezlerinin bulunduğu herhangi bir vücut kısmından elde edilebileceği teorisi kabul görüyor olsa da sıklıkla el ve ayaktan kayıtlama yapılır. Aktif kayıt elektrotları, el ayası ve ayak tabanına; referans elektrotlar ise el sırtına ve ayak sırtına yerleştirilir. En yaygın kullanılan uyarım şekli, el bileği düzeyinde median sinirin veya ayak bileği düzeyinde tibial sinirin elektriksel uyarımıdır. Elektriksel uyarım süresi sinir iletiminde kullanılanlar ile aynıdır, akım şiddeti ise 10 ile 30 mA arasında değişmektedir. Ayrıca yüksek ses, derin soluma ve pudental sinir uyarımı kullanılabilir. Uyarılar habitüasyonu önlemek amacı ile, saniyede birden daha hızlı olmamak kaydıyla ve düzensiz bir şekilde verilmelidir, çünkü SDY’da habitüasyona eğilim vardır. Kayıtlama öncesinde yüksek frekans filtresi 4 Hz’ye, düşük frekans filtresi ise 0,1-2 Hz’e ayarlanmalıdır; süpürme hızı ise 0,5-1 saniye olarak belirlenmelidir (58,60).

Sempatik deri yanıtları sıklıkla bifazik veya trifazik potansiyeller şeklinde karşımıza çıkar, elde edilen yanıt amplitüdü oldukça değişken olabilmekle birlikte birkaç milivolt düzeylerine ulaşabilir. Her ne kadar bazı araştırmacılar tarafından düşük amplitüd veya uzamış latans anormal yanıt olarak değerlendirilse de; SDY’nin morfolojileri ile amplitüdlerinde büyük değişkenlik olması ve habitüasyona eğilim göstermeleri sebebiyle, genellikle yanıt alınamaması anormal kriteri olarak kabul edilir. SDY amplitüdü; hem el ayasından elde edilen yanıtlarda ayak tabanından kayıtlananlara kıyasla, hem de derin soluma ile tetiklenen yanıtlarda elektriksel uyarım ile elde edilen yanıtlara kıyasla daha yüksek değerlerde saptanır (61). Shahani ve arkadaşlarının yöntemi ile kayıtlanan ve elektriksel uyarım ile elde edilen SDY latanslarının, literatürde bildirilen istatistiksel ortalama değerleri, el ayası kayıtları  $1,5 \pm 0,2$  msn iken ayakta tabanı kayıtları  $2,0 \pm 0,3$  msn’dir (60).

### **2.3.6. R-R interval değişkenliği**

Shahani ve arkadaşları 1990 yılında, EMG cihazını kullanarak R-R interval değişkenliğini ölçmeyi sağlayan bir teknik geliştirdiler. İnceleme sırasında düşük frekans filtresi 16 Hz, yüksek frekans filtresi 80 Hz, duyarlılık 0,2-0,5 mV, süpürme hızı ise 200 msn olacak şekilde belirlendikten sonra; tetikleyici mod ve gecikme çizgisi

kullanılarak, osiloskop ekranı tetikleyicinin sensitivite ve hızına göre ayarlanır. Böylece iki QRS kompleksi, değerlendirebilmemiz için ekranda görünür hale gelir. Genellikle aktif ve referans yüzeyel kayıt elektrotları her iki elin dorsal yüzüne, toprak elektrot ise el bileğine yerleştirilir. Bir diğer kayıtlama yönteminde, aktif kayıt elektrodu sol 5. kostanın üzerine, referans kayıt elektrodu ise 4-5 cm uzağına yerleştirilebilir. Elde edilen ilk QRS kompleksi tetik potansiyel olarak alındığından, ikinci QRS kompleksinin tetik potansiyele zamanlamasındaki değişkenlik R-R interval değişkenliğini göstermektedir. R-R interval değişkenliğinin hem istirahatte hem de derin solumada ölçümü yapılır. Ayrıca bu iki değer birbirlerine sayısal ve oransal farkları da hesaplanır. İstirahatte, derin solumada ve bu değerlerin sayısal farklarında, normallerde yaşa göre negatif korelasyon saptanmakla birlikte; derin soluma sırasında ölçülen değişkenliğin istirahatte ölçülen değerlere oranlanmasında, normallerde yaşa göre pozitif korelasyon saptanmıştır (Şekil 3). Shahani ve arkadaşlarının yaşları 15-73 arasında değişen 53 sağlıklı kontrolde elde ettikleri R-R interval değişkenliği normal verileri Tablo 5'te gösterilmiştir (62,63).



Şekil 3: R-R interval değişkenliği için yaşa göre normal dağılım (61)

**Tablo 5:** R-R interval değişkenliği analizi normal verileri (61)

<b>ÖLÇÜM</b>	<b>ORTALAMA+STANDART SAPMA</b>
<b>İstirahat</b>	18,9 ± 7,2
<b>Derin soluma</b>	31 ± 9,3
<b>Derin soluma –İstirahatfark</b>	12,1 ± 3,9
<b>Derin soluma/istirahat oranı</b>	1,71 ± 0,28

### **2.3.7. Polinöropatiye elektrofizyolojik yaklaşım**

Elektrofizyolojik çalışmalar; polinöropatinin varlığının doğrulanmasında, hangi sinir liflerinin etkilendiğini saptamakta (motor ve/veya duysal), tutulumun ağırlığı ile paterninin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca, altta yatan patolojinin akson kaybı ve/veya demiyelinizasyon olup olmadığı hakkında fikir vermektedir (56). Polinöropati ön tanısıyla, elektrofizyoloji laboratuvarına kabul edilen hastalarda tek yanlı duysal ve motor sinir iletim çalışmaları yapılır, geç yanıtlar değerlendirilir. Rutin sinir iletim çalışmalarında; median, ulnar, sural, tibial ve peroneal sinirlerin iletimler ve ayrıca median, ulnar ve tibial sinirlerin F yanıtları çalışılır. Özel durumlarda, karşı taraf ekstremitelerde bir motor ve bir duysal olmak üzere sinir iletim incelemeleri çalışmaya eklenmelidir. Asimetri saptanırsa tetkik edilen sinir sayısı arttırılmalıdır. İleti bloğu ve/veya diğer demiyelinizasyon ile uyumlu iletim yavaşlaması bulguları saptanırsa hem segment incelemeleri hem de ilave motor sinir incelemeleri çalışmaya dahil edilmelidir. Polinöropatiler, zamansal seyir (akut, subakut, kronik), hastalığın gidişatı (progresif, basamaklı, tekrarlayıcı), sinir lifi tutulumu (duysal, motor, otonom), tutulum paterni (mesafeye bağımlı dejenerasyon, tek sinir, birçok sinir, simetrik, asimetric) ve altta yatan sinir patolojisine (aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyon) göre sınıflandırılabilirler. Aksonal polinöropatiler, çoğunlukla aksonların mesafeye bağımlı dejenerasyonu sonucunda gelişirler. Sinir iletim incelemelerinde karşılaştığımız esas değişiklik, alt ekstremitelerde daha baskın olmak üzere, BKAP ve DSAP amplitütlerindeki düşmedir. Elde edilen ileti hızları normal veya ılımlı yavaş iken; başlangıç latansları normal veya hafifçe uzundur. İğne EMG ise hastalığın zamansal profilini belirlemede fayda sağlar. Akut dönemde, iğne EMG’de fibrilasyon potansiyelleri tipik olarak 2-3 hafta sonrasında gelişirken;

reinnervasyon MÜAP'ların 1-2 ay içersinde (mesafeye bağı olarak) ortaya çıkması beklenir. Demiyelinizan polinöropatilerde ise, sıçrayıcı iletimin bozulmuş olması sebebiyle, iletim süresinin yaygın olarak uzaması beklenir. Bu nedenle sinir iletim incelemelerinde, hem ileti hızlarının belirgin düzeyde yavaşlaması (normal alt limitin %75'inden az) hem de başlangıç latanslarının belirgin düzeyde uzaması (normal üst limitin %130'undan çok) tipiktir. Distal uyarımla elde edilen BKAP amplitüdü, anormal dispersiyon ve/veya faz iptali nedeniyle, ılımlı düzeyde ya da orta derecede düşük saptanabilir. Proksimal uyarımla elde edilen BKAP amplitüdü, hem temporal dispersiyon, hem de bazı liflerde gelişen ileti bloğu yüzünden daha da düşük bulunabilir. Proksimal ileti hızı, aksiyon potansiyellerinin demiyelinize olmuş segmentleri kat etme olasılığının artmış olması nedeniyle, belirgin düzeyde yavaşlamıştır. Kalıtsal demiyelinizan polinöropatilerde, iletim yavaşlaması bulguları genellikle simetrik ve uniformdur, ayrıca ileti bloğu görülmez. Edinsel demiyelinizan polinöropatilerde ise sıklıkla asimetrik sinir iletim bulguları görülür. Hem multifokal ileti blokları hem de tuzaklanma beklenmeyen bölgelerde aşırı temporal dispersiyonla karşılaşılır (64).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Tasarımı**

Çalışmamız COVID-19 enfeksiyonu geçiren ve 4 ay arayla elektromiyografi (EMG) tetkiki yapılmasına izin veren gönüllüler üzerinde yapılan, prospektif, kontrollü ve açık etiketli bir çalışmadır. Çalışmaya başlamadan önce İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan onay alınmıştır (Etik kurul no: E-32623740-604.01.01-2300042782).

#### **3.2. Çalışma Grubu**

Çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarında COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan, bilgilendirilerek çalışmaya katılmayı kabul eden, gönüllülük esasına dayalı, onam veren 23 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1- COVID -19 enfeksiyonu geçirmiş olmak (PCR ve/veya Antijen testi ile pozitif olmak)
- 2-18-70 yaş arası olmak
- 3-Çalışma için gönüllü olması
- 4-Periferik sinir sistemi tutulumu düşündüren yakınma ve bulgusunun olmaması
- 5-Periferik sinir sistemini etkileyen ek hastalığı ve/veya ilaç kullanımı olmaması (diyabet, kronik böbrek yetmezliği, alkolizm, kalıtsal hastalıklar vs)

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 1-18 yaş altı ve 70 yaş üstü olması
- 2- COVID-19 enfeksiyonu geçiren fakat periferik sinir tutulumunu gösteren yakınma ve/ veya bulgusunun olması

3-Periferik sinir sistemini tutan ek hastalığı ve/veya ilaç kullanımı (diyabet, kronik böbrek yetmezliği, onkolojik hastalığı olan, kemoterapi alan hastalar, alkolizm, kalıtsal hastalıklar vs.) öyküsü olması

4-Kardiyak pace-maker olanlar

5- COVID-19 enfeksiyonu ile birlikte ve sonraki 2 hafta içerisinde ek viral hastalık geçirmiş olması

### 3.3. Veri Toplama Araçları

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında 'Polimeraz Zincir Reaksiyonu' (PCR) yöntemi ve/veya COVID-19 Antijen Testi sonuçları/kayıtları sistem üzerinden tarandı. Pozitif saptanarak COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan hastalara telefon aracılığıyla ulaşıldı. Dışlama kriterlerine sahip olmayan gönüllüler izolasyon süresinin sonunda (COVID-19 tanısı aldıktan 2 hafta sonra) hastaneye çağırıldı. Hastaların herbirinden detaylı anamnez alındı. Demografik bilgileri (kronik hastalık, boy, kilo, kullandığı ilaçlar gibi) kaydedildi. Nörolojik muayeneleri yapıldı. Gönüllü hastalardan imzalı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra ilk EMG incelemeleri gerçekleştirildi.

#### 3.3.1. Sinir iletim çalışmaları

EMG incelemesi için Viasys Medelec Synergy 2 kanallı EMG cihazı kullanıldı. EMG incelemeleri uygun oda ısısında yapıldı. (Derinin ısısı el ve ayak üzerinde yaklaşık 32°C). İncelemeler supin pozisyonda yapıldı. Öncelikle sağ üst ve alt ekstremiteler motor ve duysal sinir iletimleri çalışıldı.

**Motor sinir iletim çalışmaları:** Motor sinir ileti çalışmalarında cihazın; sensitivitesi 2-5 mV, süpürme hızı 2-3 ms/div, frekans filtresi 10 Hz-10kHz olarak ayarlandı. Motor sinir için genellikle 0,1 ms süreli, akım şiddeti voltajı 100-300 V olan dik açılı elektrik şokları ile sinirler uyarıldı.

1. Üst ekstremitelerde median sinir ve ulnar sinir motor iletim hızları değerlendirildi. Median sinir değerlendirmesinde toprak elektrod el bileğine sarıldı, kayıtlama için yüzeysel bar elektrodu abduktör pollicis brevis kasının en şişkin kısmına yerleştirildi (Şekil 4). Median sinir önce bilek seviyesinde orta hattan ardından

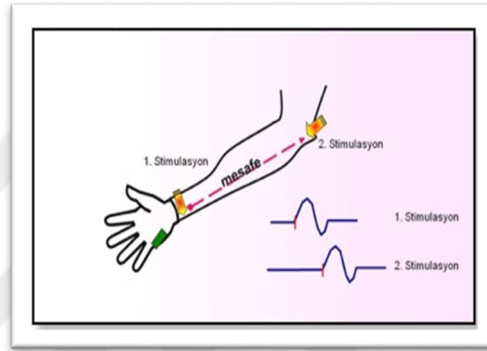
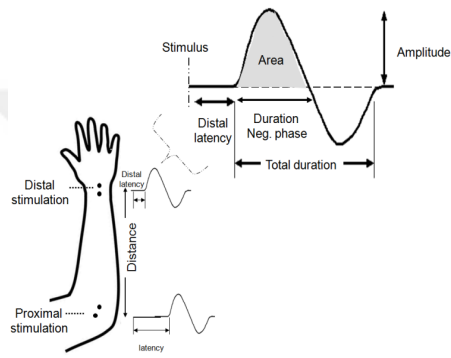
proksimalde antekubital bölgeden biceps brachii tendonu medialinden uyarı elektrodunun katodu aktif elektroda dönük olacak şekilde uyarıldı. Ulnar sinir değerlendirmesinde toprak elektrod el bileğine sarıldı, kayıtlama için yüzeysel bar elektrodu abduktör digiti minimi kasının en şişkin kısmına yerleştirildi (Şekil 5). Ulnar sinir önce bilek seviyesinde fleksör carpi ulnaris tendonunun lateralinden, ardından proksimalde ulnar oluğun 2-3cm altından uyarı elektrodunun katodu aktif elektroda dönük olacak şekilde uyarıldı (56).

2. Alt ekstremitede peroneal sinir ve posterior tibial sinir motor iletim hızları değerlendirildi. Peroneal sinir değerlendirmesinde toprak elektrod ayak bileğine sarıldı, kayıtlama için yüzeysel bar elektrodu ekstensor digitorum brevis kasının en şişkin kısmına yerleştirildi (Şekil 6). Peroneal sinir önce ayak bileğinde orta hattın, ardından proksimalde fibula başının hemen altından, uyarı elektrodunun katodu aktif elektroda dönük olacak şekilde uyarıldı. Posterior tibial sinir değerlendirmesinde toprak elektrod ayak bileğine sarıldı, kayıtlama için yüzeysel bar elektrodu abduktör hallusis kasının en şişkin kısmına yerleştirildi (Şekil 6). Posterior tibial sinir önce ayak bileğinde medial malleolün arkasından, ardından proksimalde popliteal fossa orta hattının hemen medialinden uyarı elektrodunun katodu aktif elektroda dönük olacak şekilde uyarıldı (56).

Motor sinir ileti incelemelerinde distal latans, ileti hızı, birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdü değerlendirildi. Uyarı artefaktı ile potansiyelin temel çizgiyi elektronegatif yöne terk ettiği nokta arasında geçen süre (milisaniye) latans olarak değerlendirildi. Sinirin distalinden uyarılması ile distal latans, proksimalinden uyarılması ile proksimal latans elde edildi. Temel çizgi ile elektronegatif pik arasındaki salınımın genliği (milivolt) amplitüd olarak değerlendirildi. Proksimal ve distal noktaların arasındaki mesafe, bu noktaların uyarımı ile elde edilen latansların farkına bölünerek motor sinir iletim hızı hesaplandı. Böylece sinir-kas kavşağındaki gecikme ve kas lifi üzerindeki iletim süresi hesaplama dışında bırakıldı. Motor sinir iletim çalışmaları normal değerleri Tablo 6' de verilmiştir.

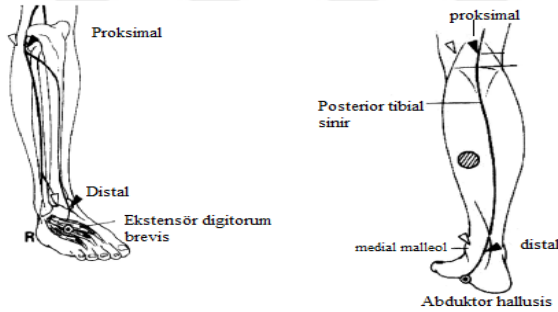
**Tablo 6:** Motor sinir iletim çalışmaları normal değerleri (65)

Sinir	Başlangıç latansı (ms)	Amplitüd (mV)	İletim hızı (m/s)
Median	$\leq 4,2$	$\geq 5,0$	$\geq 50$
Ulnar	$\leq 3,4$	$\geq 5,0$	$\geq 50$
Peroneal	$\leq 5,5$	$\geq 2,5$	$\geq 40$
Posterior tibial sinir	$\leq 6,0$	$\geq 3$	$\geq 40$



**Şekil 4:** Median motor iletim çalışması (66)

**Şekil 5:** Ulnar sinir motor iletim çalışması



**Şekil 6:** Peroneal ve posterior tibial sinir motor iletim çalışması (67)

**Duyusal sinir iletim çalışmaları:** Duyusal sinir ileti çalışmalarında cihazın; sensitivitesi 10-20  $\mu V$ , süpürme hızı 1-2 ms/div, frekans filtresi 20 Hz-2kHz olarak ayarlandı. Duyusal sinir iletim çalışmaları antidromik yöntem uygulandı. Stimülasyon için yüzeysel bipolar stimülatör ile 0,1 msn süreli kare dalga akımlar kullanıldı. Bipolar stimülatörün katodu kayıt noktasına yakın olarak yerleştirildi. Kayıtlama için üst ekstremitede median ve ulnar sinirde yüzük elektrodlar, alt ekstremitede sural sinirde yüzeysel bar elektrod kullanıldı (68).

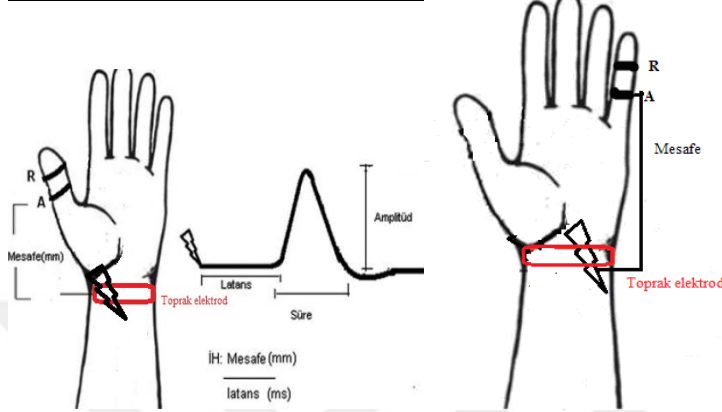
1. Üst ekstremitede median sinir değerlendirmesinde toprak elektrod el bileğine sarıldı. Antidromik uyarımda aktif kayıt elektrodu başparmak proksimal falanksa, referans elektrod 2 cm distale yerleştirildi (Şekil 7). Median sinir bilek seviyesinde orta hatta uyarı elektrodunun katodu aktif elektroda dönük olacak şekilde uyarıldı. Ulnar sinir değerlendirmesinde toprak elektrod el bileğine sarıldı. Antidromik uyarımda aktif kayıt elektrodu 5. parmak proksimal falanksa, referans elektrod 2cm distale yerleştirildi (Şekil 7). Ulnar sinir bilek seviyesinde fleksör carpi ulnaris tendonunun lateralinden, uyarı elektrodunun katodu aktif elektroda dönük olacak şekilde uyarıldı (56).

2. Alt ekstremitede sural sinir değerlendirmesinde toprak elektrod bilek seviyesinde uyarı ile kayıt elektrodunun arasına yerleştirildi. Antidromik uyarımda aktif kayıt elektrodu lateral malleolün hemen arkasına, referans elektrod 2-3cm distaline yerleştirildi (Şekil 8). Baldır kasının ortasında kayıt elektrodunun 12-13cm proksimalinden katod aktif elektroda dönük olacak şekilde uyarıldı (56).

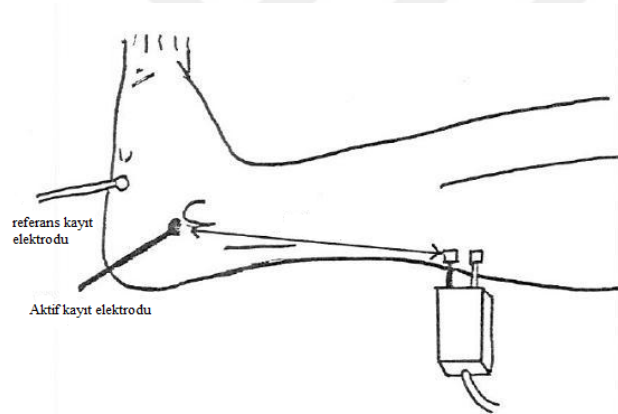
Duyusal sinir ileti incelemelerinde duysal iletim hızı, duysal yanıt distal latansları ve duysal aksiyon potansiyelleri ölçüldü. Siniri uyarmakla tetiklenen aksiyon potansiyellerinden kayıt elektroduna ulaşanların toplamı “duysal sinir aksiyon potansiyeli” olarak tanımlanmıştır. Başlangıç latansı (Distal Latans), uyarı artefaktından potansiyelin ilk belirgin defleksiyonuna kadar geçen süre, milisaniye cinsinden ölçüldü. Tepe latansı (pik latansı), uyarı artefaktından potansiyelin elektronegatif pikine kadar geçen süre, milisaniye cinsinden ölçüldü. Amplitüd, izoelektrik hattan negatif tepeye kadar ölçülen salınımın genliği mikrovolt cinsinden ölçüldü. Duysal ileti hızı, uyarı ve kayıt elektrotları arasındaki mesafenin, başlangıç latansına bölünmesi ile hesaplandı (metre/saniye). Tablo 7’de duysal sinir iletim çalışmaları normal değerleri verilmiştir.

**Tablo 7:** Duyusal sinir iletim çalışmaları normal değerleri(65)

Sinir	Başlangıç latansı (ms)	Amplitüd (mV)	İletim hızı (m/s)
Median	<3,5	>10	≥40
Ulnar	<3,1	>10	≥40
Sural	<3,8	>5	≥40



**Şekil 7:** Medial ve ulnar sinir duyusal iletim çalışmaları(68)



**Şekil 8:** Sural sinir duyusal iletim çalışması(69)

### 3.3.2. F-yanıtları

Hastaların median ve posterior tibial F-yanıtları kayıtlamaları yapıldı. 200-500 $\mu$ V/divizyon hassasiyeti, 5-10 ms/div süpürme hızı kullanılmıştır. Median F yanıtı için standart çalışma tekniği ile çalışılarak kayıt elektrod iletim çalışmasında olduğu gibi abduktor pollicis brevis kasına, toprak elektrod el bileği seviyesine yerleştirildi. Uyarıcı elektrod ise katod proksimale bakacak şekilde median sinire bilek seviyesinde uyarıldı. Her 3-10 sn arası randomize bir uyarı verildi ve toplamda 10 F-yanıtı kaydedilmeye çalışıldı. Min F- yanıtı, max F yanıtı, mean F- yanıtı ve persistansı

kaydedildi. Tibial F-yanıtı için ise kayıt abduktor hallusis kasına yerleştirildi. Uyarıcı elektrod ile iç malleol arkasından 10 kere uyarı verildi. Min F- yanıtı, max F yanıtı, mean F- yanıtı ve persistansı kaydedildi. Elde edilen veriler hastanın boyuna göre olan standart değerlerle karşılaştırıldı (70). Tablo 8’de laboratuvarımızın F- yanıtları normal değerleri verilmiştir.

**Tablo 8:** F yanıtı normal değerleri (71)

	F ortalama latans (ms)	Normal limit (ms)
Median	29.1 $\pm$ 2.3	33.4
Tibial	52.3 $\pm$ 4.3	60.9

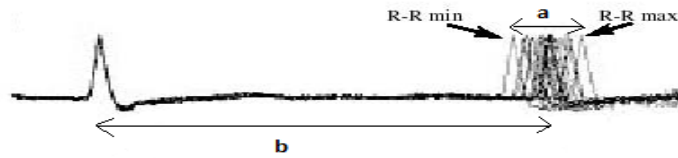
### 3.3.3. Otonomik testler

**Sempatik deri yanıtları (SDY):** Dışarıdan gelen tüm uyarılar en aza indirildi. Kayıt için gümüş klorür disk elektrodlar kullanıldı, yanıtlar sağ üst ve alt ekstremiteden alındı. Üst ekstremitede aktif elektrod avuç içine, referans elektrod ise el sırtına yerleştirildi. Alt ekstremitede de aktif elektrod ayak tabanının medial kısmına, referans elektrod ayağın dorsal yüzeyine yerleştirildi. Torak elektrod sağ el bileğine yerleştirildi. Analiz zamanı 10-20 saniye; kaydedici sistemin limiti 0,1-300 Hz’ e ayarlandı. Habitüasyonu engellemek amacıyla düzensiz aralıklarla ya da hasta tarafından beklenmeyen zamanlarda stimülatör ile sol median sinir el bileği bölgesinden elektrik şoklarıyla rasgele uyarıldı. Rektangüler tek elektrik şokları ile sabit akım uyarımı verildi. 0,1-0,5 ms süreli 10-100 mA şiddetinde şoklar uygulandı. El ve ayaktan ardışık 4 yanıt kayıtladı. Latans değeri, amplitüd (tepeden tepeye ölçümle) hesaplandı. El ve ayaktan elde edilen dört SDY’ nin latans ve amplitüd ölçümlerinin ortalaması hesaplanarak değerlendirildi. El ya da ayakta deri yanıtlarının elde edilememesi yanıtızsız olarak kabul edilmiş, diğer bütün değerler yanıt olarak istatistiksel incelemeye katılmıştır (58,61). Tablo 9’da sempatik deri yanıtları normal değerleri verilmiştir.

**Tablo 9:** SDY' nin 50 yaş altında ve üstünde normal kabul edilen latans ve amplitüd değerleri (58)

	SDY üst latans	SDY üst amplitüd	SDY alt latans	SDY alt amplitüd
<50 yaş	1,46±0.04	2,5±0,3	2,2±0.06	0,6±0,1
>50 yaş	1,4±0.07	1,6±0,2	2,0±0.07	0,45±0,1

**R-R interval:** Bu incelemede yüzük elektrodlar kullanıldı. Elektrodlardan biri sağ el başparmağına, diğer sol el başparmağına ve toprak elektrod sağ el bileğine yerleştirildi. Analiz zamanı 2sn, 200mikroV/division, EMG filtreleri 16-80 Hz olarak ayarlandı. 'Delay Line' tekniği kullanılarak QRS kompleksinin bir tepesi, osiloskop sol kenarına göre ayarlandı ve bu şekilde iki ardışık QRS ekrana sığacak hale getirildi. İstirahat durumunda ve derin solunum sırasında (6/dk) kalp atımları değerlendirildi. Ölçüm olarak R-R interval limitleri (en kısa ve en uzun arasındaki zaman aralığı) (a) ve 20 R-R intervalinin ortalaması (b) alındı (Şekil 9). Ortalama R-R intervalinin yüzdesi;  $(a/b) \times 100$  formülü ile hesaplandı. İstirahatteki kayıtların ortalaması (%R) derin solunumdaki kayıtların ortalaması (%D) ayrı ayrı değerlendirildi. 2 ölçüm arasındaki fark (%D-%R) ve iki ölçümün oranı (%D/%R) hesaplandı (61). Tablo 10'da R-R intervali normal değerleri verilmiştir.



**Şekil 9:** 20 R-R intervalinin süperimpoze görünümü, en kısa ve en uzun R-R arasındaki zaman aralığı (a), 20 R-R intervalinin ortalaması (b) gösterilmiştir (72)

**Tablo 10:** %R, %D, %D-%R, %D/%R için normal kabul edilen değerler (71)

%R	18,9±7,2
%D	31,0 ± 9,3
%D - %R	12,1 ± 3,9
%D / %R	1,71 ± 0,28

Hastalara birinci elektrofizyolojik inceleme yapıldıktan 4 ay sonra aynı inceleme yapılmak üzere randevu verildi. 4 ay sonra birinci EMG’de yapılan incelemeler tekrar edildi. Elde edilen birinci ve ikinci veriler karşılaştırıldı.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 29 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı ( $n$ ), yüzde (%), ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve kartiller arası uzaklık değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Grupların varyans homojenliği Levene testi ile analiz edildi. Sayısal değişkenler için iki grup karşılaştırmaları verilerin normal dağılım göstermesi durumunda bağımsız örneklerde  $t$  testi, normal dağılım göstermemesi durumunda Mann-Whitney  $U$  testi ile yapıldı. EMG değerlerinin ilk ve ikinci ölçümleri arasındaki karşılaştırmalar fark değerlerin normal dağılması durumunda eşleştirilmiş  $t$  testi, normal dağılmaması durumunda Wilcoxon testi ile yapıldı. Yaş ile EMG değerleri arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarında COVID-19 PCR testi pozitif olan 20 gönüllü hasta ve COVID-19 antijen testi pozitif olan 3 gönüllü hasta olmak üzere toplam 23 COVID-19 tanısı alan gönüllü hasta dahil edildi. 23 hastadan biri ikinci EMG incelemesini kabul etmediği için yapılamadı.

Hastaların %43,5'i (n=10) erkek, %56,5' i (n=13) kadındı ve yaş ortalaması 38,9 + 21,4 (23-62). Hastaların 3'ünde (%13,0) kronik hastalık olarak HT mevcuttu ve 2'si (%8,7) antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Kronik hastalık dağılımı Şekil 11'de gösterilmiştir.

Hastaların 3'ü (%13,0) antijen, 20'si (%87,0) COVID PCR testi ile tanı almıştı. ÜSYE semptomları 13 (%56,5) hastada görülmüştür. COVID-19 semptomlarının dağılımı Şekil 12'de gösterilmiştir. Tüm hastaların nörolojik muayeneleri olağandı. Hastaların 7'si (%30,4) 3 doz Biontech, 8'i (%34,8) 4 doz Biontech aşısı olmuştur. İki hastada aşı olma öyküsü yoktu (%8,7). Bulgularımızla ilgili demografik bilgiler Tablo 11'de verilmiştir.

**Tablo 11:** Hastaların tanımlayıcı özellikleri

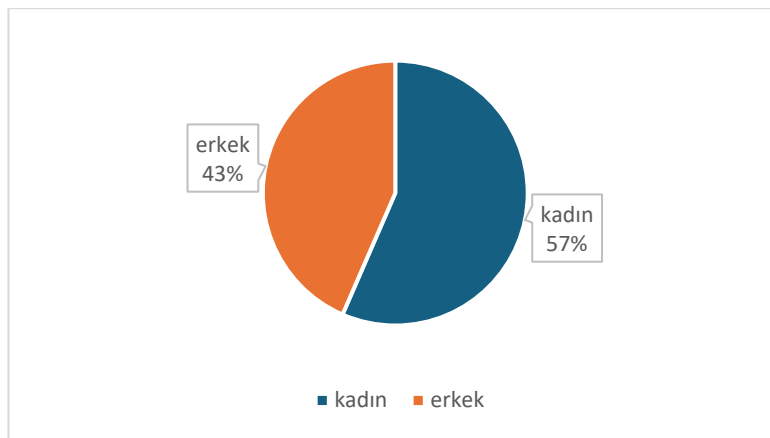
<b>Değişkenler</b>	<b>İstatistikler</b>
<b>Cinsiyet, n (%)</b>	
Erkek	10 (43,5)
Kadın	13 (56,5)
<b>Yaş, (yıl)</b>	
	38,9±21,4 (23-62)
<b>Boy, (cm)</b>	
	169,3±9,8 (151-185)
<b>Kilo, (kg)</b>	
	77,0±17,6 (45-105)
<b>BMI, (kg/m<sup>2</sup>)</b>	
	26,72±5,65 (18,34-42,06)
<b>Kronik hastalıklar, n (%)</b>	
Anksiyete Bozukluğu	1 (4,3)
Hashimato	1 (4,3)
HT	3 (13,0)
MS	1 (4,3)
Obezite	1 (4,3)
Tiroidektomi, HT	1 (4,3)
Yok	15 (65,2)
<b>Kullandığı ilaçlar, n (%)</b>	
Antihipertansif	2 (8,7)
Antiaritmik	1 (4,3)
Statin, paxera	1 (4,3)
Euthyrox	1 (4,3)
Fingolimod	1 (4,3)
Prozac	1 (4,3)
Yok	16 (69,6)
<b>COVID PCR/antijen, n (%)</b>	
Antijen	3 (13,0)
COVID PCR	20 (87,0)
<b>COVID PCR/Antijen testi sonucu, n (%)</b>	
Pozitif	23 (100,0)

*n*: Hasta sayısı, %: Yüzde değer, Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma (min-max) değer olarak özetlenmiştir.

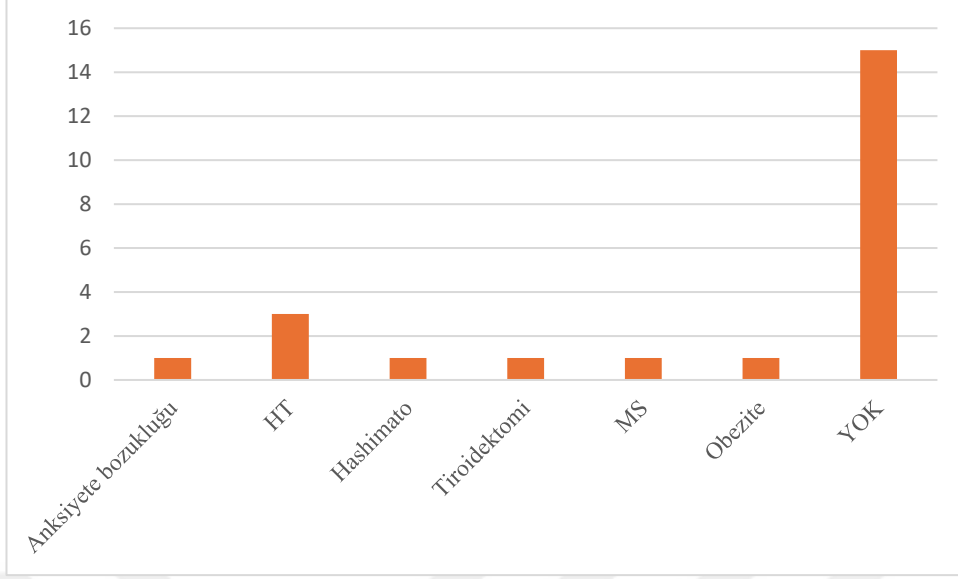
**Tablo 11:** Hastaların tanımlayıcı özellikleri(devam)

Değişkenler	İstatistikler
<b>COVID semptomları</b>	
Artralji	2 (8,7)
Gastroenterit	1 (4,3)
Koku tat azalması	1 (4,3)
Miyalji	2 (8,7)
Pnömoni	3 (13)
Pnömoni ve miyalji	1 (4,3)
ÜSYE semptomları	13 (56,5)
<b>Nörolojik muayene, n (%)</b>	
Olağan	23 (100,0)
<b>Aşılama durumu, n (%)</b>	
1 SİNOVAC, 2 BİONTECH	2 (8,7)
2 BİONTECH	3 (13)
2 SİNOVAC, 2 BİONTECH	1 (4,3)
3 BİONTECH	7 (30,4)
4 BİONTECH	8 (34,8)
Yok	2 (8,7)

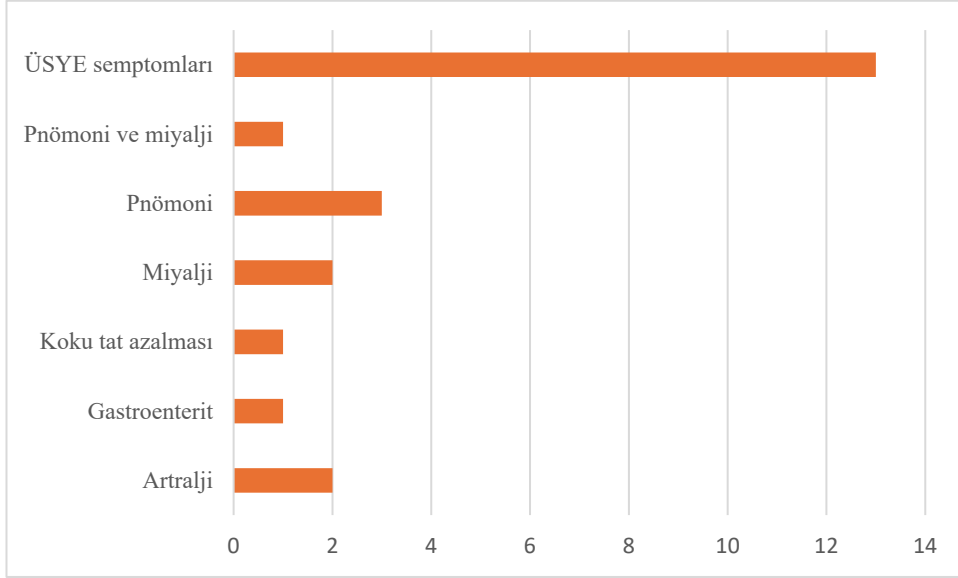
*n*: Hasta sayısı, %: Yüzde değer, Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma (min-max) değer olarak özetlenmiştir.



**Şekil 10:** Bulgularda kadın-erkek dağılımı



Şekil 11: Kronik hastalık dağılımı



Şekil 12: COVID-19 semptomlarının hastalar üzerinde dağılımı

#### 4.2. Birinci ve İkinci EMG Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Gönüllü hastaların 4 ay arayla yapılan EMG incelemelerinde median sinir duysal ve motor iletimleri, ulnar sinir duysal ve motor iletimleri, posterior tibial sinir

motor iletimleri, peroneal sinir motor iletimleri, sural sinir duyuşal iletimleri, median ve posterior tibial F- yanıtları, SDY ve R-R interval değerleri karşılaştırdı.

#### **4.2.1. Sinir iletim incelemeleri ve F-yanıtı**

Çalışmada birinci ve ikinci incelemede elde edilen motor ve duyuşal yanıtlar standart normal değerler ile karşılaştırdığında anlamlı patolojik değer saptanmadı.

Birinci ve ikinci EMG değerleri karşılaştırdığında, motor ve duyuşal sinir iletimleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Sinir iletimi birinci ve ikinci inceleme değerleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Posterior tibial F yanıtı minimum değerinin ikinci ölçüme göre ilk ölçümlerde anlamlı olarak uzun olduğu bulundu ( $p=0,030$ ) (şekil 13). F-yanıtının maksimum, mean ve persistans değerlerinde ise birinci ve ikinci ölçümler arasında fark saptanmadı. F yanıtlarının birinci ve ikinci inceleme değerleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

#### **4.2.2. OSS incelemeleri**

SDY: Tüm hastalarda ilk ve ikinci incelemede elden yapılan kayıtlama ile SDY elde edilirken sadece bir hastada ikinci incelemede ayaktan yanıt elde edilememiştir. İlk ve ikinci incelemeler karşılaştırdığında anlamlı bir fark saptanmamıştır( $p>0,05$ )

R-R intervali: İlk incelemede istirahatteki R-R interval değişkenliğinde iki hastada normal değerlere göre artış saptandı. Diğer hastalarda anlamlı fark saptanmadı. İkinci incelemede ise dört hastada istirahatteki R-R interval değişkenliğinde azalma saptandı. Derin solumada ise bir hastada R-R interval değişkenliğinde artış, bir hastada azalma saptandı. Diğer hastalarda ise anlamlı patolojik değer saptanmadı. Ayrıca 23 hastadan 1 hastada birinci EMG incelemesi sırasında supraventriküler taşikardi saptandı ve kardiyolojiye yönlendirildi. Hastaya ablasyon tedavisi uygulandı.

Birinci ve ikinci incelemeler karşılaştırdığında istirahatteki R-R İntervali değerleri ikinci ölçümlerde ilk ölçümlere göre anlamlı düşüktü ( $p=0,033$ ) (şekil 14). Derin solunum (DS) sırasındaki R-R değeri, DS-istirahat farkı ve DS/istirahat oranı değerlerinde birinci ve ikinci ölçümler arasında fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Birinci ve ikinci incelemelerdeki SDY ve R-R değerleri Tablo 14'te verilmiştir.

**Tablo 12:** Birinci ve ikinci EMG ölçümlerinin sinir iletim karşılaştırılması

Değişkenler	Ölçüm		Test İstatistikleri	
	Birinci	İkinci	Test değeri	<i>p</i> değeri
Median Motor Latansı El Bileği (ms)	3,62±1,02	3,40±0,61	0,950	0,353 <sup>°</sup>
Median Motor Amp El Bileği (mv)	8,31±1,98	7,82±2,51	0,698	0,493 <sup>°</sup>
Median Motor Latansı Dirsek (ms)	6,89±1,58	7,26±0,85	1,221	0,235 <sup>°</sup>
Median Motor Amp Dirsek (mV)	7,76±2,70	7,01±2,16	1,351	0,191 <sup>°</sup>
Median Motor NCV (m/s)	60,70±7,87	58,89±5,88	0,958	0,349 <sup>°</sup>
Median Duyusal 1. Parmak Latansı (ms)	2,28±0,37	2,20±0,25	0,871	0,394 <sup>°</sup>
Median Duyusal 1. Parmak Amp (µv)	29,79 (27,10)	30,65 (23,83)	0,243	0,808 <sup>δ</sup>
Median Duyusal 1. Parmak NCV(m/s)	51,87±6,54	52,01±5,20	0,110	0,913 <sup>°</sup>
Ulnar Motor Latansı El Bileği (ms)	2,52±0,39	2,60±0,40	1,036	0,312 <sup>°</sup>
Ulnar Motor Amp El Bileği (mv)	9,18±2,39	8,56±2,11	1,322	0,200 <sup>°</sup>
Ulnar Motor Latansı Dirsek (ms)	6,41±0,77	6,58±0,82	1,342	0,194 <sup>°</sup>
Ulnar Motor Amp Dirsek (mv)	8,30±2,64	7,95±2,16	0,818	0,423 <sup>°</sup>
Ulnar Motor NCV(m/s)	61,94±6,50	62,24±5,96	0,199	0,844 <sup>°</sup>
Ulnar Duyusal 5. Parmak Latansı (ms)	2,40±0,64	2,27±0,30	0,908	0,374 <sup>°</sup>
Ulnar Duyusal 5. Parmak Amp (µv)	22,80 (18,90)	26,20 (20,55)	0,243	0,808 <sup>δ</sup>
Ulnar Duyusal 5. Parmak NCV(m/s)	55,00±9,31	55,77±5,63	0,374	0,712 <sup>°</sup>
Tibial Motor Ayak Bileği Latansı (ms)	4,74±1,27	5,10±1,06	1,493	0,150 <sup>°</sup>
Tibial Motor Ayak Bileği Amp (mv)	8,20 (4,80)	7,00 (5,75)	0,601	0,548 <sup>δ</sup>
Tibial Motor Latansı Diz (ms)	13,10±3,27	13,73±1,84	1,324	0,200 <sup>°</sup>
Tibial Motor Amp Diz (mv)	5,80 (3,80)	5,40 (3,60)	0,828	0,408 <sup>δ</sup>
Tibial Motor NCV(m/s)	48,31±5,48	49,74±5,55	0,953	0,351 <sup>°</sup>
Peroneal Motor Ayak Bileği Latansı (ms)	4,39±1,27	4,42±1,09	0,157	0,877 <sup>°</sup>
Peroneal Motor Ayak Bileği Amp (mv)	4,36±1,77	3,81±1,60	1,612	0,122 <sup>°</sup>
Peroneal Motor Fibula Başı Latansı (ms)	11,34±1,81	10,83±2,24	1,331	0,198 <sup>°</sup>
Peroneal Motor Fibula Başı Amp (mv)	3,81±1,51	3,67±1,55	0,454	0,655 <sup>°</sup>
Peroneal Motor NCV (m/s)	50,98±6,95	51,04±5,37	0,038	0,970 <sup>°</sup>
Sural Latansı (ms)	3,38±1,04	3,25±0,90	0,660	0,517 <sup>°</sup>
Sural Amp (µv)	15,30 (7,60)	17,05 (13,58)	0,017	0,986 <sup>δ</sup>
Sural NCV(m/s)	50,60±8,79	50,85±8,24	0,105	0,918 <sup>°</sup>

Veriler ortalama±standart sapma ya da medyan (kartiller arası uzaklık) olarak verilmiştir. °: Eşleştirilmiş t testi, δ: Wilcoxon testi

**Tablo 13:** Birinci ve ikinci EMG ölçümlerinin F-yanıtlarının karşılaştırılması

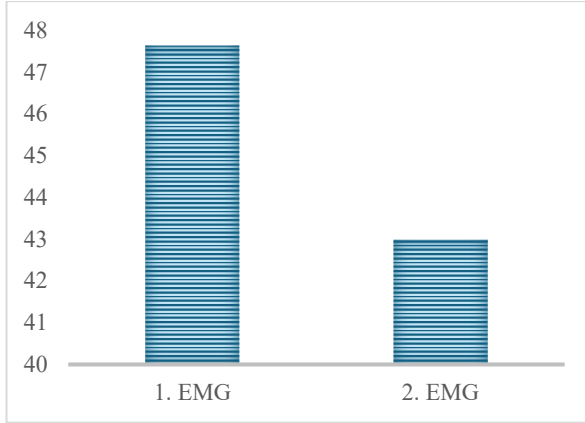
Değişkenler	Ölçüm		Test İstatistikleri	
	Birinci	İkinci	Test değeri	p değeri
Median F Yanıtı Min (ms)	25,63±2,23	25,58±2,04	0,206	0,839 <sup>φ</sup>
Median F Yanıtı Max (ms)	30,45 (8,70)	30,95 (24,50)	0,859	0,391 <sup>δ</sup>
Median F Yanıtı Mean (ms)	28,21±3,46	28,42±3,06	0,335	0,741 <sup>φ</sup>
Median F Yanıtı Persistans	81,36±15,52	83,18±15,85	0,516	0,611 <sup>φ</sup>
Tibial F Yanıtı Min (ms)	47,63±6,88	42,99±10,60	2,327	<b>0,030</b> <sup>φ</sup>
Tibial F Yanıtı Max (ms)	51,42±11,27	52,68±7,93	0,551	0,588 <sup>φ</sup>
Tibial F Yanıtı Mean (ms)	50,52±6,22	49,02±7,71	1,624	0,119 <sup>φ</sup>
Tibial F Yanıtı Persistans	85,91±13,68	91,82±12,20	1,596	0,125 <sup>φ</sup>

Veriler ortalama±standart sapma ya da medyan (kartiller arası uzaklık) olarak verilmiştir. <sup>φ</sup>: Eşleştirilmiş t testi, <sup>δ</sup>: Wilcoxon testi

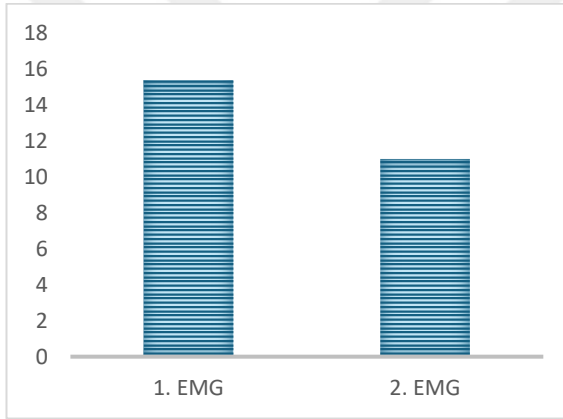
**Tablo 14:** Birinci ve ikinci EMG ölçümlerinde SDY ve R-R karşılaştırılması

Değişkenler	Ölçüm		Test İstatistikleri	
	Birinci	İkinci	Test değeri	p değeri
SDY -El Latansı (s)	1,52±0,28	1,51±0,39	0,069	0,946 <sup>φ</sup>
SDY El Amp (µV)	1500,0 (1181,25)	1708,1 (858,73)	0,191	0,848 <sup>δ</sup>
SDY Ayak Latansı (s)	2,12±0,33	2,12±0,64	0,015	0,988 <sup>φ</sup>
SDY Ayak Amp (µv)	1320,0 (994,00)	1500,0 (755,00)	0,859	0,391 <sup>δ</sup>
İstirahat R-R İntervali	15,38 (11,56)	10,99 (12,05)	2,127	<b>0,033</b> <sup>δ</sup>
DS R-R İntervali	23,80 (17,72)	26,24 (22,69)	0,179	0,858 <sup>δ</sup>
İstirahat-DS R-R interval Farkı	10,12 (6,84)	12,63 (16,28)	0,925	0,355 <sup>δ</sup>
İstirahat-DS R-R interval Oranı	1,72 (0,60)	1,74 (2,58)	1,136	0,256 <sup>δ</sup>

Veriler ortalama±standart sapma ya da medyan (kartiller arası uzaklık) olarak verilmiştir. <sup>φ</sup>: Eşleştirilmiş t testi, <sup>δ</sup>: Wilcoxon testi



**Şekil 13:** Posterior tibial F min yanıtı(ms) birinci ve ikinci ölçüm karşılaştırılması (p=0,030)



**Şekil 14:** İstirahat R-R interval oranı(%) birinci ve ikinci değer karşılaştırılması (p=0,033)

#### 4.2. Yaş ile Birinci ve İkinci EMG Ölçümleri Arasında Kolerasyon

Yaş arttıkça median motor iletim hızı, median duyuşal 1. parmak amplitüdü ve iletim hızı, ulnar el bileği motor amplitüdü, ulnar dirsek motor amplitüdü, ulnar duyuşal 5. parmak amplitüdü, tibial motor ayak bileği amplitüdü, peroneal motor fibula başı amplitüdü ve sural sinir amplitüdünde azalma olduğu saptandı (negatif korelasyon,  $p < 0,05$ ). İlk ölçümlerde yaş arttıkça sural sinir latansının uzadığı (pozitif korelasyon) görüldü ( $p < 0,05$ ).

İkinci incelemede yaş arttıkça posterior tibial motor sinirin amplitüdünün azaldığı görüldü. (negatif korelasyon,  $p = 0,029$ )

İlk ve ikinci incelemeler arasında fark değerler dikkate alındığında yaş ile ulnar sinir el bileği motor amplitüd değerlerinde azalma olduğu görüldü ( $p=0,031$ ).

Yaş ile F-yanıtları ve otonom testler arasında bir korelasyon saptanmadı.

Yaş ile birinci ve ikinci EMG ölçümleri arasında korelasyon Tablo 15'te gösterilmiştir.

### **4.3. Kronik Hastalık Durumuna Göre EMG Değerlerinin Karşılaştırılması**

Çalışmada ilk ölçümlerde kronik hastalığı (HT, Hashimoto, MS, obezite) olan hastaların ulnar motor amplitüd değerlerinin kronik hastalığı olmayanlara göre istatistiksel olarak düşük olduğu bulunmuştur( $p=0,047$ ) (Şekil 15). İlk ve ikinci incelemede elde edilen diğer bulgular ile kronik hastalık varlığı arasında korelasyon saptanmamıştır( $p>0.05$ )

İlk ve ikinci incelemeler arasında fark değerler dikkate alındığında kronik hastalığı olan hastaların ulnar duyu sinir 5. parmak iletim hızı , sural sinir amplitüd değerlerinin kronik hastalığı olmayanlara göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı( $p<0.05$ ) (Şekil 16).

Kronik hastalık ile F-yanıtları ve otonom testler arasında bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 16'da kronik hastalık ile birinci ve ikinci EMG değerleri arasındaki korelasyonlar gösterilmiştir.

**Tablo 15:** Yaş değişkeninin birinci ölçüm, ikinci ölçüm ve fark (birinci-ikinci) değerleri ile korelasyonu

Değişkenler	Birinci ölçüm		İkinci ölçüm		Fark	
Median Motor Latansı El Bileği (ms)	-0,011	0,961	0,272	0,221	-0,153	0,498
Median Motor Amp El Bileği (mv)	-0,108	0,624	0,193	0,390	-0,094	0,676
Median Motor Latansı Dirsek (ms)	0,280	0,195	0,233	0,296	0,109	0,629
Median Motor Amp Dirsek (mV)	0,124	0,572	0,217	0,331	0,001	0,997
Median Motor NCV (m/s)	<b>-0,501</b>	<b>0,015</b>	-0,160	0,476	-0,302	0,172
Median Duyusal 1. Parmak Latansı (ms)	0,105	0,632	0,365	0,095	-0,129	0,567
Median Duyusal 1. Parmak Amp ( $\mu$ v)	<b>-0,631</b>	<b>0,001</b>	-0,158	0,483	-0,299	0,176
Median Duyusal 1. Parmak NCV(m/s)	<b>-0,423</b>	<b>0,044</b>	-0,051	0,822	-0,309	0,161
Ulnar Motor Latansı El Bileği (ms)	0,004	0,986	-0,043	0,849	-0,026	0,909
Ulnar Motor Amp El Bileği (mv)	<b>-0,535</b>	<b>0,009</b>	-0,132	0,558	<b>-0,461</b>	<b>0,031</b>
Ulnar Motor Latansı Dirsek (ms)	0,004	0,987	0,016	0,944	-0,005	0,981
Ulnar Motor Amp Dirsek (mv)	<b>-0,417</b>	<b>0,048</b>	-0,261	0,241	-0,369	0,091
Ulnar Motor NCV(m/s)	-0,320	0,137	-0,266	0,232	-0,075	0,741
Ulnar Duyusal 5. Parmak Latansı (ms)	0,178	0,417	-0,030	0,895	0,187	0,405
Ulnar Duyusal 5. Parmak Amp ( $\mu$ v)	<b>-0,472</b>	<b>0,023</b>	-0,377	0,084	-0,104	0,645
Ulnar Duyusal 5. Parmak NCV(m/s)	-0,209	0,339	-0,109	0,628	-0,215	0,336
Tibial Motor Ayak Bileği Latansı (ms)	0,034	0,877	0,291	0,188	-0,203	0,366
Tibial Motor Ayak Bileği Amp (mv)	<b>-0,454</b>	<b>0,029</b>	<b>-0,442</b>	<b>0,040</b>	-0,063	0,779
Tibial Motor Latansı Diz (ms)	-0,156	0,476	0,211	0,346	-0,082	0,717
Tibial Motor Amp Diz (mv)	-0,368	0,084	<b>-0,594</b>	<b>0,004</b>	-0,054	0,811
Tibial Motor NCV(m/s)	0,011	0,959	-0,192	0,393	0,218	0,330
Peroneal Motor Ayak Bileği Latansı (ms)	0,219	0,316	0,235	0,292	0,033	0,883
Peroneal Motor Ayak Bileği Amp (mv)	-0,349	0,103	-0,366	0,094	-0,086	0,703
Peroneal Motor Fibula Başı Latansı (ms)	-0,028	0,898	0,040	0,858	-0,240	0,283
Peroneal Motor Fibula Başı Amp (mv)	<b>-0,504</b>	<b>0,014</b>	-0,418	0,053	-0,109	0,629
Peroneal Motor NCV (m/s)	0,006	0,979	-0,402	0,064	0,407	0,060
Sural Latansı (ms)	<b>0,331</b>	<b>0,123</b>	0,194	0,400	0,315	0,153
Sural Amp ( $\mu$ v)	<b>-0,515</b>	<b>0,012</b>	-0,249	0,263	-0,243	0,275
Sural NCV(m/s)	-0,258	0,235	-0,072	0,749	-0,231	0,302
Median F Yanıtı Min (ms)	0,146	0,507	0,153	0,497	0,109	0,628
Median F Yanıtı Max (ms)	-0,283	0,191	-0,117	0,603	-0,067	0,768
Median F Yanıtı Mean (ms)	-0,078	0,725	0,128	0,569	-0,126	0,576
Median F Yanıtı Persistans	0,338	0,115	0,314	0,155	-0,063	0,779
Tibial F Yanıtı Min (ms)	0,016	0,941	0,103	0,648	-0,212	0,344
Tibial F Yanıtı Max (ms)	0,116	0,597	0,136	0,545	-0,136	0,548
Tibial F Yanıtı Mean (ms)	-0,149	0,498	0,143	0,527	-0,381	0,080
Tibial F Yanıtı Persistans	<b>0,451</b>	<b>0,031</b>	0,051	0,821	0,311	0,158
SDY -El Latansı (s)	-0,102	0,642	-0,356	0,104	0,292	0,187
SDY El Amp ( $\mu$ V)	0,410	0,052	0,025	0,910	0,350	0,111
SDY Ayak Latansı (s)	0,020	0,929	-0,156	0,499	0,198	0,377
SDY Ayak Amp ( $\mu$ v)	0,060	0,787	0,040	0,864	0,075	0,739
İstirahat R-R İntervali	-0,100	0,649	0,096	0,670	-0,120	0,593
DS R-R İntervali	-0,136	0,536	0,360	0,100	-0,288	0,193
İstirahat-DS R-R Difference	-0,108	0,624	<b>0,448</b>	<b>0,037</b>	-0,365	0,095
İstirahat-DS R-R İnterval Oranı	-0,035	0,872	<b>0,453</b>	<b>0,034</b>	-0,345	0,116

*rho*: Spearman korelasyon katsayısı

**Tablo 16:** Kronik hastalık durumuna göre birinci ölçüm, ikinci ölçüm ve fark (birinci-ikinci) değerlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Birinci ölçüm				İkinci ölçüm				Fark			
	Kronik Hastalık		Test istatistikleri		Kronik Hastalık		Test istatistikleri		Kronik Hastalık		Test istatistikleri	
	Yok	Var	Test değeri	P değeri	Yok	Var	Test değeri	P değeri	Yok	Var	Test değeri	P değeri
Median Motor Latansı El Bileği (ms)	3,40±0,69	3,94±1,42	1,232	0,232†	3,31±0,45	3,54±0,83	0,820	0,422†	0,13±0,88	0,40±1,50	0,542	0,594†
Median Motor Amp. El Bileği (mv)	8,27±2,09	8,31±1,76	0,048	0,962†	7,79±2,44	7,89±2,79	0,089	0,930†	0,52±3,42	0,43±3,17	0,063	0,950†
Median Motor Latansı Dirsek (ms)	6,91±1,51	6,88±1,71	0,046	0,963†	7,22±0,87	7,33±0,87	0,284	0,779†	-0,32±1,09	-0,45±1,95	0,200	0,843†
Median Motor Amp. Dirsek (mV)	7,69±2,87	8,06±2,34	0,311	0,759†	6,96±2,16	7,10±2,30	0,142	0,888†	0,63±2,50	0,96±2,91	0,287	0,777†
Median Motor NCV (m/s)	62,05±8,82	57,94±4,25	1,234	0,231†	58,54±6,85	59,51±4,00	0,367	0,717†	3,74±9,25	-1,58±7,48	1,383	0,182†
Median Duyusal 1. Parmak Latansı (ms)	2,30±0,42	2,21±0,23	0,514	0,613†	2,14±0,25	2,30±0,22	1,525	0,143†	0,18±0,46	-0,09±0,36	1,401	0,176†
Median Duyusal 1. Parmak Amp. (µV)	31,10 (23,75)	18,55 (29,00)	1,582	0,115*	30,65 (27,23)	29,85 (27,15)	0,717	0,482*	2,75 (19,53)	3,95 (38,63)	0,239	0,815*
Median Duyusal 1. Parmak NCV (m/s)	53,63±6,38	49,38±6,07	1,585	0,128†	52,59±5,57	51,00±4,64	0,680	0,505†	0,77±5,37	-1,73±6,55	0,969	0,344†
Ulnar Motor Latansı El Bileği (ms)	2,50±0,37	2,54±0,43	0,245	0,809†	2,60±0,34	2,59±0,51	0,089	0,930†	-0,09±0,30	-0,05±0,46	0,276	0,785†
Ulnar Motor Amp. El Bileği (mv)	9,95±2,55	7,93±1,19	2,114	0,047†	8,91±2,30	7,94±1,66	1,049	0,307†	0,98±2,39	-0,01±1,76	1,020	0,320†
Ulnar Motor Latansı Dirsek (ms)	6,48±0,81	6,33±0,67	0,442	0,663†	6,65±0,79	6,46±0,92	0,514	0,613†	-0,20±0,51	-0,13±0,77	0,238	0,814†
Ulnar Motor Amp. Dirsek (mv)	8,93±2,93	7,19±1,24	1,597	0,125†	8,37±2,30	7,20±1,80	1,237	0,230†	0,56±2,22	-0,01±1,64	0,631	0,535†
Ulnar Motor NCV (m/s)	62,06±7,23	60,64±5,54	0,484	0,634†	62,14±5,58	62,41±6,97	0,102	0,920†	0,55±7,56	-1,78±5,93	0,746	0,464†
Ulnar Duyusal 5. Parmak Latansı (ms)	2,31±0,30	2,57±1,00	0,953	0,351†	2,33±0,34	2,16±0,18	1,524	0,143†	-0,02±0,30	0,41±1,06	1,428	0,169†
Ulnar Duyusal 5. Parmak Amp. (µV)	22,80 (17,50)	22,50 (16,45)	0,678	0,506*	30,70 (18,00)	17,90 (13,95)	1,809	0,070*	-2,40 (17,95)	3,60 (24,00)	0,922	0,365*
Ulnar Duyusal 5. Parmak NCV (m/s)	57,69±4,03	50,29±13,70	1,495	0,175†	55,24±6,49	56,70±3,91	0,575	0,572†	2,44±7,79	-6,41±10,76	2,234	0,037†
Tibial Motor Ayak Bileği Latansı (ms)	4,75±1,25	4,76±1,32	0,022	0,982†	4,97±0,98	5,32±1,22	0,733	0,472†	-0,25±1,32	-0,56±0,76	0,599	0,556†
Tibial Motor Ayak Bileği Amp. (mv)	8,86 (4,70)	6,60 (3,88)	1,809	0,076	6,95 (6,08)	7,10 (5,10)	0,375	0,714	2,10 (4,40)	-1,75 (5,13)	1,229	0,238
Tibial Motor Latansı Diz (ms)	13,18±3,60	13,04±2,49	0,097	0,923†	13,61±1,95	13,94±1,73	0,396	0,696†	-0,49±2,58	-0,91±1,69	0,411	0,685†
Tibial Motor Amp. Diz (mv)	6,10 (3,80)	5,05 (3,43)	1,292	0,213*	5,80 (3,78)	5,05 (2,40)	1,059	0,297*	0,80 (1,60)	-1,15 (4,35)	0,956	0,365*
TIBIAL MOTOR NCV (m/s)	47,65±4,33	49,39±7,11	0,731	0,473†	49,90±6,19	49,45±4,59	0,179	0,860†	-2,21±4,44	-0,06±10,39	0,680	0,504†

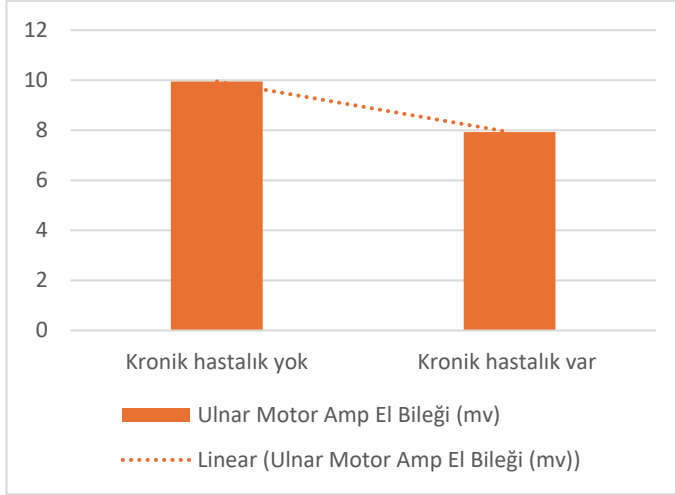
**Tablo 16:** Kronik hastalık durumuna göre birinci ölçüm, ikinci ölçüm ve fark (birinci-ikinci) değerlerin karşılaştırılması(devam)

	Birinci ölçüm				İkinci ölçüm				Fark			
	Kronik Hastalık		Test İstatistikleri		Kronik Hastalık		Test İstatistikleri		Kronik Hastalık		Test İstatistikleri	
	Yok	Var	Test değeri	P değeri	Yok	Var	Test değeri	P değeri	Yok	Var	Test değeri	P değeri
<del>Peroneal</del> Motor Ayak Bileği <del>Lataansı</del> (ms)	4,21±1,13	4,66±1,45	0,821	0,421 <sup>†</sup>	4,40±1,18	4,44±1,00	0,081	0,936 <sup>†</sup>	-0,17±0,97	0,22±0,90	0,941	0,358 <sup>†</sup>
<del>Peroneal</del> Motor Ayak Bileği <del>Amp</del> (mv)	4,68±1,86	3,60±1,37	1,437	0,166 <sup>†</sup>	4,02±1,67	3,44±1,52	0,815	0,425 <sup>†</sup>	0,78±1,93	0,16±0,75	0,855	0,403 <sup>†</sup>
<del>Peroneal</del> Motor Fibula Başı <del>Lataansı</del> (ms)	11,38±1,62	11,22±2,14	0,206	0,839 <sup>†</sup>	10,74±2,26	10,99±2,36	0,247	0,807 <sup>†</sup>	0,67±1,67	0,23±2,09	0,541	0,595 <sup>†</sup>
<del>Peroneal</del> Motor Fibula Başı <del>Amp</del> (mv)	4,12±1,65	3,11±0,87	1,591	0,126 <sup>†</sup>	3,90±1,58	3,28±1,50	0,909	0,374 <sup>†</sup>	0,30±1,40	-0,16±1,38	0,754	0,460 <sup>†</sup>
<del>Peroneal</del> Motor <del>NCV</del> (m/s)	49,97±5,90	52,35±8,57	0,786	0,441 <sup>†</sup>	52,14±5,72	49,11±4,35	1,291	0,211 <sup>†</sup>	-1,94±4,94	3,24±8,57	1,810	0,085 <sup>†</sup>
<del>Sural</del> <del>Lataansı</del> (ms)	3,26±1,07	3,54±0,90	0,635	0,532 <sup>†</sup>	3,15±0,91	3,41±0,93	0,646	0,526 <sup>†</sup>	0,14±0,92	0,13±0,85	0,041	0,967 <sup>†</sup>
<del>Sural</del> Amp (uv)	18,40 (7,00)	11,75 (10,68)	1,937	0,056 <sup>▲</sup>	15,50 (11,28)	17,40 (21,60)	0,546	0,616 <sup>▲</sup>	3,25 (11,23)	-6,50 (21,00)	<b>2,048</b>	<b>0,042<sup>▲</sup></b>
<del>Sural</del> NCV (m/s)	50,34±9,68	50,78±6,73	0,113	0,911 <sup>†</sup>	51,38±7,93	49,94±9,23	0,387	0,703 <sup>†</sup>	-0,87±11,48	0,84±11,37	0,337	0,740 <sup>†</sup>
<del>Median</del> F Yanıtı <del>Min</del> (ms)	25,49±2,41	25,99±1,78	0,515	0,612 <sup>†</sup>	25,48±2,01	25,78±2,23	0,324	0,749 <sup>†</sup>	-0,04±1,35	0,21±0,68	0,497	0,624 <sup>†</sup>
<del>Median</del> F Yanıtı <del>Max</del> (ms)	30,45 (8,05)	31,28 (11,29)	0,387	0,728	33,88 (23,68)	29,88 (20,19)	0,956	0,365 <sup>▲</sup>	-0,75 (13,50)	-0,25 (25,34)	0,137	0,920
<del>Median</del> F Yanıtı <del>Mean</del> (ms)	28,05±3,74	28,38±2,83	0,220	0,828 <sup>†</sup>	28,45±2,71	28,38±3,82	0,050	0,960 <sup>†</sup>	-0,34±2,94	0,00±3,22	0,250	0,805 <sup>†</sup>
<del>Median</del> F Yanıtı <del>Persistans</del>	79,33±15,34	82,50±17,53	0,449	0,658 <sup>†</sup>	79,29±14,39	90,00±16,90	1,578	0,130 <sup>†</sup>	1,43±17,03	-7,50±14,88	1,235	0,231 <sup>†</sup>
<del>Tibial</del> F Yanıtı <del>Min</del> (ms)	48,59±6,14	46,59±8,30	0,659	0,517 <sup>†</sup>	44,37±10,32	40,58±11,36	0,799	0,434 <sup>†</sup>	3,85±9,20	6,01±10,06	0,511	0,615 <sup>†</sup>
<del>Tibial</del> F Yanıtı <del>Max</del> (ms)	51,75±12,93	51,78±7,45	0,004	0,997 <sup>†</sup>	53,14±7,93	51,88±8,41	0,352	0,729 <sup>†</sup>	-1,92±13,35	-0,10±3,16	0,375	0,712 <sup>†</sup>
<del>Tibial</del> F Yanıtı <del>Mean</del> (ms)	51,65±5,82	49,23±7,05	0,884	0,387 <sup>†</sup>	49,87±7,00	47,52±9,12	0,682	0,503 <sup>†</sup>	1,39±3,69	1,71±5,60	0,165	0,871 <sup>†</sup>
<del>Tibial</del> F Yanıtı <del>Persistans</del>	81,33±15,52	91,25±9,91	1,629	0,118 <sup>†</sup>	89,29±14,39	96,25±5,18	1,309	0,205 <sup>†</sup>	-6,43±20,23	-5,00±11,95	0,181	0,858 <sup>†</sup>
SDY -El <del>Lataansı</del> (s)	1,53±0,22	1,48±0,39	0,371	0,715 <sup>†</sup>	1,50±0,15	1,54±0,64	0,272	0,788 <sup>†</sup>	0,05±0,25	-0,06±0,79	0,479	0,637 <sup>†</sup>
SDY El <del>Amp</del> (uV)	1321,4 (973,8)	1930,3 (1171,1)	1,226	0,238 <sup>▲</sup>	1859,7 (950,3)	1576,4 (1321,2)	0,205	0,868 <sup>▲</sup>	-115,39(1171,5)	151,00 (818,5)	0,887	0,402 <sup>▲</sup>
SDY Ayak <del>Lataansı</del> (s)	2,14±0,30	2,07±0,36	0,490	0,629 <sup>†</sup>	2,16±0,38	2,03±1,02	0,323	0,756 <sup>†</sup>	-0,02±0,45	0,29±1,30	0,660	0,528 <sup>†</sup>
SDY Ayak <del>Amp</del> (uV)	1252,4 (989,4)	1590,2 (1709,1)	0,194	0,875 <sup>▲</sup>	1287,34 (779,84)	1614,60 (1385,6)	0,671	0,535 <sup>▲</sup>	58,20 (951,90)	199,63 (936,6)	0,137	0,920 <sup>▲</sup>
İstirahat R-R İntervalı	15,38 (9,21)	12,70 (14,18)	0,807	0,428 <sup>▲</sup>	9,70 (10,26)	13,47 (16,20)	0,001	0,999 <sup>▲</sup>	3,40 (15,50)	3,18 (8,86)	0,683	0,525 <sup>▲</sup>

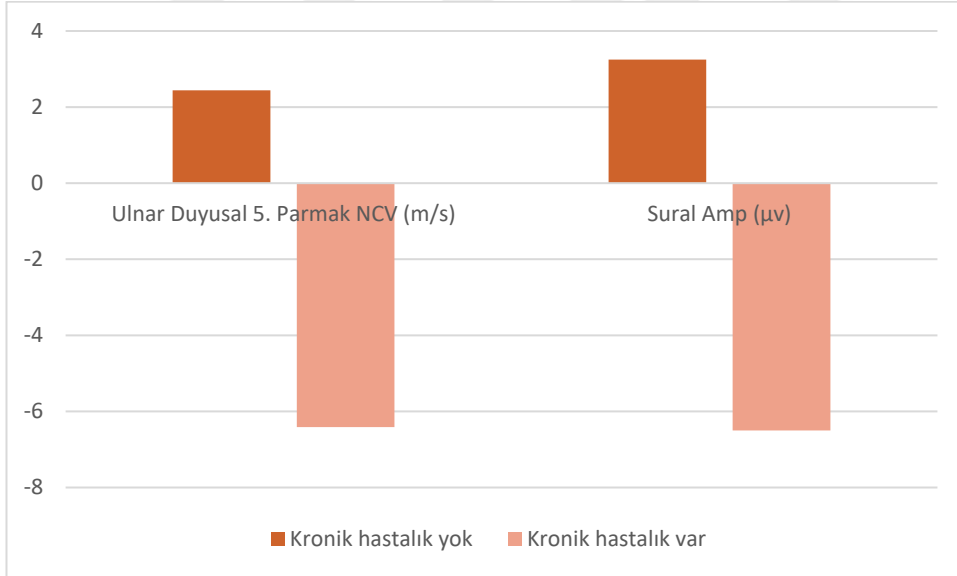
**Tablo 16:** Kronik hastalık durumuna göre birinci ölçüm, ikinci ölçüm ve fark (birinci-ikinci) değerlerin karşılaştırılması (devam)

	Birinci ölçüm				İkinci ölçüm				Fark			
	Kronik Hastalık		Test İstatistikleri		Kronik Hastalık		Test İstatistikleri		Kronik Hastalık		Test İstatistikleri	
	Yok	Var	Test değeri	P değeri	Yok	Var	Test değeri	P değeri	Yok	Var	Test değeri	P değeri
DS R-R İntervali	25,18 (24,00)	21,90 (15,71)	0,904	0,392 <sup>§</sup>	26,79 (18,68)	22,83 (25,92)	0,614	0,570 <sup>§</sup>	-0,84 (32,78)	6,04 (18,72)	0,341	0,764 <sup>§</sup>
İstirahat-DS R-R Difference	10,03 (9,85)	10,76 (3,86)	0,387	0,728 <sup>§</sup>	15,01 (17,67)	12,55 (15,53)	0,546	0,616 <sup>§</sup>	-4,04 (28,08)	-2,47 (13,42)	0,273	0,815 <sup>§</sup>
İstirahat-DS R-R İnterval Oranı	1,72 (0,64)	1,76 (0,89)	0,646	0,548 <sup>§</sup>	2,03 (3,46)	1,74 (1,10)	0,205	0,868 <sup>§</sup>	-0,22 (3,98)	0,00 (1,53)	0,512	0,616 <sup>§</sup>

Veriler ortalamaya± standart sapma ya da medyan (kartiller arası uzaklık) olarak verilmiştir. †: Bağımsız örneklerde t testi, &: Mann-Whitney U testi



**Şekil 15:** Birinci EMG ölçümünde ulnar sinir motor amplitüdünün kronik hastalık varlığında değişim grafisi



**Şekil 16:** Birinci ve ikinci EMG fark değerlere göre ulnar sinir 5. Parmak duyuşal iletim hızı ve sural sinir amplitüdü grafisi

## 5. TARTIŞMA

COVID-19 enfeksiyonunun hem santral sinir sistemi hem de periferik sinir sistemi üzerinde etkisi vardır (73). Bu etki farklı mekanizmalar ile açıklanabilmektedir. Virüs ACE-2 reseptör aracılığı ile veya retrograd aksonal taşınma kullanarak santral sinir sistemine ulaşabilir (73,74). İkinci mekanizma, virüs tarafından tetiklenen artmış immün yanıttır (75). Diğer mekanizmalar ise diğer viral enfeksiyonlardan sonra da görülebilen post-enfeksiyöz immün aracılı mekanizmadır (75,76). Chicago, Illinois'deki bir hastane ağı içinde gerçekleştirilen çalışmalarda, COVID-19 hastalarının yaklaşık %42'sinde hastalığın başlangıcında, %63'ünde hastaneye yatış sırasında ve %82'sinde ise hastalığın seyrinin herhangi bir döneminde nörolojik belirtiler tespit edilmiştir. Benzer bulgular, Çin'deki hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarının %36'sında ve Avrupa'daki COVID-19 hastalarının yaklaşık %60'ında elde edilmiştir (77,78).

Koronavirüslerin (SARS-CoV ve MERS-CoV gibi), nöroinvaziv ve nörotropik potansiyeli birçok çalışmada gösterilmiştir (79,80). Koronavirüslerde bildirilen nörolojik belirtiler arasında periferik nöropati (81), yükselmiş kreatin kinaz ile miyopati (81), büyük damar oklüzyonları (82), koku alma nöropatisi/anosmi (83), meningoensefalit (84,85), enfeksiyon sonrası akut yaygın ensefalomiyelit (86,87), Guillain-Barré Sendromu ile örtüşen Bickerstaff ensefaliti (88) ve Guillain-Barré Sendromu bulunmaktadır (88). Yine Mao ve arkadaşları tarafından 214 hastanın araştırıldığı çok merkezli, retrospektif bir çalışmada, hastaların %36,4'ünde nörolojik belirti saptandı. Bu belirtilerin %24,8'i merkezi sinir sisteminin (MSS), %8,9'unun periferik sinir sisteminin (PSS) etkilendiği görülmüştür (77).

Yapılan çalışmalar sonucunda COVID-19 enfeksiyonunun akut dönemde nörolojik komplikasyonlara neden olabileceği gibi, uzun vadede de etkilerinin olduğu ve enfeksiyondan haftalar- aylar sonra nörolojik semptomların ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (89–91). COVID-19'un sinir sistemi üzerinde subklinik (belirti vermeyen veya hafif belirtilerle seyreden) etkileri olabileceğine dair bulgular vardır. Subklinik etkiler, hastada belirgin semptomlar olmadan veya minimal semptomlarla ortaya çıkabilir, ancak bu etkiler nörolojik fonksiyonları etkileyebilir ve uzun vadede sağlık sorunlarına yol açabilir (92). Koku ve tat kaybı, COVID-19'un en yaygın

nörolojik semptomlarından biridir. Bu semptomlar genellikle geçici olsa da, bazı hastalarda subklinik nöropati veya sinir hasarının bir göstergesi olabilir ve bu durumun tam olarak iyileşmesi uzun sürebilir (91).

Bu bulgular, COVID-19'un sinir sistemi üzerindeki etkilerinin yalnızca belirgin semptomlarla sınırlı olmadığını, subklinik düzeyde de önemli hasarlara yol açabileceğini göstermektedir (93,94). Literatürde bu konu ile ilgili retrospektif çalışmalar ve vaka serileri bulunmaktadır fakat prospektif çalışmalar yetersizdir. Biz çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu geçiren 23 gönüllü hastada prospektif olarak periferik sinir sistemi üzerinde subklinik etkileri araştırdık.

GBS'nin ilk bildirilen vakası, COVID-19 ile olası bir bağlantı sorgulanarak, 2020 yılının ocak ayı sonlarında, asemptomatik bir COVID-19 hastasında meydana geldi (95). COVID-19 ile ilişkili GBS vakaları, tipik olarak enfeksiyonun başlamasından 1-4 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Hastalarda genellikle ekstremitelerin distalinden başlayan ve proksimale doğru yayılan simetrik kas güçsüzlüğü, arefleksi ve sensoriyel belirtiler görülür. Yapılan çalışmalarda çoğu olguda AIDP ve az oranda AMAN, AMSAN, MFS ve polinöritis kranialis saptanmıştır. Bir hasta ise asemptomatik kalmıştır (96,97). İtalya'da yapılan ve COVID-19 ilişkili GBS ve COVID-19 dışında GBS vakaları karşılaştırılan bir çalışmada elektrofizyolojik olarak, 23 (%76.6) hasta AIDP, 2 (%6.7) hasta AMAN olarak sınıflandırılmış ve 5 (%16.7) hastada spesifik bir elektrodiagnostik sınıflandırmaya izin vermeyen (belirsiz) anormal sonuçlar elde edilmiş (98). Başka bir kohort çalışmasında yine COVID'e bağlı ve bağlı olmayan GBS'ler araştırılmış ve COVID-19 negatif hastalarda aksonal GBS oranının daha yüksek olduğunu, COVID-19 pozitif hastalarda nadir de olsa AMAN ve AMSAN vakalarının olduğunu göstermiştir (99). Bazı vakalarda otonomik disfonksiyon ve kranial sinir tutulumu da bildirilmiştir (100).

72 hastanın araştırıldığı bir vaka serisi çalışmasında dört hasta dışında tüm hastalarda GBS COVID-19 belirtilerinden sonra ortaya çıkmıştır (minimum 2- maksimum 33 gün). Farklı olarak, bir vakada COVID-19 semptomları, GBS başlangıcıyla eşzamanlı olarak başladığı bildirilmiştir (101). Bu hastalardan ikisi hariç tamamı, farklı şiddetlerde COVID-19 semptomları göstermiştir. COVID-19'un en yaygın belirtileri arasında ateş, öksürük, nefes darlığı ve/veya pnömoni, hipo-/ageuzi,

hipo-/anosmi ve ishal yer almıştır. Tüm hastaların COVID-19 PCR testleri pozitif saptanmıştır (101). Çalışmamızda hastaların 3'ü (%13,0) antijen, 20'si (%87,0) COVID PCR testi yaptırmıştır. Tüm hastaların test sonucu pozitifdir.

Yapılan bazı çalışmalarda COVID-19 sonrası GBS gelişen hastaların bazı hastaların COVID-19 semptomu açısından asemptomatik (102) veya anozmi (103) gibi hafif semptomlarının olduğu, bazı hastaların ise ÜSYE semptomu (103), pnömoni (104) ve hatta bazı hastaların da pnömoni nedeniyle mekanik ventilatör ihtiyacının olduğu görülmüştür (105). Çalışmalarda GBS, COVID-19'un şiddetiyle birebir ilişkili olmayıp, bağışıklık sisteminin virüse verdiği yanıt sonucu gelişmektedir. Bazı araştırmalarda, şiddetli COVID-19 vakalarında daha fazla nörolojik komplikasyon gözlemlense de GBS gelişimi açısından bu korelasyon net bir şekilde kanıtlanmamıştır (106). Bazı çalışmalarda ise yaşla birlikte GBS dahil nörolojik komplikasyon gelişme riski daha yüksek saptanmıştır (107,108). COVID-19'a bağlı nörolojik komplikasyonlar ile yaş arasında ilişki bulunmadığını ya da bu ilişkinin belirsiz olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bazı araştırmalar, nörolojik komplikasyonların yalnızca yaşa bağlı olmadığını, diğer faktörlerin (genetik yatkınlık, altta yatan hastalıklar, bağışıklık sistemi tepkisi) de önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (109,110).

Bizim çalışmamızda incelenen 23 hasta arasında 13'ünde ÜSYE semptomları, 4'ünde pnömoni, 4'ünde artralji-miyalji, 1'inde koku ve tat azalma ve 1'inde de gastroenterit görüldü. Yaş ile karşılaştırıldığında yaş arttıkça median motor iletim hızı, median duyuşal 1. parmak amplitüdü ve iletim hızı, ulnar el bileği motor amplitüdü, ulnar dirsek motor amplitüdü, ulnar duyuşal 5. parmak amplitüdü, tibial motor ayak bileği amplitüdü, peroneal motor fibula başı amplitüdü ve sural sinir amplitüdünde azalma olduğu saptandı (negatif korelasyon,  $p<0,05$ ). İlk ölçümlerde yaş arttıkça sural sinir latansının uzadığı (pozitif korelasyon) görüldü ( $p<0,05$ ). İkinci ölçümlerde posterior tibial motor sinirin amplitüdünün ise azaldığı görüldü. (negatif korelasyon,  $p=0,029$ ) görüldü. İlk ve ikinci incelemeler arasında fark değerler dikkate alındığında ise yaş ile ulnar sinir el bileği motor amplitüd değerlerinde azalma olduğu görüldü.

220 hastanın araştırıldığı başka bir olgu serisinde COVID-19 başlangıç semptomları ile nörolojik şikayetleri başlaması arasında 10-90 gün olduğu görülmüş (97). COVID-19 sonrası geç başlangıçlı GBS ile ilgili çalışmalar ve vaka raporları

mevcuttur. Genellikle GBS enfeksiyondan kısa bir süre sonra ortaya çıkmasına rağmen, COVID-19'dan iyileştikten birkaç hafta hatta birkaç ay sonra GBS gelişen vakalar belgelenmiştir (111). Bu durum, GBS'nin "long-COVID" semptomlarıyla bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Bir çalışmada, COVID-19'dan iyileştikten 53 gün sonra GBS geliştiren bir hasta anlatılmıştır. Bu hastada akut demiyelinizan nöropatiye özgü semptomlar görülmüştür (112). Başka bir olgu raporunda ise COVID-19 enfeksiyonundan 100 gün sonra GBS gelişen bir vaka bildirilmiştir (113). Bu vakalar, GBS'nin COVID-19 sonrası nörolojik komplikasyonlar spektrumunun bir parçası olarak geç ve atipik bir şekilde ortaya çıktığını göstermektedir. Bu durumun kronik hastalıklarla ilişkisi araştırılan çalışmalar da bulunmaktadır. COVID-19'a bağlı nörolojik komplikasyonlar, özellikle kronik hastalığı olan bireylerde daha sık görülebileceğini gösteren çalışmalar var (108,109). Diğer yandan GBS ile kronik hastalık varlığı arasındaki ilişki net olarak açıklanamayan çalışmalar da vardır (114). Bizim çalışmamızda birinci EMG değerleri ile kronik hastalık varlığı karşılaştırıldığında, kronik hastalığı olan hastaların ulnar motor amplitüd değerlerinin, ulnar duysal 5. parmak iletim hızlarının ve sural amplitüd değerlerinin kronik hastalığı olmayanlara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum COVID-19 enfeksiyonuna direk bağlı olmasa da kronik hastalık varlığının periferik sinirler üzerinde polinöropati açısından zemin oluşturduğu düşündürmektedir.

Literatürde COVID-19 hastalarının elektrofizyolojik incelemelerinin yapıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Dalia ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada COVID-19 açısından semptomatik olan, COVID-19 semptomu olmayan ve kontrol grubunun elektrofizyolojik incelemeleri karşılaştırılmıştır. Hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla çalışılan sinirlerde anlamlı derecede daha yüksek oranda sensörimotor demiyelinizan ve aksonal polinöropati olduğunu göstermiştir (115). Çalışılan sinir ileti incelemelerinde semptomatik grupta median sinir, ulnar sinir ve tibial sinir amplitüdlерinin etkilendiği görülmüştür. Bu bulguların semptomatik grupta asemptomatik gruba göre anlamlı derecede daha yüksek oranda olduğunu ortaya konmuştur (115). Faqih ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada COVID-19 sonrası yapılan EMG'de alt ekstremitе tibial sinirlerinin latansının uzaması dışında patoloji saptanmamıştır (116). Buna benzer birçok çalışmada COVID-19 sonrası yapılan EMG incelemelerinde aksonal ve demiyelinizan nöropati olduğunu gösteren bulgular

mevcuttur (117–119). Çalışmamızda birinci ve ikinci incelemelerde sinir iletim çalışmaları normal sınırlarda saptanmış, ayrıca iki inceleme arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat posterior tibial F yanıtı minimum değerinin ikinci ölçüme göre ilk ölçümlerde anlamlı olarak uzun olduğu bulundu. Bu bize COVID-19'a bağlı bir subklinik etkilenim varlığını düşündürmektedir. F yanıtları, genellikle motor sinirlerin proksimal segmentlerindeki hasarı göstermek amacıyla değerlendirilir. Eğer bu sinir yolunun proksimal kısmında bir lezyon ya da hasar varsa, F yanıtında gecikme, azalma ya da kayıp gözlemlenebilir (56). Literatürde COVID-19'a bağlı GBS vakalarında F yanıtları gecikmiş veya kaybolmuş olarak saptanmıştır (104,120). Fakat COVID-19'un geç döneminde F -yanıtlarının incelendiği çalışmaya rastlanmadı.

Bir 'Long COVID' çalışmasında nöropati öyküsü ve riski olmayan hastalarda COVID-19 başlangıcından 1 ay sonra EMG incelemeleri yapılmış. 10'dan fazla hastada küçük lif nöropati tanısı deri biyopsisi ve otonom sinir testleri ile doğrulandığı görüldü (121).

Çalışmamızda 23 hastaya 4 ay arayla yapılan EMG incelemelerinde hastaların birinci ve ikinci sempatik deri yanıtlarında fark saptanmadı. İstirahatteki R-R İntervalı değerleri ikinci ölçümlerde ilk ölçümlere göre anlamlı düşük saptandı. Ayrıca bir hastada birinci EMG incelemesinden sonra supraventriküler taşikardi saptandı ve kardiyoloji tarafından ablasyon tedavisi yapıldı. Bu da bize küçük lif nöropati olasılığını, otonom sinir sistemi tutulumunu düşündürmektedir. Literatürde COVID-19 ile ilişkili GBS vakalarında otonom sinir sistemi tutulumunun yaygın olduğu bildirilmiş, otonom disfonksiyonun (örneğin, kan basıncı dengesizlikleri, kardiyak aritmiler, gastrointestinal sorunlar) hem klasik GBS vakalarında hem de COVID-19'a bağlı GBS vakalarında sık görüldüğü tespit edilmiştir. Otonom tutulum, genellikle kalp hızının anormal değişkenliği, ani hipotansiyon atakları veya bradikardi gibi semptomlarla kendini gösterdiği görülmüş (122,123). R-R interval değişkenliği başlıca kardiyak parasempatik fonksiyon ve disfonksiyonu gösterir (58). İstirahat, Valsalva, hiperventilasyon, postüral değişme gibi testler içinde incelenir. R-R interval değişkeni, normal değerlere göre %50'den fazla sapma göstermiş ise bir kardiyak parasempatik otonomik sinir tutuluşundan söz edilebilir.

Çalışmamızda birinci ve ikinci EMG incelemelerinde duyuşal ve motor sinir iletim çalışmalarında anlamlı fark saptanmamıştır. Birinci EMG'de F-yanıtları min latansı

gecikmiş olarak saptandı, max, mean ve persistans değerlerinde anlamlı fark saptanmadı. Sempatik deri yanıtları, birinci ve ikinci EMG arasında fark saptanmadı. İkinci ölçümlerdeki istirahat R-R intervali ilk ölçüme göre daha düşük saptandı. Bu bulgular COVID-19 hastalığında periferik sinirlerin proksimal bölümünde ve otonom sinir sisteminin parasempatik bölümünde subklinik etkilenmenin varlığının olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, COVID-19 sonrası nörolojik değerlendirme ve uzun vadeli takip önem kazanmaktadır.



## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada dört ay arayla yapılan incelemelerde elde edilen motor ve duyuşal yanıtlar standart normal değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı patolojik değer saptanmadı. Birinci ve ikinci EMG değerleri karşılaştırıldığında, motor ve duyuşal sinir iletimleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Posterior tibial F yanıtı minimum değerinin ikinci ölçüme göre ilk ölçümlerde anlamlı olarak uzun olduğu bulundu ( $p=0,030$ ).

SDY'da ilk ve ikinci incelemeler karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Birinci ve ikinci incelemeler karşılaştırıldığında istirahatteki R-R İntervali değerleri ikinci ölçümlerde ilk ölçümlere göre anlamlı düşüktü ( $p=0,033$ ). Derin solunum (DS) sırasındaki R-R değeri, DS-istirahat farkı ve DS/istirahat oranı değerlerinde birinci ve ikinci ölçümler arasında fark saptanmadı. Ayrıca 23 hastadan 1 hastada birinci EMG incelemesinden sonra supraventriküler taşikardi saptandı ve kardiyolojiye yönlendirildi. Hastaya ablasyon tedavisi uygulandı.

Yaş ile karşılaştırıldığında, yaş arttıkça median motor iletim hızı, median duyuşal 1. parmak amplitüdü ve iletim hızı, ulnar el bileği motor amplitüdü, ulnar dirsek motor amplitüdü, ulnar duyuşal 5. parmak amplitüdü, tibial motor ayak bileği amplitüdü, peroneal motor fibula başı amplitüdü ve sural sinir amplitüdünde azalma olduğu saptandı (negatif korelasyon,  $p<0,05$ ). İlk ölçümlerde yaş arttıkça sural sinir latansının uzadığı (pozitif korelasyon) görüldü ( $p<0,05$ ). İkinci incelemede yaş arttıkça posterior tibial motor sinirin amplitüdünün azaldığı görüldü. (negatif korelasyon,  $p=0,029$ ). İlk ve ikinci incelemeler arasında fark değerler dikkate alındığında yaş ile ulnar sinir el bileği motor amplitüd değerlerinde azalma olduğu görüldü ( $p=0,031$ ). Yaş ile F-yanıtları ve otonom testler arasında bir korelasyon saptanmadı.

Çalışmada ilk ölçümlerde kronik hastalığı (HT, Hashimoto, MS, obezite) olan hastaların ulnar motor amplitüd değerlerinin kronik hastalığı olmayanlara göre istatistiksel olarak düşük olduğu bulunmuştur ( $p=0,047$ ). İlk ve ikinci incelemede elde edilen diğer bulgular ile kronik hastalık varlığı arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). İlk ve ikinci incelemeler arasında fark değerler dikkate alındığında kronik hastalığı olan hastaların ulnar duyuşal sinir 5. parmak iletim hızı , sural sinir amplitüd

değerlerinin kronik hastalığı olmayanlara göre istatistiksel olarak düşük olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Kronik hastalık ile F-yanıtları ve otonom testler arasında bir korelasyon saptanmadı.

Çalışmada COVID-19 enfeksiyonunun periferik sinir sisteminde F-yanıtı ve kardiyak otonom sinirlerde subklinik etkilenmeye yol açtığı bulundu. Bu bulgular COVID-19 hastalığında periferik sinirlerin proksimal bölümünde ve otonom sinir sisteminin parasempatik bölümünde subklinik etkilenmenin varlığının olabileceğini göstermektedir. Diğer bulguların COVID-19 ile ilişkisi saptanmadı.



## **Covid-19 Enfeksiyonu Geçiren Hastalarda Periferik Sinir Sisteminde Subklinik Etkilenmenin Varlığının Araştırılması**

### **ÖZET**

**Giriş ve Amaç:** COVID-19 hastalığı, yeni bir koronavirüsün neden olduğu ve ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen bir solunum yolu hastalığıdır. SARS-CoV-2 her ne kadar öncelikle solunum yollarını etkilese de deneysel çalışmalar ve olgu raporları virüsün nörotropik etkisini gündeme getirmektedir. COVID-19 virüsünün, enfeksiyonun akut ve uzamış döneminde periferik sinir sistemini etkilediği gösterilmiştir. Ancak literatürde COVID-19 enfeksiyonunun periferik sinir sistemi üzerine subklinik etkisi ile ilgili yeterli prospektif çalışma bulunmamaktadır. Yayınlar daha çok vaka sunumları veya retrospektif analizler şeklindedir. Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonunun periferik sinir sistemi üzerindeki olası subklinik etkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında COVID PCR testi pozitifliği ile COVID-19 enfeksiyonu tanısı alan, fakat periferik sinir sistemi yakınması olmayan 23 hasta (23-62 yaş aralığında (38,9±21,4) 13 kadın ve 10 erkek) dahil edildi. Çalışma prospektif, kontrollü ve açık etiketli olarak yapıldı. Hastalar enfeksiyonun izolasyon dönemi bittikten sonra ve ilk çalışmadan 4 ay sonra EMG laboratuvarında değerlendirildi. Alt ve üst ekstremitelerde rutin sinir incelemeleri, median ve posterior tibial F-yanıtı, sempatik deri yanıtları ve R-R interval incelemeleri yapıldı.

**Bulgular:** Posterior tibial F yanıtı minimum değerinin ikinci ölçüme göre ilk ölçümlerde anlamlı olarak uzun olduğu bulundu ( $p=0.030$ ). İstirahatteki R-R İntervali değerleri ikinci ölçümlerde ilk ölçümlere göre anlamlı düşüktü ( $p=0,033$ ). Bir hastada supraventriküler taşikardi saptandı ve kardiyoloji tarafından tedavi edildi.

**Sonuç:** Bu çalışmada COVID-19 enfeksiyonunun periferik sinir sisteminde F-yanıtı ve kardiyak otonom sinirlerde subklinik etkilenmeye yol açtığı görülmüştür. Bu bulgular, COVID-19'un periferik sinir sistemine olan etkilerinin enfeksiyon sonrası dönemde subklinik düzeyde kalabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, COVID-19 enfeksiyonunun periferik sinir sistemi üzerindeki uzun vadeli etkilerini tam olarak anlamak için daha geniş katılımlı ve uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelime:** COVID-19 hastalığı, periferik sinir sistemi, otonom sinir sistemi, EMG



## Investigation of the Presence of Subclinical Involvement in the Peripheral Nervous System in Patients with COVID-19 Infection

### SUMMARY

**Introduction and Objective:** COVID-19 is a respiratory illness caused by a novel coronavirus, first identified in Wuhan, China, in December 2019. Although SARS-CoV-2 primarily affects the respiratory system, experimental studies and case reports have highlighted the virus's neurotropic effects. It has been demonstrated that the COVID-19 virus can affect the peripheral nervous system during both the acute and prolonged phases of infection. However, there are not enough prospective studies in the literature regarding the subclinical effects of COVID-19 infection on the peripheral nervous system. Most publications are in the form of case reports or retrospective analyses. This study aims to investigate the potential subclinical effects of COVID-19 infection on the peripheral nervous system.

**Materials and Methods:** The study included 23 patients (13 females and 10 males, aged between 23-62 ( $38,9 \pm 21,4$ ) years) who were diagnosed with COVID-19 infection with a positive COVID PCR test at the Microbiology Laboratory of Izmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital but had no peripheral nervous system complaints. The study was conducted prospectively, controlled, and open-label. Patients were evaluated in the EMG laboratory after the isolation period of the infection ended and again four months after the initial study. Routine nerve conduction studies were performed on the upper and lower extremities, including median and posterior tibial F-waves, sympathetic skin responses, and R-R interval analyses.

**Result:** The minimum value of the posterior tibial F-response was found to be significantly longer in the first measurements compared to the second measurements ( $p=0.030$ ). The resting R-R interval values were significantly lower in the second measurements compared to the first ( $p=0.033$ ). Supraventricular tachycardia was detected in one patient and treated by cardiology.

**Conclusion:** This study demonstrated that COVID-19 infection leads to subclinical involvement in the peripheral nervous system, as indicated by F-response,

and in the cardiac autonomic nerves. These findings suggest that the effects of Covid-19 on the peripheral nervous system may remain at a subclinical level in the post-infection period. Consequently, to fully understand the long-term effects of COVID-19 on the peripheral nervous system, larger-scale and long-term follow-up studies are needed.



## KAYNAKLAR

1. Andalib S, Biller J, Napoli M Di, Moghimi N, Mccullough LD, Rubinos CA, et al. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>. 1910; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01102-5>
2. Fakültesi T. Prof. Dr. Osman MEMİKOĞLU Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2020 [Internet]. 2020. Available from: [www.medicine.ankara.edu.tr](http://www.medicine.ankara.edu.tr)
3. ŞİMŞEKOĞLU R, TOMBUL T. Covid-19 Pandemic and Neurological Manifestations 10.21673/anoloklin.738020. Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Dergisi. 2020 Mar 20;25(Special Issue on COVID 19):246–51.
4. Ahmed JO, Ahmad SA, Hassan MN, Kakamad FH, Salih RQ, Abdulla BA, et al. Post COVID-19 neurological complications; a meta-analysis 10.1016/j.amsu.2022.103440. Vol. 76, Annals of Medicine and Surgery. Elsevier Ltd; 2022.
5. Aladawi M, Elfil M, Abu-Esheh B, Abu Jazar D, Armouti A, Bayoumi A, et al. Guillain Barre Syndrome as a Complication of COVID-19: A Systematic Review doi:10.1017/cjn.2021.102. Vol. 49, Canadian Journal of Neurological Sciences. Cambridge University Press; 2022. p. 38–48.
6. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and sars-cov-2. Vol. 50, Turkish Journal of Medical Sciences. Turkiye Klinikleri; 2020. p. 549–56.
7. Spaan BW, Cavanagh D, Horzinek MC. Coronaviruses: Structure and Genome Expression. Vol. 69, J. gen. Virol. 1988.
8. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. Vol. 19, Nature Reviews Microbiology. Nature Research; 2021. p. 155–70.
9. İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Y, İhtisas Üniveristesi Tıp Fakültesi Y, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı T. SARS-COV2: Genom Yapısı ve Yaşam Döngüsü SARS-COV2: Genom Structure and Life Cycle Ülker ABDULMECİT Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Journal of Health Science Yuksek Ihtisas University P-ISSN: 2717-8439. 2020;
10. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>. Vol. 1866, Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease. Elsevier B.V.; 2020.

11. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and sars-cov-2 doi:10.3906/sag-2004-127. Vol. 50, Turkish Journal of Medical Sciences. Türkiye Klinikleri; 2020. p. 549–56.
12. Öztan G, İşsever H. Yeni Koronavirüsün (Covid-19) Moleküler Yapısı ve Genomik Karakterizasyonu doi:10.26650/jarhs2020-726533. Istanbul University Institute of Health Sciences Journal of Advanced Research in Health Sciences. 2020 Jun 29;3(2).
13. Lai MMC. CORONAVIRUS: ORGANIZATION, REPLICATION AND EXPRESSION OF GENOME Michael M. C. Lai Department of Microbiology, University of Southern California, School of Medicine, Los Angeles, California 90033 www.annualreviews.org [Internet]. Vol. 44, Annu. Rev. Microbiol. 1990. Available from: www.annualreviews.org
14. Sönmezer MÇ, İnkaya AÇ. COVID-19: Viroloji, patogenezi, klinik özellikler ve tedavi. Apraş Bilgen Ş, editör. COVID-19 Pandemisi ve Romatolojik Hastalıklar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.1-8.
15. Agrahari R, Mohanty S, Vishwakarma K, Nayak SK, Samantaray D, Mohapatra S. “Update vision on COVID-19: Structure, immune pathogenesis, treatment and safety assessment” doi: 10.1016/j.sintl.2020.100073. Sensors International. 2021 Jan 1;2.
16. Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017. Vol. 77, Journal of Clinical Neuroscience. Churchill Livingstone; 2020. p. 8–12.
17. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Novel Coronavirus Disease 2019 doi: 10.1093/cid/ciaa344. Clinical Infectious Diseases. 2020 Oct 15;71(16):2027–34.
18. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses DOI: 10.1002/jmv.25685. Vol. 92, Journal of Medical Virology. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 424–32.
19. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China doi: 10.1016/j.clim.2020.108393. Vol. 214, Clinical Immunology. Academic Press Inc.; 2020.
20. Cecere TE, Todd SM, LeRoith T. Regulatory T cells in arterivirus and coronavirus infections: Do they protect against disease or enhance it? doi: 10.3390/v4050833. Vol. 4, Viruses. 2012. p. 833–46.
21. Alp Ş, Ünal S. Yeni Koronavirüs (SARS-CoV-2) Kaynaklı Pandemi: Gelişmeler ve Güncel Durum doi: 10.5578/flora.69574. Flora the Journal of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. 2020 Jun 15;25(2):111–20.

22. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020, Cilt 3, Ek Sayı 1 DOI: 10.26650/JARHS2020-S1-0001.
23. Leonhard SE, Cornblath DR, Endtz HP, Sejvar JJ, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome in times of pandemics doi: 10.1136/jnnp-2020-324230. Vol. 91, Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. BMJ Publishing Group; 2020. p. 1027–9.
24. Abbasi-Oshaghi E, Mirzaei F, Farahani F, Khodadadi I, Tayebinia H. Diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR, and chest CT imaging findings doi: 10.1016/j.ijssu.2020.05.018. Vol. 79, International Journal of Surgery. Elsevier Ltd; 2020. p. 143–53.
25. Jacofsky D, Jacofsky EM, Jacofsky M. Understanding Antibody Testing for COVID-19 doi: 10.1016/j.arth.2020.04.055. Journal of Arthroplasty. 2020 Jul 1;35(7):S74–81.
26. Kyosei Y, Yamura S, Namba M, Yoshimura T, Watabe S, Ito E. Antigen tests for COVID-19. Vol. 18, Biophysics and physcobiology. Biophysical Society of Japan; 2021. p. 28–39.
27. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options doi: 10.1016/j.clim.2020.108448. Vol. 215, Clinical Immunology. Academic Press Inc.; 2020.
28. NICE guideline Published: 18 December 2020 Last updated: 25 January 2024 [www.nice.org.uk/guidance/ng188](http://www.nice.org.uk/guidance/ng188) [Internet]. 2024. Available from: [https://www.nice.org.uk/terms-and-](https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions)
29. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection doi: 10.1371/journal.pone.0240784. PLoS One. 2020 Nov 1;15(11 November).
30. BARUT BO. Neurological Complications Related With COVID-19 doi: 10.14744/scie.2020.78557. South Clin Istanb Eurasia. 2020;
31. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis doi: 10.1002/path.1570. Journal of Pathology. 2004 Jun;203(2):631–7.
32. Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the Nervous System in SARS-CoV-2 Infection doi: 10.1007/s12640-020-00219-8. Vol. 38, Neurotoxicity Research. Springer; 2020.
33. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43 <https://doi.org/10.1128/JVI.2018>; Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI>
34. Berger JR. COVID-19 and the nervous system doi: 10.1007/s13365-020-00840-5. Vol. 26, Journal of NeuroVirology. Springer; 2020. p. 143–8.

35. Tanriverdi Z, Ture HS, Beckmann Y, Yigitaslan O, Beqiroski T. Acute ischemic stroke as a major neurologic complication of SARS-CoV-2 infection doi: 10.22514/sv.2023.117. *Signa Vitae*. 2024 Jan 1;20(1):77–83.
36. *Peripheral Nervous System Clinical Case Study* the McGraw–Hill Companies, 2001. 1979.
37. Demiryürek Ş, Demiryürek T, Babül A. Periferik Sinir Hasarı ve Dejenerasyonu, *FABAD J. ?hami. Sci.*, 27, 43-53, 2002. Vol. 27. 2002.
38. Murat Emre E. NÖROLOJİ TEMEL KİTABI, MURAT EMRE, 2013, 978-975-277-433-9 [Internet]. 2013. Available from: [www.guneskitabevi.com](http://www.guneskitabevi.com)
39. Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B. Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B: Polyneuropathies— etiology, diagnosis, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 83–90. DOI: 10.3238/arztebl.2018.083.
40. Józefowicz RF. PERIPHERAL NEUROPATHY Ralph F. Józefowicz, MD. <https://www.urmc.rochester.edu/MediaLibraries/URMCMedia/center-experiential-learning/cme/types-of-activities/documents/PERIPHERAL-NEUROPATHY-HANDOUT.pdf>.
41. Akıl E. Clinical and demographic characteristics of Guillain-Barre syndrome, 10.5798/diclemedj.0921.2014.04.0504. *Dicle Medical Journal*. 2014 Dec 1;41(4):707–11.
42. Liampas Martina Rekatsina Athina Vadalouca Antonella Paladini Giustino Varrassi Panagiotis Zis A. Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review doi: 10.1007/s40122. *Pain Ther* [Internet]. 10. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00210-3>
43. Smyth D, Kramarz C, Carr AS, Rossor AM, Lunn MP. Toxic neuropathies: a practical approach. *Pract Neurol* [Internet]. 2023;23:120–30. Available from: <http://pn.bmj.com/>
44. Winer JB. QJM Treatment of Guillain-Barré syndrome *Q J Med* 2002; 95:717–721 <https://academic.oup.com/qjmed/article/95/11/717/1543041> [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/95/11/717/1543041>
45. TAMAM Y, ÖZTÜRK Ü. TAMAM, Yusuf ÖZTÜRK, Ünal COVID-19 ve Nöroloji doi: 10.5798/dicletip.1004787. *Dicle Tıp Dergisi*. 2021 Sep 1;48:49–54.
46. Al-Ramadan A, Rabab’h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and post-acute neurological complications of COVID-19 doi: 10.3390/neurolint13010010. Vol. 13, *Neurology International*. MDPI AG; 2021. p. 102–19.
47. Favas TT, Dev P, Nath Chaurasia R, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions-- doi:10.1007/s10072-020-04801. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04801-y>

48. Ahmad SJ, Feigen CM, Vazquez JP, Kobets AJ, Altschul DJ. Neurological Sequelae of COVID-doi: 1910.31083/j.jin2103077. Vol. 21, Journal of Integrative Neuroscience. IMR Press Limited; 2022.
49. Hameed S, Khan AF, Khan S. Electrodiagnostic findings in COVID-19 patients: A single center experience <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.10.001>. Clinical Neurophysiology. 2021 Dec 1;132(12):3019–24.
50. Elzouki AN, Osman MAM, Ahmed MAE, Al-Abdulmalek A, Altermanini M, Al-Ani HA, et al. COVID-19 infection presented as Guillain-Barre Syndrome: Report of two new cases and review of 116 reported cases and case series doi:10.1016/j.tmaid.2021.102169. Vol. 44, Travel Medicine and Infectious Disease. Elsevier Inc.; 2021.
51. Criswell E. CRAM'S INTRODUCTION TO Surface Electromyography Second Edition. 2011; p.3-5.
52. Rubana H. Chowdhury 1 \*, Mamun B. I. Reaz 1, Mohd Alauddin Bin Mohd Ali 1, Ashrif A. A. Bakar 1, Kalaivani Chellappan 1 and Tae G. Chang 2. Surface Electromyography Signal Processing and Classification Techniques doi:10.3390/s130912431.
53. Eleanor Criswell, Cram's Introduction to Surface Electromyography, 2011.
54. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji, EMG M. Barış Baslo, 2021 <http://www.itfnoroloji.org/emgsemi/emgsemi.htm>.
55. ÖZLEM SEYFİ PROFDREKO. Özlem Seyfi, Prof. Dr. Elif Kocasoy Orhan, Nörobeyhçet Hastalarında Otonom Sinir Sistemi İşlevlerinin Elektrofizyolojik Olarak Değerlendirilmesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019.
56. Preston DC, Shapiro BE. (2017). Elektromiyografi ve Nöromusküler Hastalıklar: Klinik-Elektrofizyolojik Bağlantılar. Örmeci B, Öge AE. (Çev. Ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
57. Tuğrul ARTUĞ, İzmir Demokrasi Üniversitesi, TIPTEKNO'21 : Tıp Teknolojileri Kongresi : 4-6 Kasım, 2021, IC Green Palace Hotel Antalya. Institute of Electrical and Electronics Engineers; 2021.
58. Ertekin C. Sentral ve Periferik EMG. İzmir: Metabasım 2006.
59. Gutrecht JA. Sympathetic skin response. J Clin Neurophysiol 1994; 11: 519-24. In.
60. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response: a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 47(5): 536-42.
61. Oh JS. Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies. (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

62. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol* 1990; 47(6): 659-64. In.
63. Incesu TK, Taşkın AÇ, Seçil Y, Arici S, Gürgör N, Tokuçoglu F, et al. Incesu, Tulay Kurt; Taşkın, Aysel Çoban1; Seçil, Yaprak; Arici, Sehnaz2; Gürgör, Nevin2; Tokuçoglu, Figen3; Akhan, Galip; Ertekin, Cumhuriyet. *Electrophysiological Investigations in Diabetic Patients: Root Stimulation and Autonomic Investigations* 40(1):p 1-8, Jan–Mar 2023. | DOI: 10.4103/nsn.nsn\_41\_22. *Neurological Sciences and Neurophysiology*. 2023 Jan 1;40(1):1–8.
64. Katirji B. Klinik Uygulamada Elektromiyografi Olgu İncelemelerine Dayanan Bir Yaklaşım. (2. Baskı). Baslo MB. (Çev. Ed.). 2012Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
65. Weis L, Silver JK, Weis J. Kolay EMG. 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2010.
66. Yunfen Wu, María Ángeles Martínez Martínez and Pedro Orizaola Balaguer (2013). Overview of the Application of EMG Recording in the Diagnosis and Approach of Neurological Disorders, *Electrodiagnosis in New Frontiers of Clinical Research*, Dr. Hande Turker (Ed.), ISBN: 978-953-51-1118-4, InTech, DOI: 10.5772/56030. .
67. Akarsu E, Pirim İ, Çapoğlu İ, Deniz O, Akçay G, Ünüvar N. Relationship Between Electroneurographic Changes and Serum Ubiquitin Levels in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*.2001;24:100–103.
68. Süzen İkinci A, Uludağ B. Sinir İleti Teknikleri: Sinir İleti Çalışmalarında Genel Kurallar, Motor, Duyusal ve Miks Sinir İleti Çalışmaları. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special*.2014;7(1):8-17.
69. Frontal cortex online courses. Sural Sensory Nerve - recording behind the Lateral Malleolus (antidromic). <http://frontalcortex.com/?page=oll&topic=1920&qid=2001>.
70. Katirji B. *Electromyography in Clinical Practice*, Second edition. Mosby Elsevier, Philadelphia, USA, 2007. .
71. Oh SJ. Uncommon nerve conduction studies: Techniques and normal values. In: Oh SJ. *Clinical electromyography nerve conduction studies*. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993: 149-276.
72. Ertekin C, Sirin H, Koyuncuoğlu HR, Mungan B, Nejat RS, Selcuki D, Ertaş M, Araç N, Colakoğlu Z. Diagnostic value of electrical stimulation of lumbosacral roots in radiculopathies. *Acta Neurol Scand*. 1994;90:26-33. In.
73. Leonardi M, Padovani A, McArthur JC. Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action, 10.1007/s00415-020-09896-z. Vol. 267, *Journal of Neurology*. Springer; 2020. p. 1573–6.
74. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19), 10.1007/s00415-021-10406-y. Vol. 268, *Journal*

- of Neurology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 3059–71.
75. GÜRKAŞ E, YILMAZ D, KURT AN. COVID-19 ve Nörolojik Bulgular, 10.12956/tchd.874225. Turkish Journal of Pediatric Disease. 2021 Nov 16;1–4.
  76. Pezzini, A., Padovani, A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol* 2020;16:636-44.
  77. Ling Mao<sup>1</sup>; Huijuan Jin<sup>1</sup>; Mengdie Wang<sup>1</sup>; Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China, *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
  78. Romero-Sanchez CM, Diaz-Maroto I, Fernandez-Diaz E, Sanchez-Larsen A, Layos-Romero A, Garcia-Garcia J, Gonzalez E, Redondo-Penas I, Perona-Moratalla AB, Del Valle-Perez JA, Gracia-Gil J, Rojas-Bartolome L, Feria-Vilar I, Monteagudo M, Palao M, Palazon-Garcia E, Alcahut-Rodriguez C, Sopelana- Garay D, Moreno Y, Ahmad J, Segura T (2020) Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009937>.
  79. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, Gibson-Corley KN, Meyerholz DK, McCray PB Jr (2016) Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis* 213(5):712–722. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499>.
  80. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S (2008) Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 82(15):7264–7275. <https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>.
  81. Tsai L, Hsieh S, Chao C et al (2004) Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol* 61(11):1669–1673. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.11.1669>.
  82. Umaphathi T, Kor AC, Venketasubramanian N, Lim CCT, Pang BC, Yeo TT, Lee CC, Lim PL, Ponnudurai K, Chuah KL, Tan PH, Tai DYH, Ang SPB (2004) Large artery ischaemic stroke in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Neurol* 251(10):1227–1231. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0519-8>.
  83. Hwang CS (2006) Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of a case. *Acta Neurol Taiwanica* 15(1):26–28.
  84. Li Y, Li H, Fan R, Wen B, Zhang J, Cao X, Wang C, Song Z, Li S, Li X, Lv X, Qu X, Huang R, Liu W (2016) Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology.* 59(3):163–169. <https://doi.org/10.1159/000453066>.

85. Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, Anderson G, Virasami A, Qasim W, Chong WK, Hubank M, Plagnol V, Desforges M, Jacques TS, Talbot PJ, Breuer J (2016) Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *N Engl J Med* 375(5): 497–498. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1509458>.
86. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, Bouchama A, Johani S, Hajeer AH, Saeed BT, Wahbi A, Saedy A, AlDabbagh T, Okaili R, Sadat M, Balkhy H (2015) Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection*. 43(4):495–501. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0720-y>.
87. Ann Yeh E, Collins A, Cohen ME, Duffner PK, Faden H (2004) Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *PEDIATRICS*. 113(1):e73–e76. <https://doi.org/10.1542/peds.113.1.e73>.
88. Kim J-E, Heo J-H, Kim H, Song SH, Park SS, Park TH, Ahn JY, Kim MK, Choi JP (2017) Neurological complications during treatment of Middle East Respiratory Syndrome. *J Clin Neurol* 13(3):227–233. <https://doi.org/10.3988/jcn.2017.13.3.227>.
89. Molaverdi G, Kamal Z, Safavi M, Shafiee A, Mozhgani SH, Ghobadi MZ, et al. Ghazale Molaverdi , Zahra Kamal , Mahshid Safavi , Arman Shafiee , Sayed-Hamidreza Mozhgani , Mohadeseh Zarei Ghobadi, Mahdi Goudarzvand, Neurological complications after COVID-19: A narrative review, 10.1016/j.ensci.2023.100485. Vol. 33, *eNeurologicalSci*. Elsevier B.V.; 2023.
90. Agosti E, Giorgianni A, D'amore F, Vinacci G, Balbi S, Locatelli D. Is Guillain-Barré syndrome triggered by SARS-CoV-2? Case report and literature review. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04553-9>
91. Ezpeleta D, García-Azorín D. Ezpeleta David, García-Azorín David Post-COVID-19 neurological symptoms, doi:10.1016/j.neurop.2021.11.001. Vol. 1, *Neurology Perspectives*. Ediciones Doyma, S.L.; 2021. p. S1–3.
92. Moldofsky H, Patcai J. Moldofsky Harvey, Patcai John, Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study, Moldofsky and Patcai *BMC Neurology* 2011, 11:37 <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/11/37>. *BMC Neurol*. 2011 Mar 24;11.
93. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome, doi:10.1038/s41591-021-01283-z. Vol. 27, *Nature Medicine*. Nature Research; 2021. p. 601–15.
94. Moghimi N, Napoli M Di, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01130-1>. 1910; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01130-1>
95. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, Querol L, Van Doorn PA, Hughes RA, et al. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: Let's not leap to associations,

- (doi:10.1093/brain/awaa444. Vol. 144, Brain. Oxford University Press; 2021. p. 368–71.
96. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing, 10.1212/NXI.0000000000000781. Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation. 2020 Sep 1;7(5).
  97. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA. Guillain–Barré syndrome in 220 patients with COVID-19. Clinics. 2020;75.
  98. Filosto M, Cotti Piccinelli S, Gazzina S, Foresti C, Frigeni B, Servalli MC, et al. Guillain-Barre&acute; Syndrome and COVID-19: An observational multicentre study from two Italian hotspot regions, doi:10.1136/jnnp-2020-324837. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 Jul 1;92(7):751–6.
  99. Keddie S, Pakpoor J, Mousele C, Pipis M, Machado PM, Foster M, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome, <http://www.nationalarchives.gov.uk/doc/open-government-licence/version/3/> [Internet]. 2020. Available from: <http://www.nationalarchives.gov.uk/doc/open-government-licence/version/3/>
  100. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2020;382(26):2574-2576.
  101. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain–Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. J Neurol. 2021;268(4):1133-1170.
  102. Kanou S, Wardeh L, Govindarajan S, Macnay K. Guillain-Barre syndrome (GBS) associated with COVID-19 infection that resolved without treatment in a child, doi: 10.1136/bcr-2021-245455. BMJ Case Rep. 2022 Mar 10;15(3).
  103. Cristina Daiaa , Cristian Scheauc , Geanina Neagu , Ioana Andonea , Aura Spanua , Cristina Popescua , Simona Isabelle Stoicaa , Madalina Codruta Verencad , Gelu Onosea, Nerve conduction study and electromyography findings in patients recovering from Covid-19 – Case report ,2020 The Author(s). Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-ncnd/4.0/>).
  104. Sedaghat Z, Karimi N. Zahra Sedaghat a, Narges Karimi, Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report, <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>.
  105. Viviana Versace1\*, Luca Sebastianelli 1, Davide Ferrazzoli 1, Leopold Saltuari , Markus Kofler , Wolfgang Löscher and Antonino Uncini , Case Report: Myopathy in Critically Ill COVID-19 Patients: A Consequence of Hyperinflammation? , doi: 10.3389/fneur.2021.625144.

106. Nejad JH, Heiat M, Hosseini MJ, Allahyari F, Lashkari A, Torabi R, et al. Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19: a case report study, doi:10.1007/s13365-021-00984-y. *J Neurovirol*. 2021 Oct 1;27(5):802–5.
107. Li Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020.
108. Paterson RW, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020 doi:10.1093/brain/awaa240.
109. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology*. 2021 Jan 26;96(4):E575–86.
110. Zhan M, Qin Y, Xue X, Zhu S. Death from Covid-19 of 23 Health Care Workers in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 4;382(23):2267–8.
111. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A, Helena C. Maltezou , Androula Pavli and Athanasios Tsakris Post-COVID syndrome: An insight on its pathogenesis, 10.3390/vaccines9050497. *Vaccines (Basel)*. 2021 May 1;9(5).
112. Mina M Raahimi<sup>1</sup>, Alice Kane<sup>2</sup>, Christopher EG Moore<sup>3</sup> and Ahmad W Alareed<sup>3</sup>, Late onset of Guillain-Barré syndrome following SARS-CoV-2 infection: part of ‘long COVID-19 syndrome, <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-240178>.
113. Fletman EW, Stumpf N, Kalimullah J, Levinson N, Deboo A. Elizabeth W. Fletman & Natalie Stumpf<sup>2</sup> & Jan Kalimullah & Noah Levinson & Anahita Deboo, Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19: an atypical, late-onset presentation, 10.1007/s10072-021-05336-6/Published. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05336-6>
114. Ellul M, Varatharaj A, Nicholson TR, Pollak TA, Thomas N, Easton A, et al. Defining causality in COVID-19 and neurological disorders, doi:10.1136/jnnp-2020-323667. Vol. 91, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 811–2.
115. Saif DS, Ibrahim RA, Eltabl MA. Prevalence of peripheral neuropathy and myopathy in patients post-COVID-19 infection, doi:10.1111/1756-185X.14409. *Int J Rheum Dis*. 2022 Nov 1;25(11):1246–53.
116. Faqih F, Alharthy A, Memish ZA, Kutsogiannis DJ, Brindley PG, Karakitsos D. Peripheral neuropathy in severe COVID-19 resolved with therapeutic plasma exchange, doi:10.1002/ccr3.3397. *Clin Case Rep*. 2020 Dec 1;8(12):3234–9.
117. Liu EA, Salazar T, Chiu E, Fleming TK, Bagay L, Brown DP, et al. Focal Peripheral Neuropathies Observed in Patients Diagnosed with COVID-19: A Case Series, doi: 10.1097/PHM.0000000000001924. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022 Feb 1;101(2):164–9.

118. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, Querol L, Van Doorn PA, Hughes RA, et al. COVID-19 vaccine and Guillain-Barré syndrome: Let's not leap to associations, doi:10.1093/brain/awaa444. Vol. 144, *Brain*. Oxford University Press; 2021. p. 368–71.
119. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, Virhammar J, Fällmar D, Hultström M, et al. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study, doi:10.1016/j.clinph.2021.03.016. *Clinical Neurophysiology*. 2021 Jul 1;132(7):1733–40.
120. Hamed<sup>1</sup> Y, Mohamed K, Shehata<sup>2</sup> A, Shokry<sup>1</sup> A, Shehata A. Study of Polyneuropathy Pattern in Post COVID-19 Pneumonia [Internet]. Vol. 96, *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. 2024. Available from: <https://ejhm.journals.ekb.eg/>
121. Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, Toran LS, Smith B, Dalakas MC, et al. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID, doi:10.1212/NXI.0000000000001146. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 May 3;9(3).
122. Kakumoto T, Kobayashi S, Yuuki H, Kainaga M, Shirota Y, Hamada M, et al. Cranial nerve involvement and dysautonomia in post-covid-19 guillain-barré syndrome doi:10.2169/internalmedicine.7355-21. *Internal Medicine*. 2021;60(21):3477–80.
123. Biassoni E, Assini A, Gandoglia I, Benedetti L, Boni S, Pontali E, et al. The importance of thinking about Guillain-Barré syndrome during the COVID-19 pandemic: a case with pure dysautonomic presentation. *J Neurovirol*. 2021 Aug 1;27(4):662–5.

