

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

AKUT İNFLAMATUVAR NÖROPATİ HASTALARINDA
YUTMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. TUĞÇE MENGİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. YAPRAK SEÇİL

İZMİR
AĞUSTOS – 2014

KABUL ve ONAY



T.C.
Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği
TEZ SINAV TUTANAĞI



I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı Soyadı : Dr.Tuğçe MENGİ	Tarih : 18 / 08 / 2014
Anabilim / Bilim Dalı : Nöroloji	
Tez Danışmanı : Doç.Dr.Yaprak SEÇİL	

II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: "Akut İnflamatuvar Polinöropati Hastalarında Yutmanın Değerlendirilmesi"
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3
1- Sayfa Sayısı : 118
2- Tablo Sayısı : 22
3- Şekil Sayısı : 17 + 6 grafik = 23
4- İstatistik Sayısı : 24
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : 160 - Uygun
6- Yazı Tertibi : Uygun
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : Uygun
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : Uygun
9- Orijinal Olup Olmadığı : Orijinal

III-KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak
☒ Kabulüne
☐ Reddine
Düzeltilmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine
Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV-AÇIKLAMALAR

Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

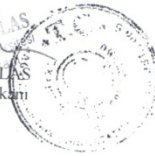
Jüri Başkanı
Prof.Dr.Tülay KURT İNCESU
İzmir Katip Çelebi Üniv.
Atatürk Eğit.Araş.Hast.
Nöroloji Kln.Eğt.Sorm.

Jüri Üyesi
Doç.Dr.Yaprak SEÇİL
İzmir Katip Çelebi Üniv
Atatürk Eğit.Araş.Hast
Nöroloji Kln.Eğt.Görv.

Jüri Üyesi
Doç.Dr.Figen TÖKUÇOĞLU
İzmir Tepecik Eğt.Araş.Hast.
Nöroloji Kln Eğt.Görv.

ONAY
20/08/2014

Prof.Dr.M.Ali MALAS
Tıp Fakültesi Dekanı



ÖNSÖZ

Nöroloji uzmanlık eğitim süresince bilgi ve deneyimlerini sabırla aktaran, bilimsel düşünce yaklaşımını kazandıran, nöroloji kliniğini yuvamız gibi hissettiren, desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Çelebisoy'a,

Uzmanlık tezi gibi zor bir süreçte bana yol gösteren, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum Doç. Dr. Yaprak Seçil'e,

Uzmanlık eğitim süresince bana öncülük eden, ilgi ve desteklerini hissettiğim, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, sadece mesleki anlamda değil her zorlukta kapısını çalabildiğimiz eğitim sorumlularımız Dr. Behiye Özer, Prof. Dr. Tülay Kurt İncesu, Doç. Dr. Yeşim Beckmann ve Prof. Dr. Galip Akhan'a,

Asistanlığımın ilk yıllarında çalışma fırsatı bulduğum, yetişmemde büyük emeğe sahip Doç. Dr. Tolga Özdemirkıran ve Doç. Dr. Figen Tokuçoğlu'na,

Radyoloji rotasyonum sırasında daha yakından tanıma fırsatı bulduğum, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Mustafa Fazıl Gelal'a,

Kendisiyle tanışmaktan onur ve gurur duyduğum, bilgi birikimini ve yardımlarını esirgememiş olan Prof. Dr. Cumhuriyet Ertekin'e,

Özellikle tez yazımı aşamasında desteklerini esirgemeyen Zehra Özde Akkiraz ve Elif Bihter Öztürk başta olmak üzere bağımızın hiç kopmayacağını düşündüğüm tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığımın 1. yılından itibaren sadece eş kıdemlim değil kardeşim olan Aysel Çoban'a,

Beni yetiştiren, attığım her adımda en büyük destekçim olan aileme,

Asistanlığımın ilk yıllarından beri desteğini esirgemeyen sevgili eşim Emre Mengi'ye,

Sonsuz teşekkürler.

Tuğçe Mengi

İzmir-2014

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL ve ONAY

I

ÖNSÖZ

II

İÇİNDEKİLER

III

KISALTMALAR

IV

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

3

2.1. Tanım

3

2.2. İnsidans ve Epidemiyoloji

3

2.3. Etiyoloji

4

2.4. Patoloji ve İmmünopatogenez

7

2.5. Klinik Özellikler

13

2.6. GBS Alt Tipleri

16

2.7. Tanı Kriterleri

25

2.8. Tanı Yöntemleri

27

2.9. Ayırıcı Tanı

39

2.10. Prognoz

42

2.11. Tedavi

44

2.12 GBS'de Yutma Bozukluğu

48

3. GEREÇ VE YÖNTEM

63

4. BULGULAR

72

5. TARTIŞMA

92

6. ÖZET

104

7. KAYNAKLAR

106

III

KISALTMALAR

ADH: Antidiüretik hormon

AİDP: Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropati

AMAN: Akut motor aksonal nöropati

Amp: Amplitüd

AMSAN: Akut motor duyuşal aksonal nöropati

ALS: Amiyotrofik lateral skleroz

Ark: Arkadaş

BBE: Bickerstaff beyinsapı ensefaliti

BKAP: Bileşik kas aksiyon potansiyeli

BOS: Beyin omurilik sıvısı

Caspr: Contactinassociated protein

CJ: Campylobacter Jejuni

CMV: Sitomegalovirüs

CP: Krikofaringiyal kas

CPG: Santral patern jeneratör

DA: Distal amplitüd

Demiy: demiyelinizasyon

DL: Disfaji limiti

DSAP: Duyusal sinir aksiyon potansiyeli

DYG: Dorsal yutma grubu

EBV: Epstein-Barr virüsü

EKG: Elektrokardiyografi

Eksp: Ekspiryum

EMG: Elektromiyografi

FSB: Faringoservikobrakiyal

FVC: Zorlu vital kapasite

GBS: Guillain–Barré sendromu

HIV: Human immunodeficiency virus

HLA: Human lökosit antijen

IVIg: İntravenöz immunglobulin

İnsp: İnspiryum

KİDP: Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati

Kv: Voltaj kapılı potasyum kanalları

MAC: Membran atak kompleksi

maks: Maksimum

MFS: Miller Fisher Sendromu

MG: Miyastenia Gravis

min: Minimum

ml: Mililitre

mm3: Milimetreküp

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

msn: Milisaniye

MÜP: Motor ünit aksiyon potansiyeli

n: Nervous

NA: Nükleus ambiguustan

NAS: Normalin alt sınırı

Nav: Voltaj kapılı sodyum kanalları

NINCDS: National Institute Neurologic and Communicative Disorders and Stroke

NTA: Negatif tepe alanı

NTS: Nükleus traktus solitarius

N S: Normalin  st sınırı

Ort: Ortalama

PET: Positron emission tomografi

PF: Plazmaferez

PP: Proksimal potansiyel

R: Response

SD: Standart deviasyon

SIADH: Uygunsuz antidiüretik hormon sendromu

SMA: Suplemler motor alan

SM-EMG: Submental elektromiyografi

SSR: Sympathetic skin responses

SWS: Sequential water swallowing

  S: Üst  zefagiyal sfinkter

VC: Vital kapasite

VLM: Ventrolateral medulla

VYG: Ventral yutma grubu

VZV: Varisella Zoster virüsü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Guillain-Barré sendromu (GBS) arefleksi ve albuminositolojik disosiyasyonun eşlik ettiği bir akut paralizi tablosudur (1). GBS, poliomyelitin eradikasyonu ile birlikte akut ve subakut jeneralize felce yol açan hastalıklar içinde ilk sırada yer almıştır (2). Çocukluk çağından ileri yaşa kadar her yaşta görülebilir (3). Klinik ve laboratuvar özellikleri ile birbirinden ayrılan farklı alt grupları vardır (4). GBS terimi, pratikte hastalığın en sık rastlanan klasik inflamatuvar demiyelinizan formu için kullanılır. Çünkü bu form Avrupa ve Kuzey Amerika’da GBS olgularının % 90’ından fazlasında görülür (1).

Kraniyal sinir tutulumu ve disfaji GBS kliniğinde görülen bulgulardır (5). Farklı serilerde % 45’ten % 75’e varan oranlarda kraniyal sinir tutulumu bildirilmiştir. En sık fasiyal sinir tutulumu görülür (4,6). Ekstraoküler kaslar ve alt kraniyal sinirler de sıklıkla etkilenir (4). Disfaji ve solunum bozukluğu yüksek mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. Uzun dönem ventilatör desteği ve alternatif beslenme yöntemleri açısından bu hastalar değerlendirilmelidir (5). Prognoz açısından önemli diğer bir bulgu ise otonomik tutulumdur (7). Otonomik bulgular ciddi ortostatik hipotansiyon, sıcak intoleransı, anhidroz, ağız ve göz kuruluğu, fiks pupiller, kalp hızı değişkenliğinin kaybı, mesane ve barsak aktivitelerinde bozukluktur (4). Otonomik fonksiyonlara yönelik “değişken kalp atım testi” , “sempatik deri yanıtı testi” ve “tilt-table testi” yapılabilir (8).

Lindgren ve Janson, 50 yaş üzeri hastalarda disfaji prevalansını % 16-22 olarak belirtmiştir. Ayrıca kafa travması, serebrovasküler olay ya da Parkinson hastalığı olanlar gibi spesifik populasyonlarda orofaringiyal disfajinin sıklığı % 20-40’dır (9). GBS olgularının da % 40’ında disfaji görülebilmektedir (10). Akut bulgularla gelen GBS olgularında yutma fonksiyonu değerlendirmesi önem taşımaktadır. Yutma bozukluğu GBS olgularında ön planda akla gelmeyen ancak prognozu komplikasyonları nedeni ile çok kötüleştirebilen bir durum olarak mutlaka dikkate alınmalıdır. GBS olgularında otonomik fonksiyonlar çeşitli yayınlarda ayrıntılı olarak incelenmiş olmasına karşın kraniyal sinir tutulumunun etkileri, disfaji varlığı ve yutma ile ilişkili otonomik fonksiyonlar ayrıntılı olarak incelenmemiştir.

Özellikle yutma bozukluğu olan GBS hastalarında otonomik disfonksiyon ve yutma tetikli bazı otonomik fonksiyonlardaki bozukluk prognoz açısından önem taşıyabilir. Ayrıca yutması normal olarak değerlendirilen GBS olgularında subklinik disfaji mevcut olabilir ve bu durum sessiz aspirasyonlara yol açıp, prognozu kötü yönde etkileyebilir.

Tüm bu bilgilerden yola çıkarak biz bu çalışmada akut-subakut GBS tablosu ile başvuran hastalarda temel olarak disfaji varlığını araştırmayı amaçladık. Ayrıca disfaji değerlendirmesi ile birlikte aynı grup hastada yutma tetikli kardiyak, solunum fonksiyonlarının araştırılması ve yutma tetikli otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi de ana hedeflerimiz arasında yer aldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

GBS, akut ve subakut kazanılmış immun aracılı nöropati grubu içerisinde yer almaktadır (4). Periferik sinirlerdeki immun kökenli yaygın hasar, motor ve duysal zaafa yol açarak polinöropati tablosuna neden olur (2). Birbirleriyle klinik yönleri ve laboratuvar özellikleri ile ayrılan farklı alt grupları vardır (4). Klasik akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropati (AİDP) formu dışında GBS'nin akut motor aksonal nöropati (AMAN), akut motor duysal aksonal nöropati (AMSAN) ve Miller Fisher Sendromu (MFS) iyi bilinen diğer formlarıdır (8).

2.2. İnsidans ve Epidemiyoji

Akut poliomiyelitin eradikasyonundan sonra GBS, günümüzde batı ülkelerinde akut paralitik hastalıkların başında gelmektedir. Yıllık ortalama insidansı 1.8/100.000'dir ve epidemiyolojik çalışmalar hastalığın sıklığının yıllar boyunca çok belirgin artışlar olmaksızın sabit kaldığını göstermiştir (2,4). Ancak 1976 ve 2009 yıllarındaki domuz gribi pandemileri sonrasında bu yıllarda GBS riskinde bir miktar artış olmuştur (11).

İnsidansı yaşla artmakla birlikte bazı çalışmalarda 15-24 yaşı arası ve 65-74 yaş arası pik yaptığı saptanmıştır (**bimodal dağılım**) (3,12). Erkeklerde daha sık görülmektedir (4,13).

GBS formlarının görülme sıklığı coğrafi farklılıklar gösterir. AİDP Kuzey Amerika ve Avrupa'da en fazla (% 90) görülen GBS formudur. Güneydoğu Asya ülkelerinde ise GBS olgularının % 40-60'ı aksonal (AMAN ve AMSAN) formdadır (14). AMSAN, AMAN varyantından daha nadir görülmektedir ve aksonal tutulum gösteren GBS'lerin % 10'nundan daha azdır (15). MFS varyantı, batı toplumlarında tüm GBS olguları içerisinde % 1-5 oranında görülmekle birlikte Japonya ve Tayvan gibi Asya ülkelerinde insidansı daha yüksektir (16).

GBS'nin klasik formu olan AİDP için mevsimle ilişkisi açısından herhangi bir kanıt bulunamamıştır (4). Fakat AMAN formunun bölgesel özellik göstererek yaz aylarında artış gösterdiği görülmüştür, bu durum Çin'de *Campylobacter Jejuni* (CJ) enfeksiyonun yaz aylarında pik yapmasına bağlanmıştır (17). MFS'nin Japonya'da yapılan bir çalışmada ilkbahar aylarında daha sık görüldüğü saptanmıştır (16). Türkiye'de ise GBS epidemiyolojisi ile ilgili sağlıklı veriler yoktur.

2.3. Etiyoloji

GBS'nin nedeni tam olarak bilinmemektedir. GBS'ye yatkınlığa yol açan herhangi bir gen, human lökosit antijen (HLA) alleli veya bir polimorfizm net olarak bildirilmemiştir (18). İmmun aracılı olduğuna dair kanıtlar vardır (3). Sıklıkla, öncesinde enfeksiyon hikayesinin olmasına rağmen, GBS'de sinir sisteminin doğrudan enfekte olduğunu gösteren bulgu yoktur. Vakaların % 50'sinde nörolojik semptomların başlamasından önceki 1-4 haftalık süreçte enfeksiyon hikayesi vardır, hafif üst solunum yolu enfeksiyonları bunların % 60'ını oluşturur. Gastrointestinal enfeksiyonlar ise ikinci sırada yer alır (19).

GBS ile bağlantılı olduğu ortaya çıkan viral enfeksiyonlar arasında Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), Varisella zoster virüsü (VZV), Human immunodeficiency virus (HIV), Hepatit A ve B sayılabilir (4). Bu ajanlardan sonra ortaya çıkan GBS'nin klinik tablosunda ayırtedici özellikler saptanmamıştır. Fakat bazı çalışmalarda spesifik patojene ait özellikler tanımlanmıştır. CMV enfeksiyonundan sonra ortaya çıkan klinik tabloda duysal defisit, kraniyal sinir tutulumu ve solunum yetmezliği bulunduğu gösterilmiştir. Bu tablo genç popülasyonda daha sık görülmüştür (20).

GBS olgularında BOS' ta pleositoz HIV enfeksiyonunu düşündürmektedir (21). HIV enfeksiyonu ve GBS birlikteliği ile ilgili geniş hasta gruplu bir çalışma Tanzanya'da yapılmıştır. Bu çalışmada Tanzanyalı GBS olguları Norveçli GBS olguları ile karşılaştırılmıştır. Tanzanyalı GBS

olgularında % 30.5 oranında HIV pozitifliği saptanmıştır. Bu grupta GBS kliniğinin şiddetli olduğu görülmüş ve mortalite oranı yüksek bulunmuştur (22). HIV ve GBS arasındaki ilişkiyi açıklamak için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. HIV enfeksiyonunun neden olduğu immun disfonksiyon sonucu miyelin kılıflarına yönelik otoimmün saldırı, teorilerden bir tanesidir. Diğer bir teori ise nörotoksinlerin yol açtığı sinir hasarıdır. Son yıllarda “laser yakalama mikrodiseksiyon” yöntemi ile yapılan çalışmalarda HIV’in sinirlere direkt invazyonun da GBS tablosuna yol açmış olabileceğini göstermiştir (23).

Bakteriyel enfeksiyonlar arasında GBS ile ilişkisi en iyi bilinen CJ’dir (2). GBS ve CJ birlikteliği ile ilgili ilk bildiri 1982’de Rhodes ve Tattersfield tarafından yapılmıştır (24,25). Sonraki yıllarda kuzey Çin’de özellikle çocuklarla ve genç erişkinlerde yaz aylarında epidemilerle seyreden “Paralitik Sendrom” tariflenmiştir (4). CJ ve GBS ilişkisi, immunopatogenez ve AMAN başlıkları altında detaylı olarak bahsedilecektir.

CMV ve EBV enfeksiyonları sonrasında görülen GBS olguları demiyelinizan özellikte iken CJ enfeksiyonu sonrası gelişen GBS olguları sıklıkla aksonal özellik göstermektedir (1).

Diğer yaygın görülen bakteriyel enfeksiyonlar Mikoplazma Pnömonia ve Hemofilus Influenza’dır (4). H. Influenza’ya bağlı solunum yolu enfeksiyonu sonrasında görülen GBS, CJ enfeksiyonu sonrası görülen GBS’ye aksonal tutulum ve anti-GM1 antikor pozitifliği açısından oldukça benzemektedir. Ayrıca bu olgularda kraniyal sinir tutulumu ve duyuşsal belirtiler daha az sıklıkta görülmektedir (26).

Aşı uygulaması GBS’yi tetikler mi sorusu son 10 yılda sık tartışılmıştır. Yakın dönem grip pandemileri sonrasında yapılan çalışmalarda aşılama ile ilişkili GBS gelişme riskinin, griple ilişkili GBS gelişme riskinden daha fazla olmadığı görülmüştür (27).

GBS’de öncül olan durumlardan bir tanesi de cerrahi girişimdir (4). Steiner ve arkadaş’ları genel cerrahi geçiren üç olguda ve doğum yapan bir olguda epidural

anestezi uygulamasından 1-2 hafta sonra GBS geliştiğini bildirmiştir (28). Wiertlewski ve ark.'ları ise epidural anestezi uygulanan GBS'li bir olguda doğum sonrası nörolojik bulguların ağırlaştığını bildirmiştir (29). Mevcut bu olgular; epidural anestezinin, otoimmün bir hastalık olan GBS'yi tetikledici ya da mevcut GBS'yi ağırlaştırdığına dair belirgin bir kanıt değildir. Bu olgularda anestetik ajana ya da epidural girişim nedeniyle sinir köklerinin hasarına bağlı olarak GBS gelişimine yol açacak kaskatı tetiklediği düşünülmektedir (28).

Hodgin lenfoma veya transplantasyon sonrası kullanılan ilaçlar nedeniyle, immun sistemi baskılanmış az sayıda hastada GBS geliştiği bildirilmiştir (4). Kemik iliği transplantasyonu sonrası 3 mekanizma ile GBS gelişebileceği düşünülmektedir. Birincisi transplantasyon sonrası dönemde enfeksiyonlara karşı immunolojik cevabın bozulması sonucunda GBS gelişebilmektedir. İkincisi graft-versus-host hastalığının belirtisi olarak GBS karşımıza çıkabilmektedir. Üçüncüsü ise ilaç toksisitesine bağlı olarak GBS görülebilmektedir (30).

GBS ile kanser birlikteliği oldukça nadirdir. En çok Hodgkin lenfoma ile ilişkilendirilmiştir (30). Literatürde mesane kanseri, hairy cell lösemi, küçük hücreli akciğer kanseri, non-Hodgin lenfoma ile GBS birlikteliği mevcuttur. Akciğer kanserinin ilk belirtisi olarak GBS'nin görüldüğü az sayıda vaka bildirimlerinde kanserin tedavisi ile birlikte GBS'nin spesifik tedavilerinin (Plazmaferez/intravenöz immunglobulin) uygulandığı gruptaki hastalarda iyileşmenin tama yakın olduğu görülmüştür (31).

GBS gelişiminde genetik faktörlerle ilişki halen net değildir. Magire ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada HLA-DQ beta and DR beta ile AİDP'li olgular arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Bu ilişki AMAN'lı olgularda gösterilmemiştir (32). Winer ve ark.'larının yaptığı çalışmada HLA-DR2 ve kas güçsüzlüğünün belirgin olduğu GBS'li hastalar arasında korelasyon bulunurken Godezky ve ark.'larının yaptığı çalışmada Meksikalı GBS hastalarında HLA-DR3 varlığına dikkat çekilmiştir (33). Ancak bu çalışmalar

olgu bazlı çalışmalardır, GBS ve genetik faktör ilişkisine dair geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo-1: GBS ile ilgili olabilecek öncül durumlar (Literatür 8’den alınmıştır).

1-Viral enfeksiyonlar ✓ Kocksakie virüsü ✓ CMV ✓ Echo virüs ✓ EBV ✓ Hepatit A ve B virüsleri ✓ HIV ✓ Influenza ✓ Kabakulak, kızamık, kızamıkçık ✓ Parainfluenza	2-Bakteriyel enfeksiyonlar ✓ Borrelia Burgdorferi ✓ CJ ✓ Legionella pneumonia ✓ Mycoplasma pneumonia ✓ Shigella ✓ Tifo
3-Sistemik hastalıklar ✓ Addison hastalığı ✓ Hodgkin lenfoma ✓ Lösemi	4-Diğer ✓ Paraproteinemi ✓ Gebelik ✓ Sarkoidoz ✓ Solid tümörler ✓ Sistemik Lupus Eritamatozus ✓ Tiroid hastalıkları ✓ Travma ✓ Aşı

2.4. Patoloji ve İmmünopatogeneze

GBS patogenezinde humoral ve hücreli immünite, kompleman aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinler ve diğer inflamatuvar mediatörler sorumlu tutulmaktadır (8). Aşağıda detaylı olarak bu mekanizmalardan bahsedilecektir.

2.4.1. Deneysel otoimmün nörit

Tavşan, fare ve ginedomuzu otolog periferik sinir dokusu ve Freund's adjuvant (non spesifik immun reaksiyon stimulatörü) ile immunize edilirler. Latans dönemin ardından endonöral inflamasyon ve demiyelinizasyonun eşlik ettiği progresif paralitik hastalık ortaya çıkar. Bu inflamatuvar cevap periferik sinir miyelin epitoplarına (P0, P2 veya PMP 22) karşı gelişen T hücreleri tarafından başlatılır, makrofaj invazyonu ve demiyelinizasyon ile devam eder (8,34). Ancak GBS'li hastaların çok azında miyelin proteinlerine karşı otoreaktif bir T hücre ve otoantikor cevabı gösterilebildiğinden bu periferik nöropati tablosunun, klinik ve patolojik yönlerinin benzerlik göstermesine rağmen, GBS'yi açıklamak için kullanılmasının çok uygun olmayacağı sonucuna varılmıştır (1).

2.4.2. Glikopeptidler ve deneysel periferik nöropatiler

Miyelin proteinleri dışında, miyelinin yapısında yer alan glikolipidlerle yapılan immunizasyonun deney hayvanlarında periferik nöropati benzeri tablo oluşturduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Örneğin bu glikolipidlerden biri olan galaktoserebrozidler deney hayvanlarına verilerek demiyelinizan karakterde bir nöropati oluşturulmuştur. Ancak GBS ve benzeri tabloları gösteren hastaların hiçbirinde galaktoserebrozide karşı otoantikor saptanmamıştır. Bunun tek istisnası M.Pnömonia enfeksiyonundan sonra gelişen GBS olmuştur (35).

Son yıllarda özellikle sinir sisteminde yaygın olarak bulunan bir diğer kompleks glikolipid olan ganglioizidler aşılama sonucu oluşan periferik nöropatiler bilimsel araştırma modellerinin odak noktası olmuştur. Ganglioizidler, seramid ve oligosakkaridlerden oluşan, lipid kısımları hücre membranında yer alan, şeker molekülleri ise hücre yüzeyinde açıkta kalan glikosfingolipidlerdir. Bu moleküller periferik sinir sisteminin önemli öğelerini oluştururlar. Bileşimlerindeki şeker, lipid ve sialik asit (N-asetil nöranimik asit) miktarı/tipi/pozisyonuna göre farklı şekilde isimlendirilirler. GM1, GD1a, GT1a ve GQ1b önemli ganglioizidlere örnektir ve kısaltmalarındaki M, D, T ve Q sırasıyla mono-, di, tri- veya quatro-sialosil gruplarına işaret eder (1).

GM1 ile yapılan deneylerin sonucunda oluşan polinöropatilerin histopatolojik olarak AMAN'a benzediği kesin olarak gösterilmiştir (36).

AİDP ile olası birlikteliği olabilecek antikorlar günümüzde henüz belirlenmemiş olmasına rağmen birçok gangliozide yönelik antikor AMAN, MFS ve diğer varyantlarla ilişkilendirilmiştir (2,37) (Tablo-2).

Farklı gangliozidlerin sinir sisteminde farklı yerlerde yoğunlaştığı bilinmektedir. Buna dayanarak GBS alt tiplerinde gözlenen lezyonların yerleşimleri ile oluşan antikorlar arasında bağlantı kurulmaya çalışılmıştır. Genelde ön köklerde GM1, oküler sinirde GQ1b ve alt kraniyal sinir köklerinde GT1a gangliozidlerinin fazla olduğu ortaya konmuş, antikor tipi ile klinik tablolar arasında bağlantı oluşturulmaya dikkat edilmiştir (38).

Tablo-2: Anti-gangliozid antikor ve GBS formları ilişkisi (Literatür 2'den alınmıştır).

Hedef antijen	Sınıf	Antijenin bulunduğu yer	GBS alt tipleri
GQ1b	Ig G	3. , 4. ve 6. kraniyal sinirlerin paranodal miyelini, bazı arka kök ganglion nöronları	MFS Oftalmoplejik GBS BBE
GD1 Monospesifik	Ig G	Paranodal miyelin, arka kök ganglionu büyük nöronları	AİDP Ataksik GBS
Ga1NAc-GD1a	Ig G	Periaksonal membran	AMAN Saf motor GBS
LM1	Ig G	Miyelin	AİDP
GM1	Ig G	Belirlenmemiş	AMAN Saf motor GBS
GD1a	Ig G	Belirlenmemiş	AMAN

2.4.3. Bakteriler, moleküler benzerlik ve bakteri antijenleri ile çapraz reaksiyon

Yakın tarihli çalışmalarda bazı enfeksiyonların sonucunda oluşan antikorların nöral antijenler ile çapraz reaksiyona girip periferik nöropatiye yol açtığı ortaya konmuştur. Özellikle CJ enfeksiyonunun ardından, bakteri duvarında yer alan lipopoligosakkarid epitopları ile ganglioizidler arasındaki moleküler benzerliğin ve buna bağlı gelişen çapraz reaksiyonun GBS'ye yol açtığı gösterilmiştir (4).

CJ enfeksiyonundan sonra GBS'nin tüm varyantları gözlenebilse de, aksonal dejenerasyonun daha ön planda olduğu ve çoğu olgunun AMAN ve MFS benzerleri olduğu anlaşılmıştır (39,40). AMAN'a yol açan bakteri suşlarının sıradan enterite neden olanlara göre farklı bir özellik barındırdığı gözlenmiştir. Bu bakterilerin kendi duvarında sialik asit yapıtaşlarını sentezleyecek enzimleri kodlayan genlere sahip oldukları ve bu yapıtaşlarının GM1 veya GD1a isimli ganglioizidlere benzediği gösterilmiştir (41). MFS'li hastalarda ise bakteri epitopları en çok GQ1b ile benzerlik gösterdiği anlaşılmış ancak GT1a ve GD3 adlı ganglioizidlerle de çapraz reaksiyonların söz konusu olabileceği gözlenmiştir (37,42).

M.pnömonia enfeksiyonunda sonra oluşan AMAN olguları nadir de olsa literatürde bildirilmiştir. Miyelin yapısında yer alan galaktoserebrozidler ile bakteri duvarındaki epitoplar arasındaki çapraz reaksiyonun, bu tablonun oluşmasında rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Ancak yakın tarihli bir çalışmada M. Pnömonia enfeksiyonundan sonra bir hastada AMAN saptanmış ve GM1 adlı ganglioizide karşı da antikor bulunmuştur (35,43).

Klasik GBS formu olan AİDP ve diğer GBS varyantlarının immunopatogenezi ve patolojisi aşağıda ayrıca anlatılmıştır;

a) AİDP: Bu tabloda periferik sinir sistemi multifokal olarak mononükleer hücreler tarafından infiltre edilmiştir. Klinik tablo bu infiltratif sürecin boyutuna bağlı olarak değişkenlik gösterir (43). İnfiltrasyonun baş aktörleri makrofajlardır ve bu hücreler aracılığı ile miyelin kılıfı segmenter olarak hasar görür. AİDP'de demiyelinizasyon tüm sinir boyunca gözlenir fakat özellikle kan-sinir bariyerinin daha zayıf olduğu proksimal sinir kökleri ve kas içi seyreden sinir bölümlerinde hasar daha fazladır (44).

AİDP’de infiltrasyon sürecinin mekanizması açıklamak üzere iki ana hipotez öne sürülmüştür. Birinci hipotez hücrel immünite esasına dayanır ve T lenfositleri tarafından aktive edilmiş makrofajların Schwann hücrelerinin yüzeyinde bulunan antijenlere saldırdığı düşünülür. Bakteri veya benzer organizmaların neden olduğu regulasyon bozukluğunun T hücrelerinin kan-sinir bariyerini geçmesini kolaylaştırdığı, endönöriyumda bir hedef antijen ile reaksiyona girdiği düşünülmekte, bunun sonucunda ise hem sitokinler salgılanmakta hem de makrofajlar aktive olmaktadır. Makrofajlar bu süreçte miyeline zarar veren başlıca hücrelerdir ve nitrik oksit ile serbest radikaller üreterek Schwann hücrelerinin zedelenmesine ve demiyelinizasyona neden olurlar (4,34,45). İkinci teoride ise humoral mekanizmalar ön plandadır; T hücreleri tarafından salgılanan sitokinlerle aktive olmuş B lenfositleri tarafından oluşturulan antikorlar, Schwann hücre yüzeyine bağlanırlar. Kompleman fiksasyonu ile hücre zedelenir. Hücre monositler tarafından işgal edilirken önce miyelin yıkıma uğrar (1) (Şekil-1a).

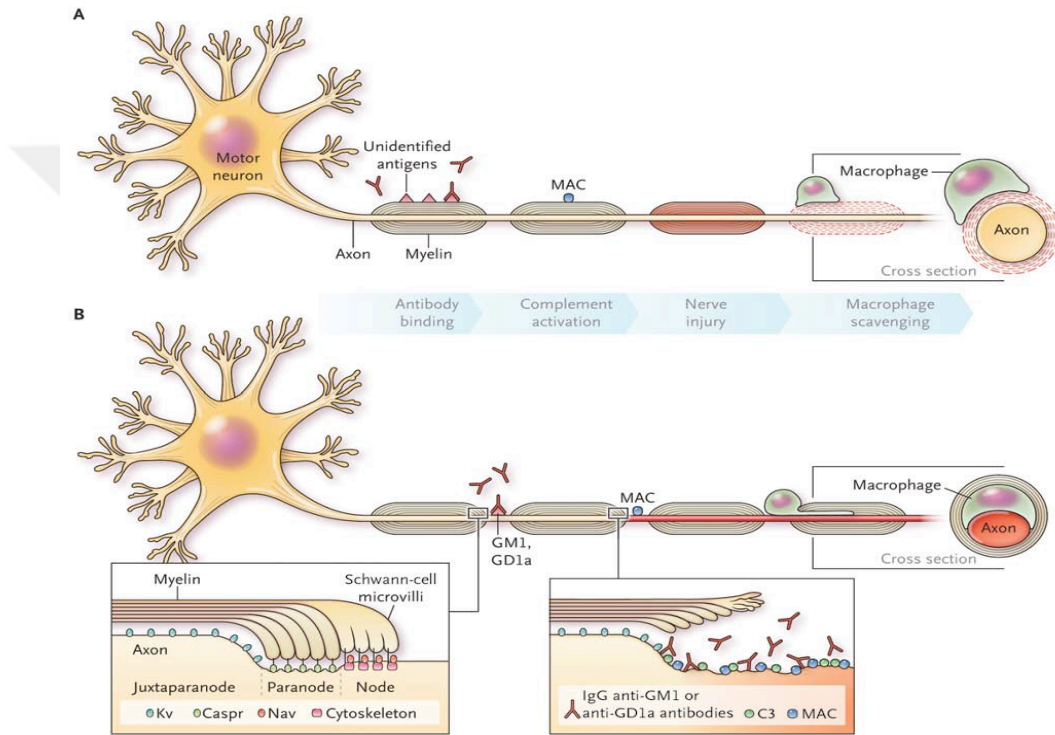
Ağır tablolarda; miyelin kılıfının yanı sıra aksonlarında, büyük olasılıkla immün aracılı inflamatuvar sürecin sonucunda oluşan toksik enzimler ve toksik serbest radikaller tarafından, etkilendiği gözlenmiştir. Bu ikincil zedelenmeye **bystander injury** ismi verilmiştir (4,43).

b) AMAN ve AMSAN: Klinik tablo AİDP’den farklıdır. Burada hedef doğrudan aksolemmadır. AMAN’da bakterilerin etkisiyle B hücreleri antikor üretir, bunlar aksolemmada bulunan nöral ganglioizid antijenleri ile etkileşirler ve kompleman fiksasyon yoluyla makrofajları aktifleştirip doğrudan Ranvier düğümlerini işgal ederler (46) (Şekil 1b). AMSAN’ın patolojisi de AMAN’da gözlenenlere benzerdir, tek fark hem motor hem duysal sinirlerin tutulmuş olmasıdır (47). Öte yandan yakın tarihli çalışmalarda AMAN seyrinde de duysal liflerinde ılımlı düzeyde tutulabileceği gösterilmiştir (48).

AMAN’da klinik olarak hastalar çoğu zaman AİDP’den daha hızlı kötüleşir fakat iyileşme hızlı olmaktadır. Bu durum iletim bloğunun oluştuğu ancak aksonun doğrudan ciddi anlamda hasar görmediği durumlarda gözlenir. Ancak akson devamlılığı tamamen de bozulabilir, bu durumda klinik tablo oldukça ciddidir ve ağır

seyreder. Aksonun tamamı yıkımı söz konusu olduğunda, distallerden başlayarak Wallerian dejenerasyon meydana gelir. Klinik olarak hastalar aksonal rejenerasyonun boyutuna bağlı olarak iyileşme gösterirler (49).

Temel immün mekanizmayı tetikleyenin CJ duvarında yer alan bakteri epitoplarının özellikle GM1, GM1b ve GD1a adlı gangliozidler ile moleküler benzerlik nedeniyle girdiği çapraz reaksiyon olduğu düşünülür (2).



Şekil-1: GBS'nin immunopatogenezi (Literatür l'den alınmıştır). **1a:** AİDP immunopatogenezi göstermektedir. Antikorlar myelin antijenlerine bağlanır ve kompleman aktivasyonu olur. Membran atak kompleksi (MAC), Schwann hücrelerinin yüzeyine bağlanır ve veziküler dejenerasyonu başlatır. Makrofajlar myelin hücrelerine saldırır ve sonrasında myelin artıklarını ortadan kaldırır. **1b:** AMAN immunopatogenezi göstermektedir. Myelinli aksonlar 4 fonksiyonel bölgeye ayrılır: Ranvier nodu, paranodal, jukstaparanodal ve internodal alanlar. GM1 ve GD1a gangliozidleri, voltaj kapılı sodyum kanallarının (Nav) lokalize olduğu ranvier nodlarından eksprese edilir. Paranodal ve jukstaparanodal alanlardan sırasıyla "Contactinassociated protein" (Caspr) and voltaj kapılı potasyum (Kv) kanalları prezente olur. IgG anti-GM1 or anti-GD1a otoantikorları nodal aksolemmaya bağlanır, MAC oluşur. Nav kümelerinin kaybolmasına ve paranodal myelinin ayrılması sonucunda sinir iletim bozukluğu ve güçsüzlük görülür. Sonraki aşamada aksonal dejenerasyon oluşur.

Makrofajların, nodal alandan periaksonal mesafeye doğru istilası ve akson hasarı meydana gelir.

c) MFS: Başlıca duyuşal sinirlerde bozulma gözleendiği ve demiyelinizan bir polinöropati olduğu düşünölse de, daha çok aksonal varyant olduğunu öne süren araştırmacılar da vardır (43,50).

MFS'nin altında yatan immun mekanizmanın da, bakteri epitoplari ile nöral dokuda yer alan antijenlerin arasındaki çapraz reaksiyona bağlı olduğu düşünölür. CJ bu tablodan sorumlu tutulan en önemli mikroorganizmadır ve MFS'ye neden olan suşların GQ1b, GT1a ve GD3 adlı ganglioziğlere benzer epitoplar barındırdıkları saptanmıştır (42). MFS ile anti GQ1b antikoru arasındaki bağlantı ortaya çıkarıldığından beri immün mekanizma biraz daha netlik kazanmıştır (51).

2.5. Klinik Özellikler

Klinik olarak GBS'nin gelişimi üç döneme ayrılabilir:

1. Semptom ve bulguların başlangıcı, ilerlemesi ve en son noktaya ulaşması
2. Plato dönemi
3. İyileşme dönemi

Başlangıç dönemi genellikle hızlı ve devamlıdır. Hastaların % 50-75'inde maksimum güçsüzlük 2 hafta içinde, % 90-98'inde 4 hafta içinde gelişir. Hastaların çok az bir bölümünde ilerleme 4 haftadan uzun sürebilir. Plato döneminin süresi genellikle birkaç günden 4 haftaya kadar sürebilir. Ağır aksonal dejenerasyon gelişen hastalarda uzamış plato dönemi görülür ve bu hastalar daha ciddi kalıcı güçsüzlüğe sahip olma eğilimindedir. Hastaların yarısında 6 ay içinde ve % 80'inden fazlasında 24 ay içinde iyileşme görölmüştür (52,53).

Başlangıçta eller ve ayaklarda pareteziler olur, buna kısa süre içinde kuvvetsizlik eklenir. Kuvvetsizlik simetrik olarak bacaklardan başlayıp kollara, daha sonra yüze, orofaringiyal kaslara ve ağır olgularda solunum kaslarına doğru “assendan” seyir gösteririr (4). Olguların 1/3'ünde kuvvetsizlik bacak ve kollarda

aynı anda, % 12'sinde önce kollarda başlar (10). Bacak tutulumu olmaksızın yüz, orofarinks, boyun ve kollardaki güçsüzlük nadir olarak görülür (54).

Hastalığın progresyonu 1-4 hafta içinde sonlanır (4). Bazı GBS'li olgularda kuvvetsizlik artışı durduktan veya tedavi ile düzelme sağlandıktan sonra yeni bir kötüleşme olabilir. Fakat bu ilk 8 haftada olan bir kötüleşmedir. Kuvvetsizliğin 8 haftadan daha fazla süre artış gösterdiği durumlarda kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP) akla gelmelidir (55).

Hiporefleksi veya arefleksi GBS'nin değişmez öğeleri olmakla birlikte, hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkmayabilir (4).

Duyusal yakınmalar genel olarak daha geri plandadır. Olguların %85'inde hastaneye başvuru anında özellikle boyun, sırt ve bel bölgesinde ağrı gözlenir. Ekstremitelerde karıncalanma ve yanma şeklinde tanımlanan disestezi ağrı hastaların yarısında olmasına mevcut olmasına karşın, eklem sertliği ile ilişkili miyaljik ekstremitte ağrısına nadir rastlanır (4). Muayenede nadiren duyu kusuru saptanır (10). Genellikle distallerde vibrasyon hissinde bozulma ile sınırlıdır (4).

Olguların % 70'inde iki yanlı fasiyal sinir tutulumu, % 40'ında disfaji, % 15'inde oftalmoparezi ve pitoz olur (10). Motor ve duyu tutulumu olmadan multipl kraniyal sinir tutulumu ise seyreden GBS olguları literatürde nadir olarak bildirilmiştir. Bu tablo "polyneuritis cranialis" olarak adlandırılmış olup tüm GBS varyantları arasında % 3-5 oranında gözlenmiştir. Kas güçsüzlüğünün eşlik etmediği multipl kraniyal sinir paralizisi varlığında ayırıcı tanılar içerisinde GBS'nin diğer formları olan MFS, faringoservikobrakial (FSB) varyant, Bickerstaff ensefaliti ve akut oftalmopleji yer almalıdır (54).

GBS olgularında görülen papil ödemin, kronik olarak yüksek kalan intrakraniyal basınç nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (4).

Otonomik bulgular hastaların % 30'unda kuvvetsizlik yerleştikten sonra görülür. Sıklıkla sinüs taşikardisi, bradikardi, kardiyak aritmiler, hipertansiyon veya hipotansiyon atakları, ortostatik hipotansiyon ve terleme bozuklukları gelişebilir

(18). GBS'li olgularda karotid sinus ve aortik ark baroreseptörlerinden afferent uyarı alan glossofaringiyal sinir ve bu reseptörlere efferent lifler gönderen vagal sinirin tutulmasına bağlı olarak kardiyak otonomik bulgular görülebilmektedir. Fluktuan veya yüksek arteriyel kan basıncı glossofaringiyal sinirin tutulumuna bağlı olarak görülebilir. Glossofaringiyal sinirin afferent liflerinin arteriyel baroreseptörler olması nedeniyle bu sinirin tutulması sonucu fluktuan arteriyel kan basıncı, hipertansiyon ve taşikardi geliştiği düşünülmektedir. Ortostatik hipotansiyon ise sempatik sinirlerin tutulumuna bağlı olarak görülmektedir (57). Otonomik disfonksiyon minor formlarda daha sık görülmekte, nadir olarak bir haftadan daha uzun sürmektedir (58). Otonomik disfonksiyon sonucunda elektrokardiyografide (EKG) T dalgasında anormalilik, ST segmentinde çökme, QRS genişlemesi, QT uzaması ve değişik derecelerde kalp blokları ortaya çıkabilir (4).

Hiponatremi, genellikle uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımı ile ilişkilidir. “Uygunsuz ADH sendromu” (SIADH) GBS'li olgularda %7 oranında saptanmıştır (59). Motor güçsüzlüğün maksimuma ulaştığı zamanlarda, bu sendromun görülme sıklığı artmaktadır (60). GBS'de uygunsuz ADH salınımını patogenezi belli değildir. Osmoregülatör reseptör afferentlerinin nöropatisine bağlı olarak osmoregülatör sistemin ayar noktasının daha düşük bir seviyeye çekilmesine bağlı geliştiği ileri sürülmektedir (61). Bulber güçsüzlük ve mekanik ventilatör ihtiyacı, SIADH görüldüğü GBS olgularında daha yüksek bulunmuştur (62). GBS seyrinde nadiren geçici diyabetes insipitus da görülebilir (58).

Solunum sıkıntısı hastaların % 25'inde görülmektedir. Genellikle pnömoni, sepsis ve pulmoner emboli sonrasında görülür. Solunum yetersizliği gelişen hastaların % 60'ı entübe edilmektedir.

Klinik olarak solunum sıkıntısı olmayan hastalarda mekanik ventilatör gereksinimi için bir major veya iki minör kriter gereklidir (1).

- Major kriterler

1. Hiperkarbi (arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı > 48 mm Hg)
2. Hipoksi (arteriyel parsiyel oksijen basıncı < 56 mm Hg)

3. Vital kapasitenin 15 ml/kg'ın altında olmasıdır.

- Minör kriterler

1. Yetersiz öksürme
2. Yutma güçlüğü
3. Atelektazi

Nadiren GBS'de canlı rüyalar, illüzyonlar, halüsinasyonlar, paranoid delüzyonlar gibi mental değişiklikler görülebilir (63). Bu bulgular, otonomik disfonksiyon varlığında ve ağır GBS kliniğinde daha sık görülmektedir (63).

2.6. GBS Alt Tipleri

Birbirlerinden bazen klinik yönleriyle, bazen de daha çok laboratuvar özellikleri ile ayrılan farklı alt grupları vardır. GBS terimi, pratikte hastalığın bu en sık rastlanan klasik akut inflamatuvar demiyelinizan formu için kullanılır (1). AİDP dışında kalan GBS varyantları tabloda sınıflandırılmıştır (8) (Tablo-3).

Tablo-3: GBS varyantları (Literatür 8'den alınmıştır).

-
- AMAN
 - AMSAN
 - MFS
 - Saf motor GBS
 - Pure duyusal GBS
 - Pure disotonomi
 - FSB
 - Paraparetik varyant
 - Ataksi ve oftalmopleji
 - Ataksik varyant
 - Akral parestezi ve abducens paralizisi
 - Akral ve peroneal parestezi
 - Fasiyal dipleji ve parestezi
-

2.6.1. Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülonöropati

GBS terimi, pratikte hastalığın bu en sık rastlanan klasik akut inflamatuvar demiyelinizan formu için kullanılır. Çünkü bu form Avrupa ve Kuzey Amerika’da GBS olgularının % 90’ından fazlasında görülür. Çin, Japonya, Meksika gibi ülkelerde ise bu oran % 22-46 arasında değişmektedir (1).

AİDP’de nöropati, demiyelinizan özelliktedir. Bu formda immün atak özellikle kökler düzeyinde Schwann hücresine karşıdır. Aşırı inflamasyon ve miyelin harabiyeti o bölgedeki aksonun harabiyetine de neden olabilir. Ancak miyelin harabiyetiyle akson hasarının ayrımını yapmak klinik açıdan önemlidir. Çünkü sadece demiyelinizasyonla giden hafif olgular remiyelinizasyonla birlikte haftalar içinde düzelebilir. Buna karşılık akson harabiyeti olanlar ise daha uzun sürede düzelmekte hatta zaaf kalıcı olabilmektedir (2).

2.6.2. Akut Motor Aksonal Nöropati

1986’da Feasby ve ark.’ları motor tutulumun ön planda olduğu 5 GBS olgusu tanımladılar. Olgulardan birinde otopside ön köklerde ve peroneal sinirde demiyelinizasyonun eşlik etmediği aksonal dejenerasyon saptandı. Bu olgu “akut aksonal tutulumlu GBS varyantı” olarak tanımlandı (64).

1981’de Baoxun ve ark.’ları Kuzey Çin’de yaz aylarında görülen ve epidemiler oluşturan bir GBS formu tanımladılar (65). McKhann ve ark.’ları özellikle çocukların etkilendiği bu forma “Çin paralitik sendromu” adını verdiler. Elektrodiagnostik çalışmalarda 37 hastadan 22’sinde distal motor sinirlerde aksonal tutulum saptandı (66). McKhann ve ark.’ları “Çin paralitik sendromu” tanımlamasını sonraki yıllarda “akut motor aksonal nöropati” olarak değiştirdi (67).

AMAN kliniği başlıca motor belirti ve bulgularla seyreder, duyuşal bulgular hafiftir. Klinik tablo 5-9 gün içerisinde yerleşir (64). Disfaji, dizartri, fasiyal dipleji

ve solunum yetmezliği görülebilir ancak ekstraoküler kas tutulumu nadirdir (67). Derin tendon refleksi, güçsüzlüğün şiddeti ile korele olarak azalmıştır. Ancak reflekslerin normal olduğu ya da hiperrefleksinin görüldüğü durumlar da bildirilmiştir (68). AMAN olgularında AİDP'li olgulara göre otonomik tutulum daha az görülmektedir. Literatürde idrar retansiyonu, gastrointestinal motilite bozuklukları ve erektil disfonksiyonun görüldüğü olgular bildirilmiştir (69).

AMAN'lı olgularda eşlik eden santral sinir sistemi tutulumu seyrek. Nadir olarak beyaz madde değişiklikleri ve spinal kord tutulumu görülebilir (70,71).

Klinik ve deneysel veriler AMAN'nın antikor aracılı otoimmün bir nöropati olduğunu göstermektedir. CJ'nin lipopolisakkarit yapısı ile gangliosid arasındaki çapraz reaktivite sonucu antigangliosid antikorlarının serumda gösterilmesi antikor aracılı otoimmüniteyi desteklemektedir. Gangliozidlere bağlanan antikorların bir yandan muhtemelen iyon kanalı disfonksiyonuna yol açan olayları başlattığı, diğer yandan kompleman aktivasyonunu izleyerek Ranvier nodlarına makrofajların çekilmesi, periaksonal mesafenin açılması, buraya makrofajların migrasyonu ve sonuçta akson dejenerasyonu ile giden bir sürece yol açtığı düşünülmektedir (2).

AMAN, elektrofizyolojik testlerde birleşik kas potansiyeli amplitüdlerinde (BKAP) düşüş ve normal distal latansları gösterir. Elektrofizyolojik olarak aksonal dejenerasyonun gösterilmesi GBS olgularında kötü prognoz faktörü olarak gösterilmesine karşın AMAN'lı olguların bir kısmında, iyi seyirli AİDP olgularında görülenden farklı hızlı bir klinik düzelme görülmektedir. Aksonal dejenerasyonu izleyen rejenerasyon için gereken uzun zaman göz önüne alındığında bu durum şaşırtıcı görünmektedir. Bu olgularda aksonal membrana bağlanan antikorların iyon akımlarını etkileyerek iletim bloklarına yol açtığı ya da aksonal hasarın başlıca intramüsküler terminal sinir liflerinde olduğu düşünülmektedir. Hızlı iyileşmenin iletim bloklarının düzelmesi ya da en distal lezyon yerlerinden rejenerasyonla sağlandığı düşünülmektedir (72).

2.6.3. Akut Motor Duyusal Aksonal Nöropati

Feasby ve ark.'ları kötü prognoza sahip fulminan bir GBS tipine dikkat çekmişlerdir. Bu GBS tipine sahip hastalarda 7 günden daha kısa sürede maksimum defisite ulaşacak şekilde hızlı bir ilerleme olmuştur. Olguların tümü kas erimesiyle seyreden ağır kuadriparezi geliştirmiş ve solunum desteğine ihtiyaç duymuşlardır (64).

Griffin ve ark.'ları 1996'da elektrofizyolojik olarak aksonal tutulumun motor ve sensoriyal sinirlerde de olabileceğini saptamışlardır. Patolojik değişikliklerin AMSAN ve AMAN'da benzer olması nedeniyle bu iki formun aynı spektrum içerisinde olabileceğini belirtmişlerdir (47).

AMSAN'da görülen klinik tablo oldukça ağırdır. Hastaların erken dönemde kuadripleji ve kraniyal sinir tutulumuyla birlikte sıklıkla solunum yetmezliği tablosunda yoğun bakım ünitesinde izlenmeleri gerekebilir (2). Patolojik ve immunolojik bulgular AMAN ve AMSAN olgularında oldukça benzer olmasına rağmen AMSAN'da duysal tutulum bulunmaktadır. Ayrıca AMSAN'da prognoz daha kötüdür, düzelme aylar içinde olsa bile ağır sekel bırakabilir (2,15).

2.6.4. Miller Fisher Sendromu

Klasik triadını ataksi, arefleksi, oftalmoplejinin oluşturduğu MFS, ilk kez 1932'de Collier tarafından GBS'nin bir varyantı olarak tanımlanmıştır (73). 1956 yılında Kanadalı bir bilim adamı olan Charles Miller Fisher tarafından bu triada sahip olmaları nedeniyle üç olgu yayınlanmış ve bu durumun iyi prognozlu bir GBS varyantı olduğu vurgulanmıştır (74).

1992'de Chiba ve ark.'ları MFS olgularındada GQ1b'ye karşı gelişmiş Ig G antikorları saptamışlardır (51). Aynı antikorun Bickerstaff beyinsapı ensefalitinde de (BBE) saptanması nedeniyle BBE ile MFS arasında bir ilişki olduğu, benzer otoimmun süreçlerin periferik ve merkez sinir sistemi yapılarını etkileyerek bu iki tabloyu ve bazen her ikisinin özelliklerini birarada barındıran olguları ortaya çıkarabildiği ileri sürülmüştür (75,76). İzole oftalmoparezi gibi daha ılımlı tablolar ile seyreden ve ekstremitelerde güçsüzlüğü gibi ek bulguları olan hastaların serumlarında

da anti-GQ1b antikoru saptandıktan sonra bu sendroma “anti-GQ1b sendromu” adı verilmiştir (77).

MFS, GBS olgularının içerisinde batı ülkelerinde % 1 ve % 5 arasında değişen oranlarda görülmekle birlikte Asya ülkelerinde bu oran artmaktadır. Japonya’da yapılan bir çalışma bu oran % 25 bulunmuştur. Bu farklılık konağa ve çevresel faktörlere bağlanmıştır (16).

MFS ile epidemiyolojik olarak en anlamlı ilişki CJ ve H.influenza mikroorganizmaları arasında bulunmuştur. Ito ve ark.’larının yaptığı 581 olguyu kapsayan bir çalışmada MFS’li hastaların % 21’inde C. jejuni serolojisi pozitif iken, % 8’inde H influenza, % 4’ünde CMV, % 3’ünde M.pneumonia pozitif bulunmuştur (75).

Antigangliozid antikorerler içerisinde MFS ile en anlamlı ilişkiyi gösteren IgG anti-GQ1b antikordur. Bu antikoren MFS’de diagnostik markerı olması amaçlanmaktadır (51). Laboratuvar yöntemlerindeki farklılık nedeniyle, serolojik testlerde antikor düzeyi sonuçlarında farklılık olmasına rağmen çalışmalarda anti-GQ1b antikoru MFS’de oldukça yüksek oranda bulunmektedir. MFS’de anti-GQ1b antikoru pozitifliği Ito ve ark.’larının çalışmasında % 83, Chiba ve ark.’larının çalışmasında % 96’dır (51,75,78). İmmunohistokimyasal çalışmalarda okülomotor, troklear ve abduşens sinirlerinde GQ1b yüksek saptanmıştır. GQ1b’ye karşı gelişen antikorerler sonuçta oftalmopareziye neden olmaktadır (78). Ayrıca MFS’li hastaların dorsal kök ganglionlarında ve kas içciklerinde de anti-GQ1b antikoru yüksek bulunmuştur. Bu etkilenme sonucunda ataksinin geliştiği düşünülmektedir (79,80) (Şekil-2) Anti-GQ1b antikoru klinik bulgular ortaya çıktığında en yüksek seviyededir, klinik iyileşme ile paralel olarak 3-4. haftalarda negatif olur (51,78).

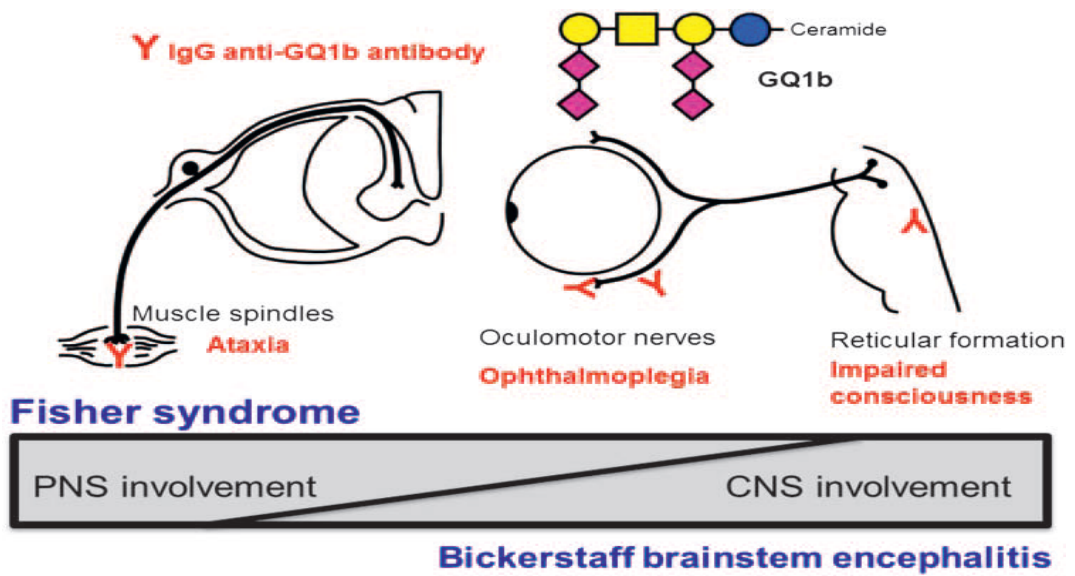
MFS’de hastalar genellikle yürüyüş ve ekstremitate ataksisinin takip ettiğı diplopi ile başvururlar (4). MFS’li geniş hasta sayılı bir çalışmada eksternal oftalmopleji başlangıç semptomu olarak hiçbir hastada bildirilmemiş, hastalık seyri

sırasında tüm hastalarda görülmüştür (75). Oküler bulgular dilate pupili içeren internal oftalmoplejiden, pitozun eşlik edebildiği eksternal oftalmopleji aralığında değişir (4). Klasik triad semptomları dışında disestezi, fasiyal veya bulber palsy, optik nörit, idrar retansiyonu, subklinik otonomik disfonksiyon gibi bulgular da bildirilmiştir (16,75). Motor kuvvetsizlik karakteristik olarak korunmuştur ancak bazı hastaların kuadriplejiye ilerlediğini göz önünde bulundurularak klasik GBS ile çakışabildiği düşünülmektedir (4). Atipik MFS olgularında Babinski pozitifliği görülebilmektedir (75). Klasik triad dışında parsiyel bulguların varlığında (akut oftalmopleji, akut pitoz, akut ataksik nöropati) MFS'nin "inkomplet form"larından bahsedilebilir (81).

MFS tanısı ataksi, arefleksi ve oftalmoplejiden oluşan klasik triada dayanmaktadır. Beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış protein ve yüksek anti-GQ1b düzeyleri de bu tanıyı desteklemektedir (51).

MFS ayırıcı tanısı içerisinde oküler Miyastenia Gravis (MG), beyin sapı infarktları, Wernicke ensefalopatisi, botulizm, pituitar apopleksi, antikonvülzan ilaç intoksikasyonları yer almaktadır (82).

MFS genellikle kendini sınırlayan ve nörolojik defisitlerin hafta-aylar içerisinde düzeldiği bir tablodur (81,83).



Şekil-2: MFS ve BBE’de anti-GQ1b antikorunun yoğun olarak bulunduğu bölgeler ve buna bağlı ortaya çıkan bulgular (Literatür 77’den alınmıştır).

2.6.5. Bickerstaff Beyinsapı Ensefaliti

BBE, “anti-GQ1b antikor sendromu” içerisinde yer almaktadır. Anti-GQ1b antikorlarının varlığı BBE ile MFS’nin benzer otoimmün mekanizmalarla oluştuğunu desteklemektedir (76). Ito ve ark.’larının yaptıkları çalışmada Bickerstaff beyinsapı ensefaliti ve MFS’nin benzerliklerine dikkat çekilmiştir. Bu çalışmada her iki hastalıkta da periferik sinirlerde elektrofizyolojik bozukluk (çoğunlukla soleus H refleksinin yokluğu) ve “vücut sallama analizinde” afferent proprioseptif sistem tutulumu saptanmıştır. Ayrıca kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve elektroensefalografide (EEG) her iki hastalıkta da santral tutulum saptanmıştır. Yine aynı çalışmada anti-GQ1b antikoru MFS’de % 83 ve BBE’de % 68 pozitif bulunmuştur (75).

BBE sık rastlanan bir tablo olmadığından, en geniş hasta popülasyonlu çalışma Odaka ve ark.’ları tarafından sunulan 62 hastalık seridir. Bu seride klinik tabloya öncülük eden bir enfeksiyon öyküsü % 92, serum anti GQ1b antikor pozitifliği % 66 ve anormal kraniyal MRG oranı % 30 olarak bildirilmiştir (84). BBE’de MRG’de serebellum, beyin sapı ve talamusta T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens alanlar saptanabilmektedir (75,84). BBE genellikle iyi prognozlu bir hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğunda tam olarak iyileşme 6 ay içerisinde olmaktadır (84).

2.6.7. Faringoservikobrakiyal Varyantı

GBS’nin nadir bir formu FSB varyantı ilk olarak 1986 yılında Ropper ve ark.’ları tarafından tanımlanmıştır. Hastalık alt ekstremitelerde güç kaybına sebep olmadan; orofarinks, boyun ve üst ekstremitelerde kaslarında güçsüzlük ile sınırlı kaldığı için “faringoservikobrakiyal varyant” adı verilmiştir. Bu olguda alt ekstremiteler

tutululumunun olmaması FSB varyant için diagnostik olduğu düşünülmüştür. Sonraki yıllarda bazı hastalarda ılımlı alt ekstremitte güçsüzlüğü tanımlanmıştır (54).

FSB varyantta elektrofizyolojik çalışmalarda motor aksonal tutulum saptandığı gibi demiyelinizan tutulumun olduğu olgular da görülmüştür (85). Literatürde FSB ile en yakın ilişki anti GT1a antikoru ile saptanmıştır (86).

FBS varyant kliniği ile prezente olan GBS olguları sıklıkla klinikte beyin sapı infarktı, botulizm ve MG ile karıştırılmaktadır (86).

2.6.8. Paraparezik Varyant

Paraparezik varyant, GBS'nin bölgesel varyantıdır (8). Bacaklarda kuvvetsizlik ve arefleksi ile seyrederek (87). Oküler, fasiyal, orofaringeal ve üst ekstremitte kasları korunmuştur, sfinkter kusuru görülmez. Alt ekstremitelerde radiküler ağrı görülebilir. Elektrofizyolojik çalışmalarda demiyelinizan özellik saptanır. MRG'de lumbosakral köklerde kontrast tutulumu saptanabilir (8).

2.6.9. Polinöritis Kranialis

Kraniyal sinir tutulumu GBS'de yaygındır ancak ekstremitelerde sensoriyomotor defisit eşlik etmediği multipl kraniyal sinir nöropatisi nadirdir. Polinöritis kranialis varyantı % 3-5 arasında görülmektedir (56).

Polinöritis kranialis varyantında sıklıkla alt kraniyal sinirlerin simetrik tutulumu görülür (89). En sık fasiyal, glossofaringiyal, vagal sinirler etkilenmektedir ve fasiyal paralizi, dizartri, disfaji görülmektedir (56).

Serolojik testlerde anti-GQ1b antikoru yüksek bulunmaktadır. GQ1b gangliozidi okülomotor, troklear ve abduzens sinirlerinin paranodal bölgelerinde yüksek bulunurken, GT1a genellikle alt kraniyal sinirlerle ilişkilidir. Anti-GT1a ve antiGQ1b arasındaki çapraz reaksiyon sonucunda bulber paralizinin meydana geldiği düşünülmektedir. Anti-GT1a, diğer antigangliozid antikoru ile çapraz reaksiyon vermemektedir (56,88).

Multipl kraniyal nöropati birçok hastalığın seyrinde görülebileceği için tanı için kapsamlı bir araştırma gerekmektedir. Tanıda elektrofizyolojik inceleme, laboratuvar değerlendirmeleri, görüntüleme ve BOS incelemesi yer almaktadır (90).

2.6.10. Akut Pandisotonomik Nöropati

Akut pandisotonomi, ilk kez 1969'da Young ve ark.'ları tarafından tanımlanan GBS'nin nadir bir varyantıdır (91). Somatik duyu ve motor tutulumu olmaksızın kombine sempatik ve parasempatik yetmezliğin görüldüğü, seyri boyunca reflekslerin alınmadığı bir durumdur. Kombine sensoriyal tutulumun eşlik ettiği otonomik varyant daha yaygındır (8).

Bu hastalarda ciddi ortostatik hipotansiyon, sıcak intoleransı, anhidroz, ağız ve göz kuruluğu, fiks pupiller, mesane ve barsak aktivitelerinde bozukluk gelişebilmektedir (4,58).

Otonomik fonksiyonlara yönelik yapılan “değişken kalp atım testi”, “sempatik deri yanıtı testi” ve “tilt-table testi” sonuçları anormaldir (8).

Anektodal bildirimler akut pandisotonomide erken dönemde intravenöz immunglobulin (IVIg) tedavisinin etkili olduğunu göstermektedir (91).

2.6.11. Saf Duyusal Varyant

Saf duyusal varyant, elektrofizyolojik olarak motor sinirlerde demiyelinizan özellik saptanması rağmen güçsüzlüğün eşlik etmediği akut duyusal kaybın görüldüğü nadir görülen GBS formudur (92).

Kalın lif tutulumuna bağlı sensoriyal ataksi, psödotetoz, tremor, Romberg pozitifliği ve ince lif tutulumuna bağlı bulgular görülebilmektedir. Yüz ve gövdede şiddetli pareteziler ve duyu kayıpları olur (8).

2.6.12. Saf Motor Varyant

Saf motor varyant, duyu tutulumu olmaksızın simetrik hızlı progresif ekstremitte güçsüzlüğünün görüldüğü, seyri boyunca reflekslerin alınmadığı GBS formudur. Distal güçsüzlüğün egemen olması, kraniyal sinir tutulumunun olmaması, çok yüksek anti-GM1 antikor düzeyi ile diğer GBS varyantlarından ayrılmaktadır (8).

Elektrofizyolojik çalışmalar aksonal tutulumu göstermektedir. Klinik olarak AMAN varyantına benzemekle birlikte EMG’de demiyelinizan özellik bu grupta daha sık görülmektedir (8). Saf motor varyant, AMAN’a benzer şekilde kuzey Çin’de yaz aylarında çocuk ve genç erişkinlerde tanımlanmıştır (4).

2.6.13. Diğer Varyantlar

Akral paresteziye eşlik eden hiporefleksi, distal parestезinin eşlik ettiği fasiyal dipleji ya da abduzens paralizisi, izole postenfeksiyöz oftalmopleji, üst ekstremitte parestезisinin eşlik ettiği bilateral düşük ayak, akut ataksi GBS’nin diğer varyantlarıdır. Genellikle akut, simetrik ve monofazik seyrederler. BOS pleositozun eşlik etmediği protein yüksekliği saptanır. Elektrofizyolojik çalışmalarda genellikle demiyelinizan özellik saptanır (8).

2.7. Tanı Kriterleri

GBS tanısı klinik laboratuvar ve elektrodagnostik kriterlere dayanmaktadır. GBS diagnostik kriterleri ilk kez 1978 yılında Arthur K.Asbury başkanlığında oluşturulan NINCDS (National Institute Neurologic and Communicative Disorders and Stroke) komitesi tarafından yayınlanmıştır (93). 1990 yılında Asbury ve Cornblath tarafından bu kriterler revize edilmiştir (52).

1-Tanı İçin Gerekli Olan Özellikler

A) Birden fazla ekstremitede progresif motor güçsüzlük

B) Arefleksi: Diğer klinik özellikler GBS tanısı ile uyumlu ise aşıl refleksinin alınmaması ve azalmış biceps ve patella refleksleri yeterlidir

2-Tanıyla kuvvetle Destekleyen Bulgular

A) Klinik özellikler

- 1) Progresyon: Güçsüzlük hızla gelişir fakat ilerleme 4 hafta içinde durur; % 50 vakada 2, % 80 vakada 3, % 90 vakada 4 haftada plato yapar.
- 2) Göreceli olarak simetrik tutulum
- 3) Hafif duyuşal semptomlar veya bulgular
- 4) Kranial sinir tutulumu: özellikle bilateral fasiyal sinir tutulumu
- 5) İyileşme: Klinik ilerlemenin bitişinden genellikle 2-4 hafta sonra başlar; bazen aylar sürebilir.
- 6) Otonomik disfonksiyon
- 7) Semptomların başlangıcında ateş olmaması

B) BOS Özellikleri

- 1) BOS protein düzeyi: Bulguların başlangıcından 1 hafta sonra BOS proteini artmıştır ya da arttığı seri lumbar ponksiyonlarla gösterilir.
- 2) BOS hücre sayısı: mononükleer lökosit düzeyi mm³'te 10'un altında olmalıdır.

C) Tipik elektrofizyolojik özellikler

- 1) İki ya da daha fazla motor sinirde iletim hızında azalma
- 2) Bir ya da daha fazla motor sinirde iletim bloğu ya da anormal temporal dispersion
- 3) İki ya da daha fazla sinirde distal latansta uzama
- 4) İki ya da daha fazla motor sinirde F dalgası yokluğu ya da gecikmiş minimal F dalgası

3-Tanıda şüpheye neden olan özellikler

A) Klinik özellikler

- 1) Belirgin ve sebat eden motor asimetri
- 2) Sebat eden mesane ve barsak disfonksiyonu
- 3) Belirtilerin başlangıcında mesane ve barsak disfonksiyonu
- 4) Net ayırt edilebilir (keskin) duyuşal seviye
- 5) Belirtilerin başlangıcında ateş
- 6) Ağrı ile beraber ciddi duyu kaybı

- 7) İlerleme fazı 4 haftadan uzun
- 8) İyileşme yetersizliği ya da kalıcı majör nörolojik kusur
- 9) Sfinkter disfonksiyonu: Geçici mesane paralizisi ortaya çıkabilmesine rağmen, sfinkterler genellikle korunur
- 10) MSS etkilenmesi

B. BOS özellikleri

- 1) Belirtilerin başlangıcından 1-10 hafta sonra BOS proteini artışının izlenmemesi
- 2) BOS'da mm³'de 50'den fazla mononükleer lökosit bulunması

4-Tanıyı dışlayan özellikler

- 1) Heksakarbon kullanım öyküsü
- 2) Porfiri, lökodistrofi gibi tanıları düşündüren ipuçları
- 3) Difteri öyküsü
- 4) Klinik olarak kurşun nöropatisini düşündüren bulgular ve kurşun zehirlenmesini düşündüren ipuçları
- 5) Saf duyuşsal bulgular
- 6) Poliomyelit, paralizisi (periyodik vb), toksik nöropati kesin tanısı

2.8. Tanı Yöntemleri

GBS'de tanıya en çok yardımcı olan laboratuvar yöntemleri elektrofizyolojik çalışmalar ve BOS incelemeleridir (58,94).

2.8.1. Rutin laboratuvar incelemeleri

Eritrosit sedimentasyon hızında hafif artış olabilir (95). Hastaların % 10'undan daha azında karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik görülmektedir. Bu durum geçirilmiş ya da sürmekte olan CMV ya da EBV'ye bağlı viral hepatit sonucunda görülür (58). Prodramal CMV, EBV, HIV, CJ gibi enfeksiyonlar serolojik testlerle dokümanite edilebilir (3).

Hiponatremi, vakaların bir bölümünde, ilk haftadan sonra, özellikle ventile edilen hastalarda görülür. Bu durum uygunsuz ADH salgılanması ile uyumludur

ancak aşırı atrial natriüretik faktör salgılanmasından kaynaklanan, natriüretik bir tip de, görülebilir (58).

İmmun kompleks birikimi nadiren glomerulonefrite yol açıp, mikroskopik hematüri ve proteinüri ile sonuçlanabilir (4). Trombositopeni GBS seyrinde görülebilecek durumlardan bir tanesidir. İmmun kökenli olduğu düşünülmektedir, nöronlar ve trombositlerde bulunan ortak antijenin etiyolojide rol alabileceği ileri sürülmektedir (96).

2.8.2. Beyin omurilik sıvısı

BOS incelemesi ilk bir haftada normal olsa da birinci haftadan sonra hücre olmaksızın protein yüksekliği (**albuminositolojik dissosiasyon**) % 90 hastada görülür (87). Olguların % 10 kadarında BOS protein düzeyi hastalık seyri boyunca normal kalmaktadır (4). Protein yüksekliği sinir köklerinin diffüz inflamasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (97).

Bazı olgularda BOS'ta oligoklonal Ig G bandları ve yükselmiş “myelin basic protein” düzeyi saptanabilir (4,95). Genellikle BOS hücre sayısı normaldir ancak diğer yönleriyle tipik GBS'li bazı hastalarda 10-100 hücre/mm³ bulunabilir (3).

2.8.3. Manyetik rezonans görüntüleme

Spinal görüntüleme çalışmaları miyelopatiji dışlamak için gerekli olmaktadır. Literatürde GBS'nin spinal MRG bulguları ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu yayınlarda konus medullaris ve kauda ekuinada kontrast tutulumu saptanmıştır (98,99). Byun ve ark.'ları kontrast tutulumunun ön köklerde belirgin olduğunu belirtmişlerdir (98).

Gelişmiş MR görüntülemesinde, kan-sinir veya kan-beyin bariyeri nedeniyle tekal sakta genellikle belirgin kontrast tutulumu saptanmaz. Bu nedenle, sinir köklerinde kontrast tutulumu kan-sinir bariyerinin yıkılmasına işaret eder. Bu bulgu GBS'deki inflamatuvar infiltrasyon uyumludur (100). Ancak kontrast tutulumu non-spesifik bir bulgudur. Meningiyal karsinomatozis, sarkoidoz, lenfoma, AİDP ilişkili

CMV poliradikülopatisi, Lyme hastalığı, postoperatif araknoidit, KİDP gibi neoplastik ve otoimmün süreçlerde de görülebilir (99). GBS için özgün olmayan bu MRG bulguları öykü veremeyen ve elektrofizyolojik incelemeye uyum sağlayamayan çocuklarda ve demanslı olgularda tanıya yol gösterebilir (101). Seri görüntüleme tedaviye yanıtın değerlendirilemesi için faydalı olabilir (98).

MFS'de olguların % 1'inde kraniyal MRG'de beyin sapı, talamus, serebellum ve serebrumda T2 ağırlıklı serilerde hiperintens alanlar saptanabilir (75,84).

2.8.4. Antigangliosid antikorlar

Patogenezi bölümünde söz edildiği gibi bazı antigangliosid antikorlarla bazı GBS formları arasında ilişki vardır.

GBS olgularının % 25'inde anti-GM1 antikor düzeyi yükselmiş saptanır. Yüksek antikor düzeyinin varlığı prognoz açısından önemi net değildir. Bir çalışmada CJ enfeksiyonu sonrası yüksek anti-GM1 antikor düzeyi saptanan GBS'li olguların intravenöz immunglobulin (IVIg) tedavisine iyi yanıt aldıkları saptanmıştır (8).

Anti-GQ1b antikor ile MFS arasındaki ilişki tanıya yardımcı olabilecek kadar yüksektir. Bu antikorun MFS'da diagnostik markerı olması amaçlanmaktadır (51). Oftalmopleji ve MFS ile ilişkilendirilmiş diğer antikorlar GD3 ve GT1a'ya karşı gelişenlerdir (2).

Anti-GM1, anti-GD1a, anti-GD1b ve anti-GalNAc-GD1a gibi gangliosid antikorları sıklıkla geçirilmiş CJ enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (4).

Yakın zamanda GD1a/GD1b ve GD1b/GT1b komplekslerine karşı antikorların daha ağır seyirli GBS formlarından sorumlu olduğu gösterilmiştir (2).

2.8.5. Elektrofizyolojik testler

GBS'nin özellikle AİDP, AMSAN ve AMAN formlarının klinik olarak ayırt edilmesi zor olduğu için, elektrofizyolojik inceleme son derece önemlidir. Elektrofizyolojik inceleme ile tanı, ayırıcı tanı yapılabilir ve prognoz hakkında bilgi sahibi olunabilir (102).

GBS'nin hızlı ve erken tanısı tedaviye olanak sağlar. Bu nedenle klinisyen tarafından hastalığın ilk 1-2 haftası içinde sıklıkla istenmektedir. Bu kritik periyod boyunca hastaların % 5-10'unda ciddi zaafa rağmen incelemeler normal sonuçlar verebilmektedir. Hastaların kalanında hafif bir yavaşlama, H refleksinin ve F dalgasının uzaması veya yokluğu (spinal kök demiyelinizasyonuna bağlı), düşük amplitüdlü BKAP gibi nonspesifik sinir ileti bozuklukları mevcuttur (103).

İkinci haftadan sonra proksimal iletim bloğuna ilaveten geniş çaplı motor sinirlerde artık demiyelinizan polinöropatinin tüm özellikleri karşımıza çıkar. Buna sekonder aksonal dejenerasyon (veya primer) eklenirse paretik çizgili kaslarda parsiyel ya da total denervasyonun tüm özelliklerine rastlanabilir. GBS'de erken dönemdeki proksimal iletim blokları genellikle geçicidir ve yerini daha yaygın demiyelinizasyona bırakır (104).

Kurt İncesu ve ark.'ları GBS olgularına hastaneye başvuru sırasında ve semptomların başlamasından 4 hafta sonra kök uyarımı yapılmıştır. Hasta grubu, normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında L2-3 seviyesinden kök uyarımı ile proksimalde ileti uzaması saptanmıştır (94).

Akut dönem geçtikten sonra bu kez remiyelinizasyon ve daha seyrek olarak aksonal dejenerasyonu izleyen rejenerasyon belirtileri ortaya çıkar. Bu bulguları, motor ünit aksiyon potansiyelleri analizleri (MÜP) ve M-yanıt özellikleri ile daha yakından izlemek mümkün olmaktadır (104).

a) Akut dönem bulguları

İlk 7-10 gün içerisinde ortaya çıkabilecek anormal elektrofizyolojik bulgular sıklık sırasına göre (104);

- 1) Soleus -H- refleksi yokluğu
- 2) F dalgası anormalilikleri
- 3) Multipl A dalgası
- 4) Distal motor ileti zamanı anormalilikleri
- 5) Proksimal motor iletim bloğu ve kök uyarımları
- 6) Göz kırpması refleksi
- 7) Duyusal iletim anormalilikleri ve spinal duyusal potansiyeller

1) Soleus -H- refleksi yokluğu: H refleksi uzun latanslı refleksi testlerden bir tanesidir. 1918 yılında ilk tanımlayan Hoffmann ardından isimlendirilmiştir. Dizdeki tibial sinirde grup 1a duysal sinir afferentlerinin elektriksel uyarımıyla soleus kası üzerinden kaydedilir. Soleus aktivasyonunda oluşan kasılma tendon refleksini oluşturan monosinaptik germe refleksinin analogudur. Sonuç olarak H refleksi aşıl refleksinin eşdeğeridir (105).

AİDP'li hastalarda H refleksi yitimi % 90-95 oranında saptansa da GBS için tek başına tanı koydurucu bir bulgu değildir (% 35 spesifik). Bu bulgu özellikle S1 radikülopatiler, polinöropatiler ve yaşlı hastalarda saptanır (103).

2) F-dalgası anormalilikleri: Distal bir sinire uyarı verildiğinde aksiyon potansiyelleri proksimal ve distal olarak yayılırlar. Motor aksonlara kadar hareket eden impuls ön boynuz hücrelerine ulaşır. Ön boynuz hücrelerinde ikinci bir nonsinaptik aksiyon potansiyeli oluşturur ve bu akson üzerinden geriye F dalgası olarak kaydedildiği kasa gider. F dalgası olarak anılmasının nedeni, ilk olarak ayaktaki (foot) intrinsik kaslardan kaydedilmiş olmasıdır. F dalgası hemen tüm sinirlerde bulunur (105).

F dalgası yokluğu veya düşük persistansı ya da gecikmiş minimal F dalga latansı AİDP'li hastaların % 40-80'ninde görülür fakat H refleksi gibi non-spesifiktir. Diğer polinöropatilerde ve radikülopatilerde de bu bulgu saptanabilir (103).

3) Multipl A dalgası: A dalgası (aksonal dalga), supramaksimal uyarı ile F dalgası kayıtlanması sırasında zaman zaman görülebilen bir potansiyeldir. A dalgası BKAP'ı takip eder ve genellikle F dalgasından önce gelir. A dalgası asemptomatik kişilerde tibial sinir çalışmaları sırasında görülebilir. A dalgaları bazen aksonal nöropatiler, motor nöron hastalığı ve radikülopatilerde görülebilirken, çoklu ya da kompleks A dalgası kayıtları sıklıkla AİDP gibi demiyelinizan polinöropatilerle ilişkilidir (106).

A dalgasının kesin yolağı bilinmemektedir fakat sinir liflerinden kasa iletilen aksiyon potansiyellerini taşıyan iki akson arasındaki efaptik geçişten kaynaklanabilir (103).

4) M yanıtı, distal ve proksimal motor ileti zamanı: Akut GBS'de distal/proksimal uyarım ile, yüzeysel elektrodlar kullanıldığında en önemli ve en erken bulgulardan birisi M yanıtı amplitüdünde anlamlı küçülme olmasıdır (104).

İlk 10 gün içerisinde M yanıtı anormallikleri ve distal motor ileti gecikmeleri veya bunlardan birisi % 60'ı aşkın oranda patoloji gösterirler. Bu durum tüm sinirlerde görülmeyebilir. Daha çok median, fibüler ve tibial distal iletimlerde görülür. Buna karşılık proksimal iletim bloğu ile giden M yanıtı anormalliklerini ulnar sinirde daha sık görülmektedir (104).

Distal motor iletim uzaması, en çok kronik basıya müsait tuzak bölgelerinde oluşur. Hastada örneğin ön kolda median sinir maksimal motor iletim hızı normal olduğu halde distal motor latans uzamış bulunur. Bu durum GBS'nin ilk haftasındaki proksimal/radiküler düzeydeki iletim bloğu ya da motor aksonun en uzak kesintisini yapan motor sinir distallerinin en fazla etkilenmesi ile açıklanabildiği gibi, daha seyrek olmakla beraber distal motor iletim bloğuna da bağlı olabilir. Ya da proksimal sinir ve kök atağı aksonal dejenerasyon nedeni ile de olabilir. Bu durum da yine distal motor latans uzaması ve M yanıtı amplitüd düşmesi olur. Bu nedenle ilk hafta içinde distal latansta ılımlı gecikme ve distal uyarımla M yanıtı amplitüdünde % 25'i aşan düşme iki olasılığı düşünündürmektedir: aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyon (+ blok) (104). Ancak 2. ve 3. haftalarda veya daha sonra bu distal M yanıtı amplitüd

düşmesinin hangi patolojiye ait olduğu diğer elektrofizyolojik verilerle anlaşılır. Bu distal amplitüd azalması kalıcı ise ve daha önceden saptanmış proksimal iletim blokları çözülmüşse bu durum aksonal dejenerasyon lehinedir (104).

Proksimal iletim bloklarının saptanması akut GBS 'de tanıya götürücü değerli bir bulgudur ancak erken dönemde % 30 oranında saptanmaktadır (104).

5) Göz kırpma refleksleri: Göz kırpma refleksinin afferent yolu trigeminal sinirin oftalmik dalı, efferent yolu ise fasiyal sinirdir. Klinik pratikte beyin sapı fonksiyonlarını araştırmada iyi bilinen kullanılan bir yöntemdir (106). Bu yöntemle fasiyal ve trigeminal sinirin proksimal bölgelerindeki iletim kontrol edilmektedir (104).

Supraorbital sinirin elektriksel uyarımı ile orbikülaris okuli kasından elde edilen R1 (Response 1), daha stabil olarak düşünülen, pons orta kısmındaki oligosinaptik iletinin elektrofizyolojik karşılığıdır. R2 (Response 2) ise supraorbital sinirin uyarımıyla bilateral göz kırpma refleksi olarak ortaya çıkar. R2, aynı beyin sapı yarımındaki trigeminal spinal traktus yoluyla pons ve medulla oblongatanın dorsolateral kısmı boyunca aşağı inen alt spinal trigeminal nükleusuna kadar ulaşır çapraz yapıp, hem ipsilateral hem de bilateral fasiyal sinir motor nöronlar ile bağlantı kuran bir döngünün yanıtıdır (107).

Akut GBS'nin ilk haftasında fasiyal sinir uyarımı ve göz kırpma reflekslerinin hastaların yaklaşık yarısında anormali gösterdiği saptanmıştır. Bu anormali, klinik olarak fasiyal paralizi olmayan hastalarda da görülmüştür (104).

6) Duyusal sinir iletimi: Hastalığın özellikle ilk 2-3 haftasında duyu sinir aksiyon potansiyelleri (DSAP) BKAP'larla kıyaslandığında göreceli olarak korunur. GBS'de en sık görülen bozukluk DSAP amplitüdlерinde düşmeye eşlik eden duyu sinir distal latanslarda değişken uzamadır (103).

Normal sural DSAP'larla ve düşük amplitüdlü veya alınamayan üst ekstremiteler DSAP'larının kombinasyonu sıklıkla. Bu durum "sural korunma paterni" olarak ifade edilir. Sural korunma paterni, AİDP'yi içine alan kazanılmış

demiyelinizan polinöropatilerin güvenilir bulgusudur. Sural DSAP'ların median ve ulnar ile karşılaştırıldığında görece korunmasının gerçek nedeni sural trunkustaki büyük çaplı miyelin liflerin; elin dijital sinirlerindeki küçük sinir lifleri ile karşılaştırıldığında göreceli olarak dirençli olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca bu bulgu; aksonal nöropatilerde olduğu gibi mesafeye bağlı aksonal dejenerasyonun bulunmaması ile de ilişkili olabilir (103).

7) Frenik sinir iletimi: Frenik sinir iletimi ve diyafragma aksiyon potansiyelleri, akut GBS'nin erken döneminde tanı için anlamlı olmayabilir. Ancak burada elektrofizyolojik anormalilikler, çoğu kez klinik solunum yetersizliğinden çok daha erken çıktığı için önemli, erken ve spesifik bir tanı/prognoz belirtisidir. En çok görülen anormalilik diyafragma M yanıtlarının bir veya iki yanlı olarak amplitüdlerinin küçülmesidir. İkinci önemli özellik ise frenik sinir motor iletiminin, erişkinlerde 9-10 msn olan normalin üst limitini aşma ve bazı olgularda 15-20 msn gibi uzama göstermesidir (104).

Kuzey Amerika GBS çalışması sırasında hastalara uygulanan elektrodagnostik testlerde, hastalığın başlangıcından itibaren en fazla 30 gün geçmiş hastaların yaklaşık yarısında distal motor latanslar ve F dalgası latanslarında anormalilikler gözlenmiştir. Parsiyel motor iletim bloğu (% 30), motor iletim hızlarında yavaşlama (%24) ve düşük distal BKAP amplitüdlere (% 20) daha az sıklıkla rastlanmıştır (106).

b) GBS'de 3.haftadan sonraki elektrofizyolojik bulgular

1) İğne elektromiyografi (EMG): Akut dönemde gerekme bile bu dönemde iğne EMG yapılması spontan aktivitelerin ortaya çıkışı, aksonal dejenerasyon/rejenerasyonun çizgili kas üzerindeki etkilerini görmek ve geç prognoz açısından önemlidir (104).

Olguların bir kısmında spontan fibrilasyon ve pozitif dalgalar yoğunlaşarak devam eder. Yoğun spontan denervasyon aktivitesi akut GBS'de olaya sekonder aksonal dejenerasyonun eklenmesi veya aksonal tipte GBS olması nedeniyledir. Bu

grup hastalarda düzelmenin daha geç olduğu ve düzelmenin tam olarak gerçekleşmeyip sekel kaldığı görülmüştür (104).

İğne EMG’de ayrıca akut dönemde daha sık olmak üzere spontan miyokimik boşalmalar, nadiren devamlı kas lifi aktivitesi ve nöromyotoni görülebilir. Bu bulgular akut demiyelinizasyonun bir parçası olarak kabul edilir. Hastalık seyrinde oldukça çabuk kaybolurlar (104).

Patolojik sürecin parçası olarak geniş süreli polifazik motor ünitler ve bazen kısa süreli polifazik MÜP’lerle karşılaşılır. Kronik parsiyel denervasyon bulguları, aksonal dejenerasyonun egemen olduğu hastaların kaslarında daha yoğun olarak bulunur (104).

2) Motor ve duysal sinir iletimleri: Hastalığın ilk 2 haftasında hastaların yalnızca % 30-50’si demiyelinizasyon için AİDP kriterlerini doldurur. Üçüncü haftada bu oran % 85’tir (103).

Kesin demiyelinizasyonun elektrofizyolojik bulguları beraberinde tuzak sendrom bulguları olmadan en az 2 motor sinirde demiyelinizasyon olmasını gerektirir (103). GBS’de görülen demiyelinizasyon multifokal (segmenter) olup, herediter polinöropatilerin çoğunda saptanan uniform demiyelinizasyondan farklıdır. “Segmenter demiyelinizasyon” sinirin seyri boyunca farklı bölgelerde ve yama tarzında olan demiyelinizasyonu yansıtırken, “uniform demiyelinizasyon” tüm sinir segmenti boyunca devam eder yani miyelinli liflerin homolog etkilenmesi sonucu oluşan demiyelinizasyona karşılık gelmektedir. Bu nedenle segmenter demiyelinizasyonun olduğu GBS’de iletim bloğu veya anormal temporal dispersiyon görülebilirken, bu bulgular uniform demiyelinizasyonda beklenmez (102).

İlk haftadan itibaren ısrar eden ve distal uyarımla görülen M yanıtı amplitüdünün küçülmesi ve dispersiyon, spontan fibrilasyon potansiyelleri ile birlikte aksonal dejenerasyonun lehine bir bulgudur (104).

Genel olarak nörolojik anormalinin ciddiliği ileti yavaşlaması derecesi ile ilişkili değildir, ancak ileti bloğunun veya akson kaybının derecesine bağlıdır (105).

Klinik güçsüzlük elektrofizyolojik olarak motor aksonlardaki ileti bloğu ile koreledir ve “temporal dispersiyon” olmaksızın BKAP amplitüdlerinde distalden proksimale doğru verilen uyarılar sonucu % 50’den fazla düşüş olmasıyla tanınır (106).

2.8.6.Elektrofizyolojik tanı kriterleri

Son otuz yıl içinde AİDP tanısında kullanılmak üzere farklı elektrofizyolojik tanı kriterleri tanımlanmış olup, son sınıflamalarda bunlara aksonal formlar da eklenmiştir (Tablo-4) (102).

a) AİDP elektrofizyolojik tanı kriterleri

AİDP tanısında kullanılmak üzere farklı elektrofizyolojik tanı kriterleri önerilmiştir (Tablo-4). Bu tanı kriterlerinin hepsi temelde demiyelinizasyonun elektrofizyolojik özelliklerini yansıtmaktadır. Bu özellikler distal latansta uzama, F latansında uzama veya bu potansiyeli elde edememe, iletim hızında düşüklük, anormal temporal dispersiyon ve/veya iletim bloğunu kapsamaktadır (102).

GBS için farklı elektrodiagnostik kriterlerin birçok kısıtlaması vardır. Birincisi primer demiyelinizasyon tanısı için ileti hızının ve distal latansların gerçek sınır değeri ve aksonal kayıplı hastaların dışlanmasına dair tartışmalar devam etmektedir (103).

b) AMAN ve AMSAN elektrofizyolojik tanı kriterleri

AMAN ilk tanımlandığında patofizyolojik olarak sadece aksonal dejenerasyon ile seyrettiği öngörüsü mevcuttu. Ho ve Hadden tarafından tanımlanmış elektrofizyolojik tanı kriterleri de bu görüş üzerine kurulmuştur. Buna göre demiyelinizasyon düşündürür bulgu olmaksızın en az iki sinirin distal BKAP amplitüdünün normalin alt sınırının % 80’inden düşük olması gereklidir. Bazı hastalarda bu bulgulara eşlik eden demiyelinizasyon düşündürür bazı bulgular (distal latansta veya F latansında uzama, iletim hızında düşüklük gibi) eşlik etse de; bunlar, hiçbir zaman 2 veya daha fazla siniri etkileyecek şekilde olmaz ve demiyelinizasyon tanı kriterlerini karşılamaz (102).

AMAN hastalarında sonradan tanımlanan önemli bir elektrofizyolojik bulgu da hızlı düzelen geçici iletim bloğudur. Bu tip hastaları aksonal dejenerasyon ile giden AMAN ve demiyelinizasyon ile seyreden AİDP hastalarından ayıran en önemli özellik, başlangıçta distal BKAP amplitüd düşüklüğü olması, buna geçici bir iletim bloğu eşlik etmesi, bu durumun hızla düzelmesi ve bu hastalarda anormal temporal dispersiyon meydana gelmemesidir (102).

AMAN hastalarında hafif de olsa duyu sinir iletim bozukluğu saptanabilmektedir. Öte yandan, AMSAN hastalarındaki duyu tutulumu çok daha belirgindir ve AMSAN hastalarının AMAN hastalarından temel farkı en az 2 duyu sinirde anlamlı etkilenim olmasıdır (102).

Tablo-4: AİDP ve AMAN için önerilen tanı kriterleri (Literatür 102'den alınmıştır).

	Albers ve ark.	Cornblath	Ho ve ark.	Hadden ve ark.	Van den Bergh ve Pieret
AİDP tanı kriterleri	En az 2 sinirde, aşağıdakilerden en az biri olmalı	En az 2 sinirde aşağıdakilerin üçü olmalı	En az 2 sinirde, aşağıdakilerden en az biri olmalı	En az 2 sinirde, aşağıdakilerden en az biri olmalı	En az 2 sinirde, aşağıdakilerden en az biri olmalı
İletim hızı	NAS'ın <%95'i, eğer DA NAS'ın yarısından düşükse NAS'ın <%85'i olmalı	NAS'ın <%80'i, eğer DA NAS'ın %80'ninden düşükse NAS'ın <%70'i olmalı	NAS'ın <%90'ı, eğer DA NAS'ın düşükse NAS'ın <%85'i olmalı	NAS'ın <%90'ı, eğer DA NAS'ın düşükse NAS'ın <%85'i olmalı	NAS'ın <%70'i olmalı
Distal latans	NÜS'ün >%110'u, eğer DA NAS'dan küçükse >%120 olmalı	NÜS'ün >%125'i, eğer DA NAS'ın <%80 ise >%150 olmalı	NÜS'ün >%110'u, eğer DA NAS'dan küçükse >%120 olmalı	NÜS'ün >%110'u, eğer DA NAS'dan küçükse >%120 olmalı	NÜS'ün >%150'si olmalı
Temporal dispersiyon	Belirgin	PP NTA, distale göre >%20 veya PP amp. düşüklüğü; proksimal-distal süre artışı >%15 olmalı	Belirgin	Değerlendirilmemiş	Proksimal negatif tepe süresi artışı >%30 olmalı
İletim bloğu	Proksimal-distal amp.oranı <0,7 olmalı	PP NTA veya PP amp. distale göre >%20 düşüklüğü ve proksimal distal süre artışı >%15 olmalı	Değerlendirilmemiş	DA NAS'ın>%20 olmalı ve proksimal-distal amp.oranı <0,5 olmalı	Kesin:proksimal-distal amp. oranı <0,5 olmalı Olası:proksimal-distal amp. oranı <0,3 olmalı
F-latansı	NÜS'ün >%120'si olmalı	NÜS'ün >%120'si, eğer DA NAS'ın %80'ninden düşükse NÜS'ün >%150'si olmalı	NÜS'ün >%120'si olmalı	NÜS'ün >%120'si olmalı	NÜS'ün >%120'si olmalı
AMAN kriterleri			Yukarıdaki demiy. bulguları olmamalı ve 2 sinirde DA NAS'ın <%80 olmalı	DA'nın NAS'ın <%10 olduğu bir sinir hariç yuk.daki demiy.bulguları olmamalı ve 2 sinirde DA NAS'ın<%80 olmalı	Yukarıdaki demiy. Bulguları olmamalı ve 2 sinirde DA NAS'ın <%80 olmalı

NAS: normalin alt sınırı; DA: distal amplitüd; NÜS: normalin üst sınırı; PP: proksimal potansiyel; NTA: negatif tepe alanı; amp: amplitüd; demiy: demiyelinizasyon

2.9. Ayırıcı Tanı

GBS'yi akut ve subakut motor güçsüzlük yapan diğer diğer durumlardan ayırt etmek gerekmektedir (Tablo-5) (4).

Geçmişte GBS'den ayırt edilecek belli başlı hastalıklar difterik polinöropati ve akut poliomiyelitti. Her ikisi de günümüzde gelişmiş ülkelerde nadirdir. Difterik polinöropati genellikle solunum yolu enfeksiyonu ile nörit başlangıcı arasında uzun süre olması, akomodasyon paralizi sıklığı ve semptomların göreceli yavaş gelişmesi ile ayırt edilir. Akut anterior poliomiyelit paralizinin asimetrik olması, ateş ve BOS pleositozu ile ayırt edilir (3).

BOS pleositozu (mm³'te >50 hücre) varlığında Lyme hastalığı ve CMV'nin neden olduğu inflamatuvar meningo-radikülopatiler akla gelmelidir (4).

Akut Batı Nil viral enfeksiyonu ve polio ajanı dışındaki enterovirüsler benzer tabloya neden olabilir. Ancak bu enfeksiyöz etkenlerde hastalık ateş, meningoensefalit belirtileri, spinal sıvıda erken dönemde pleositoz ve saf motor asimetrik parali ile karakterizedir ki bunlar GBS'de nadirdir (58).

Sepsis ve multiorgan yetmezliği ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda gelişen kritik hastalık nöropatisi, jeneralize flask güçsüzlük ve ventilatörden ayrılma güçlüğü ile karakterizedir. Aksonal nöropatiyi gösteren elektrodyagnostik çalışmalar ve normal BOS bulguları ile GBS'den ayrılır. İlişkili başka bir durum olan yoğun bakımın akut miyopatisi, non-depolarizan nöromusküler blokörlerle intravenöz kortikosteroidlerin kombine şekilde verilmesini takiben ortaya çıkar (4).

Porfirik nöropati klinik olarak GBS'ye benzer ancak normal BOS proteini, tekrarlayan abdominal krizler, mental semptomlar, barbitürat veya diğer ilaçlara maruz kalma sonrası başlangıç veya idrarda d-aminolevulinik asit ve porfobilinojen düzeylerinin yüksek olması ile ayırt edilir (3).

Baziller arter trombozu, GBS'yi özellikle de MFS'yi taklit edebilir. Beyin sapı infarktlarında canlı refleksler ve Babinski bulgusu, GBS'de arefleksi ve F dalga anormalilikleri, iki tabloyu birbirinden ayırır (58).

Spinal kord kompresyonları, epidural apse ve postenfeksiyöz transvers miyelit; üst motor nöron bulguları gelişmeden ve elektrodiagnostik testler veya BOS analizi henüz anlamlı bir sonuç vermezken tanısal güçlük yaratabilir. Diğer tüm bulguların arasında idrar retansiyonu ve gövdede keskin sınırlı seviye veren duyu kaybı spinal kord hastalığına işaret eder ve acil olarak spinal MRG gerektirir (4). Bazı noktalar GBS'yi servikal miyelopatiden ayırt etmede yardımcıdır. GBS'de jeneralize güçsüzlük varsa yüz ve solunum kasları da genellikle etkilenir; duyu semptomları baldır orta kısmına ulaştığında el parmak uçları da parestetik olmalıdır; el ve ayakların proksimalinde belirgin duyu kaybı hastalığın başlangıcında beklenmemektedir ve derin tendon refleksleri graviteye karşı koyamayan ekstremitelerde hemen her zaman kaybolmuştur (58).

Ayırıcı tanıları içerisinde yer alan N-heksan inhalasyonu veya talyum, arsenik yutulmasına bağlı gelişen toksik nöropatiler akut veya subakut başlar (3).

Saksitoksin, ciguatoksin veya tetradotoksin ile kontamine olmuş deniz ürünleri alımı birkaç gün süren akut fasiyal brakial parestezi, güçsüzlük, takipne ve iridoplejiye neden olur, bu tablo GBS'nin kraniyal sinir varyantına benzemektedir (58).

Kontamine gıda tüketiminin yol açtığı botulismus, oftalmopleji, fasiyal ve bulber güçsüzlükle kendini gösterir. Elektrofizyolojik testlerde BKAP amplitüdlerinde düşüşe rastlanır. Yüksek frekanslı repetitif sinir uyarımı ve maksimal istemli kontraksiyon, presinaptik nöromusküler iletim defektlerinde tipik olarak görülen "inkrement yanıt"a neden olur (4).

GBS'de pitoz ve okülomotor güçsüzlük, MG ile karışıklığa sebep olur ancak MG'de duyu belirti yoktur ve derin tendon refleksleri etkilenmemiştir (58).

Kene paralizi çoğunlukla çocuklarda oluşur, ancak erişkinlerde de görülebilir. Kene paralizi, kene uzaklaştırıldıktan sonra da ilerleyebilen asendan simetrik flak paraliziye yol açar. Endemik alanlarda yaşayanlarda veya yakında bu bölgeleri ziyaret edenlerde eğer dengesizlik ve progresif güçsüzlük gelişirse kene paralizi açısından araştırılmalıdır. Kene paralizilerinde fasiyal ve bulber güçsüzlük sıklıkla ayrıca internal ve eksternal oftalmopleji de görülebilir. Pupil tutulumu ile GBS'den ayırt edilir (108).

Erken dönemdeki GBS'yi histerik olarak değerlendirmek yapılmaması gereken bir hatadır (4).

Tablo-5: GBS ayırıcı tanısı (Literatür 4'den alınmıştır).

1. Akut Nöropatiler ✓ Hepatik porfiriler ✓ Kritik hastalık nöropatisi ✓ Difteri ✓ Toksinler ✓ Arsenik, talyum, organofosfatlar, kurşun ✓ Nörotoksik balık ve deniz kabukluları zehirlenmesi (ciguatoksin, tetrodoksine, saksitoksin) ✓ Rhamnus bitkisi ✓ Vaskülit ✓ İnflamatuvar meningo-radikülopatiler ✓ Kene paralizi ✓ Lyme hastalığı ✓ CMV lumbosakral radikülopatisi	2. Nöromusküler Bileşke Hastalıkları ✓ Botulizm ✓ Miyastenia Gravis
3. Miyopatiler ✓ Hipokalemi ✓ Hipofosfatemide ✓ Rabdomiyoliz ✓ Polimiyozit ✓ Yoğun bakım miyopatisi	4. Santral Sinir Sistemi Hastalıkları ✓ Poliomyelit ✓ Batı Nil virüsü poliomyeliti ✓ Kuduz ✓ Transvers miyelit ✓ Baziller arter trombozu

2.10. Prognoz

Hastalık şiddeti için çeşitli skorla sistemleri kullanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi Hughes ve ark tarafından önerilen skorlamadır. Hastalar 0-6 puan arasında skorlanır. Evre 3 ve üzeri kötü prognoz, 2 ve altı iyi prognoz olarak değerlendirilmektedir (109) (Tablo-6).

Tablo-6: GBS klinik skorlaması (Literatür 109'dan alınmıştır).

Evre 0; normal
Evre 1; minör bulgu veya semptomlar
Evre 2; desteksiz tek başına 10 m yürüyebilir ama koşamaz
Evre 3; bir kişinin desteği veya yürüteç gibi aletlerle 10 m yürüyebilir
Evre 4; hiçbir şekilde yürüyemez, tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlı
Evre 5; mekanik ventilatör ihtiyacı mevcut
Evre 6; ölüm

Hastaların yaklaşık % 30'unda yoğun solunum desteği ve mekanik ventilatör ihtiyacı mevcuttur. Aspirasyon pnömonisi ve asfiksi sık karşılaşılan problemlerdir. Endotrakeal entübasyon için kırmızı bayraklar şunlardır;

- Solunum hızının artması
- Zorlu vital kapasitenin <20 mL/kg olması (FVC)
- Vital kapasitenin <15 mL/kg olması (VC)
- Aspirasyon pnömonisi ile prezente olan bulber disfonksiyon
- Atelaktazi ve dizartriye eşlik eden asfiksi varlığıdır.

VC veya FVC mekanik ventilatör ihtiyacını belirlemede değerli belirteçlerdir ancak yatak başı uygulanması zordur. Tepe akım değerleri ve pulse oksimetri ise mekanik ventilatör ihtiyacını belirlemede yetersizdir (110).

GBS'nin prognozu genellikle iyi olup hastaların büyük bir kısmı 1 yıl içerisinde yeterli fonksiyonel iyileşme gösterirler. Farklı çalışmalarda 1 yıl sonra hastaların % 52-92'sinde tam fonksiyonel iyileşme geliştiği belirtilmiş, % 2-8 oranında mortalite bildirilmiştir (111). Otonomik bozukluğa bağlı komplikasyonlar, solunum yetmezliği, pulmoner emboli, aspirasyon pnömonisi ve sepsis başlıca ölüm nedenleridir (87).

Kuzey Amerika GBS çalışma grubu;

1. Altmış yaş üzerindeki hastalarda,
2. Yedi günden kısa süre içinde yatağa bağımlı hale gelenlerde,
3. Dört gün içinde asiste ventilasyona ihtiyaç hissedenlerde,
4. Distal BKAP'nin normalin % 20'sinin altına indiği hastalarda, prognozun kötü olduğunu belirtmişlerdir (4).

Rekkürren GBS: GBS rekürrensi yaklaşık olarak % 7 bulunmuştur (1). Kuitwaard ve ark.'larının yaptıkları çalışmada tekrarlayan GBS ataklarında erkek sıklığına dikkat çekmiştir. Ancak 4 kez GBS atağı geçirenlerin kadın olduğu, ülseratif kolit gibi immun sistemle ilişkili hastalıkların olduğu gözlenmiştir. Otoimmun hastalıkların kadınlarda daha fazla gözlendiği dikkate alındığında tekrarlayan GBS'li olgularda immunitenin etkin bir rol aldığı düşünülmektedir. GBS olgularında tetikleyici olay sonrasında ilk ataktaki klinik bulgular ile sonraki ataklardaki klinik bulgular genellikle benzerdir (112). Rekkürren GBS için risk faktörleri ilk atakta hafif semptomlar, 30 yaşından önce ilk atağı geçirmiş olmak, MFS öyküsüdür (113).

Rekkürren GBS'li 12 olgu ile yapılmış bir çalışmada progresif fazın 8 haftadan daha kısa sürdüğü saptanmıştır (114). Bu bulgu KİDP'den ayırım açısından önemlidir.

2.11. Tedavi

2.11.1. Destekleyici tedavi:

Destekleyici tedavi, GBS'nin spesifik tedavileri kadar önemlidir. Tuzak nöropatilerini ve bası yaralarını önlemek için hastaya pozisyon verilmesi gereklidir. Düşük molekül ağırlıklı heparin, derin ven trombozunu dolayısıyla yatan hastalarda görülen pulmoner emboliyi engellemekte etkili olmaktadır. Nazogastrik veya gastrik tüp erken dönemde gündeme gelebilir. Sürekli yatan hastalarda enfeksiyonların haftalık veya daha sık balgam ve idrar kültürleriyle izlenmesi yararlı olabilir. Yine de bunların klinik tabloya göre yapılması daha uygundur (2).

Pulmoner fonksiyonların takibinde FVC'nin 15-20 ml/kg'ın altına düşmesi endotrakeal entübasyonu gerektirir. Boyun fleksör ve ekstansör kaslarının kuvveti, solunum fonksiyonu ile yakın korrelasyon gösterir ve klinikte takip amacı ile kullanılmalıdır. Kardiyak monitorizasyon aritmileri tesbit için önemlidir. Disritmi nedeni ile pacemaker kullanımı gerekebilir. Hipertansiyon sıklıkla kısa süreli olduğu için ancak ağır ise ya da anjina gibi durumlara neden oluyorsa tedavi edilmelidir. Tedavide nitroprusside gibi kısa etkili ilaçlar kullanılmalı, ortostatik hipotansiyona neden olacak ilaçlardan kaçınılmalıdır. Hipotansiyon için pressör tedavilere ihtiyaç duyulabilir. Uygunsuz ADH salınımı için elektrolit monitorizasyonu şart olup genellikle sıvı kısıtlaması yeterli olur. Bunun yeterli olmadığı durumlarda hipertonic saline ile tedavi gerekir (87).

Ağrı yeteri kadar önem verilmeyen bir problemdir. Özellikle geceleri arttığından, uykuyu bozar, fiziksel ve solunumu etkileyen yorgunluğa yol açar. Gabapentin, pregabalin veya karbamazepin gibi ajanlar rahatsızlığın ortadan kalkmasına yardımcı olabilir. Çok ağır olgularda en etkili yöntem epidural analjezi olmuştur. Narkotikler etkilidir fakat sedasyon yapmaları ve barsak hareketlerini azaltmaları sorun olmaktadır. Yine ağır olgularda, yüksek dozda, tek uygulamalık kortikosteroidler yararlı olabilmektedir. Fizik tedavi ve egzersiz programı hastalığın etkin immunomodülatuar tedavisi yanında, uzun vadede düzelmenin sürmesi ve sekel bırakmadan iyileşmesi açısından önem taşımaktadır. Mümkün olan en erken

dönemde hastanın genel durumuna göre düzenlenmesi gereklidir. Ağır GBS’de psikolojik destek de çok önemlidir (2).

2.11.2. İmmunmodulator Tedavi

Plazmaferez (PF) ve IVIg, GBS tedavisinde önemli ölçüde faydası gösterilmiş iki tedavi yöntemidir. Her iki tedavide ilk 2 hafta içinde kullanılmaktadır. Amerikan Nöroloji Akademisi, yetişkin hareket edemeyen hastalar için bu süreyi ilk 4 hafta olarak önermiştir (115).

a) Plazmaferez: Beş yüzden fazla hastayı kapsayan 3 prospektif kontrollü çalışma PF’nin GBS’de etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar sonucunda tedavi edilen grupta; 4 hafta sonunda kas gücünde iyileşmenin daha iyi olduğu, destekle ve desteksiz yürüme ve ventilatörden ayrılma için gerekli sürenin daha kısa olduğu gösterilmiştir (116,117,118).

PF, plazma ile kan hücrelerinin birbirinden ayrılması ve sonrasında kan hücrelerinin albumin ve serum fizyolojik ile dolaşıma geri verilmesi esasına dayanan bir yöntemdir. İşlem sırasında 2-4 litre plazmanın işlenmesi ile kompleman, koagülasyon faktörleri ve immünglobulinlerde %60 oranında azalma sağlanabilmektedir. 3 ila 5 seans uygulama ile immünglobulin düzeylerinde %90 oranında azalma olmakta ve immünglobulinlerin yeniden normal kan düzeylerine ulaşmaları birkaç hafta sürmektedir. Bu tedavi yöntemi ile geçici bir süre patojenik antikorların ortadan kaldırılması sağlanmaktadır (119).

PF’de standart uygulama, kilogram başına 200-250 ml plazmanın 7- 14 günde değiştirilmesi şeklindedir (her seferde 50 ml/kg olmak üzere 5 değişim) (97).

Bir Fransız GBS çalışması replasman sıvısı olarak etkinlik yönünden albümin ve taze donmuş plazma arasında fark bulamamıştır, ancak taze donmuş plazma alan grupta komplikasyonların daha fazla olması albümini tercih sebebi yapmaktadır (116).

Ciddi otonomik tutulumu ve elektrolit bozukluğu olan hastalara plazmaferez uygulaması önerilmemektedir (2). İşlem sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar; damar yatağının korunması ve hipotansiyondan kaçınılmasıdır. Olası komplikasyonlar ise anafilaksi, pulmoner emboli, hepatit, hemoraji, sepsis, hipokalsemi ve sıvı-elektrolit dengesinin bozulmasıdır (119).

b) IVIg tedavisi: Plazmaferez gibi IVIg de yürüyemeyen ya da yardımla yürüyen hastalara ilk 2 haftada uygulandığında oldukça etkin olduğu kanıtlanmıştır (2).

IVIg tedavisi, bağışıklık yanıtını pekçok düzeyde etkileyebildiği tanımlanmakta ve bu nedenle de birçok hastalıkta denenmektedir. İnfüze edilen Ig G'nin immünmodülatuvar etkisi; B hücrelerinden antikor salgılanması ve otoantijenlere bağlanarak antijen-antikor oluşumunu engellemek şeklindedir (119) Ayrıca Fc reseptörlerini de bloke etmektedir (120). Bunun yanında sitokin sentezini baskılayarak, MHC-II sunulmasını maskeleydiği de öne sürülen mekanizmalar arasındadır (119).

IVIg'in GBS'de etkinliği ile ilgili ilk büyük çalışma Hollanda Guillain-Barré Çalışma Grubu tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada PF ve IVIg karşılaştırılmış, sonuçta iyileşen hasta sayısı ve iyileşme için geçen zaman yönünden IVIg, plazmafereze üstün bulunmuştur (121). Ancak bu çalışmada PF grubunun önceki kontrollü çalışmalarına göre daha kötü sonuçlar vermiş olması nedeni ile eleştirilere hedef olmuştur. Bu sonuç PF grubuna alınan hastaların IVIg grubuna göre daha ağır hastalar olmasına bağlanmıştır. 1997 yılında yayınlanan "Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Sendromu Trial Group"un çalışması bu konuya açıklık getirmiştir. Bu çalışmada yine PF ve IVIg karşılaştırılmıştır. Dört hafta sonunda dizabilitede düzelme, ventilatörde kalma süresi, yardımsız yürüme için geçen süre ve 48 hafta sonunda yardımsız yürüyebilen hasta sayısı karşılaştırıldığında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Yan etki görülen hasta sayısı açısından 2 grup arasında fark bulunmamıştır (122).

Yapılan çalışmalarda IVIg ve PF'nin birlikte uygulanması ile IVIg veya PF'in tek başına uygulanmasının farklı sonuçlar vermediği dolayısıyla bu tedavi yöntemlerinden birinin seçilmesinin uygun olduğu anlaşılmıştır (2).

Baş ağrısı, miyalji, artralji, nezle benzeri semptomlar, ateş ve vazomotor reaksiyonlar gibi hafif yan etkiler; infüzyon akım hızının yüksek olduğu durumlarda gözlenebilir. Ig A eksikliği olan hastalarda Ig A içeren ilk IVIg infüzyonunu takiben anaflaksi, aseptik menenjit, konjestif kalp yetmezliği, trombotik olaylar ve böbrek yetmezliği gibi daha ağır komplikasyonlar da bildirilmiştir. Özellikle inme ve koroner tromboz gibi vasküler komplikasyonların oranı; 2 gün boyunca 1,0 g/kg/gün IVIg programı uygulanan hastalarda, daha standart bir program olan 5 gün boyunca 0,4 g/kg/gün IVIg infüzyonu yapılmış olanlardan daha yüksektir (4). Literatürde IVIg'in yüksek dozda uygulandığı bir hastada oluşan hiperviskositeye bağlı gelişen bir ensefalopati olgusu bildirilmiştir (123).

IVIg ve PF tedavilerini kombine uygulandığı vakalarda, başlangıç iyileşmesinin ardından meydana gelen bir veya birden fazla sayıdaki kötüleşme dönemi “tedavi ilişkili fluaktuasyonlar” olarak adlandırılır. Bu durum hızlı başlangıçlı KİDP hastalarından ayırma güçlük yaratır (4).

c) Kortikosteroidler: GBS'de kortikosteroid tedavisi çelişkili sonuçlar vermiş, hastalığı daha da kötüleştirdiği, PF ile birlikte verildiğinde PF'in etkisini maskeleydiği ve relapsı arttırdığı ileri sürülmüştür (124).

Hughes ve arkadaşlarının 242 hastada yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada yüksek doz intravenöz metilprednizolon tedavisi alan grup ile plasebo grubu karşılaştırılmış, prognoz açısından iki grup arasında anlamlı farklı olmadığı saptanmıştır (125).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada IVIg'e ek olarak 5 gün süreyle İVMP (500 mg/gün) uygulanan grupla, sadece IVIg alanlar karşılaştırıldığında steroid alan gruptakilerin, anlamlı bulunmasa da, 4. haftada dizabilite skalasında bir derece ilerlediği gözlenmiştir (2).

2.12. GBS’de Yutma Bozukluğu

2.12.1. Yutmanın nörofizyolojisi

Yutma, istemli ve refleks komponenti olan kompleks bir sensorimotor olaydır. Belli bir zaman sırası içinde dudaklar, dil, ağız tabanı, yumuşak damak, farinks, larinks, özefagus ve solunum kaslarının aktivasyonu ile oluşur (126).

Refleks yutma, orofarinks ve özefagus içindeki duysal yapılardan alınan bilgiler kullanılarak, beyin sapı seviyesinde koordine edilerek gerçekleştirilmektedir. İstemli yutmaya yalnızca motor ve duysal korteks yapılarından bilgiler değil diğer serebral yapılardan kaynaklanan aktiviteler de katılmaktadır (127).

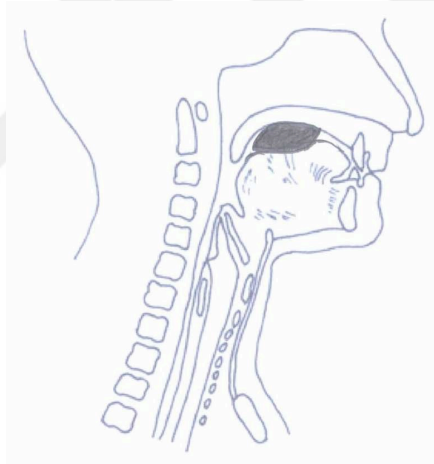
Yutma oral faz, faringiyal faz ve özefagiyaal faz olmak üzere 3 faza ayrılır (126). Bu komponentler aynı zamanda lokmanın her bir komponentteki yönünü yansıtabak tarzda “horizontal ve vertikal alt sistemler” olarak da ayrıştırılmaktadır (kişinin yutma esnasında dik pozisyonda olduğu kabul edilerek). Yutmanın oral fazı horizontal alt sistemi oluşturmaktadır ve temel olarak istemli özelliğindedir; faringiyal ve özefagiyaal fazlar ise birlikte vertikal alt sistemi oluşturmaktadır ve temel olarak refleks kontrol altındadır (127).

Literatürde ilk fazı oral hazırlık dönemi kabul ederek, oral hazırlık fazı, oral faz, faringiyal faz, özefagiyaal faz olmak üzere 4’e ayıran yayınlar da mevcuttur (128).

Oral ve faringiyal fazlar, oral fazın sonuna doğru birbiriyle çok yakın bağlantılı olduğu için birlikte “orofaringiyal yutma” olarak tanımlanır. Bu nedenle orofaringiyal ve özofagiyaal faz olarak sınıflamak da mümkündür (129).

Orofaringiyal yutma süresi kısadır ve 0.6-1 sn arasında değışir ve insanlar dahil çalışılan memelilerde sabittir (130). Orofaringiyal yutmanın kompleks yapıli olması ve kısa sürmesine karşın özofagiyaal faz basit ve uzundur (129). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda özofagiyaal fazın 10 sn’yi aşabileceği gösterilmiştir (130).

1) Yutmanın oral fazı: Yutma olayının başlangıç dönemidir, istemli bir eylemdir. Dilin hazırlanmış lokmayı, uç kısmından ortaya toplayıp ağız boşluğunun arkasına göndermesidir. Bu olay sırasında dil ve dil tabanı yukarı yükselerek lokmanın dil ve sert damak arasında sıkışmasını sağlar. Böylece ağzın ön kısmı ve ağız boşluğunun üst ve altından dil aracılığı ile sıkışan gıda materyali ağız boşluğunun gerisinde farinkse doğru gönderilmiş olur. Ağız tabanında bulunan suprahoid-submental kasların dili yukarı kaldırmada önemli görevleri vardır. Submental kaslar bunu yaparken hyoid kemik ile bağlantıları nedeni ile dolaylı olarak larinksin yukarı çekilmesini tetikler. Yine buksinatör ve orbikülaris oris gibi kaslarının kontraksiyonu sayesinde ağız boşluğunun sıkıca kapatılması katı veya sıvı lokmaların dışarıya kaçmasını engellenir. Ağız veya çenenin kapatılmasında masseter gibi çene kapatıcı kasların rolü de vardır. Bu dönem, yutmanın faringiyal döneminin tetiklenmesi ile sonlanır (129).



Şekil-3: Yutmanın oral fazı (Literatür 128'den alınmıştır).

2) Yutmanın faringiyal fazı: Esas olarak glossofarengiyal ve vagal sinirler tarafından başlatılan refleks yutma hareketinden ibarettir. Refleks yutma, istemli oral faz tarafından başlatılabileceği gibi ön tonsil plikası veya onun etrafındaki afferent reseptörlerin uyarılması ile de tetiklenebilir (128). Bu evredeki meydana gelen olaylar şöyle sıralanabilir:

a) Yutma sırasında hava yolunu korunması: Velofaringiyal istmus ve larinks kapanıp yukarı çekilir. Yumuşak damağın geri/yukarı devinimi de nazofarinksi

kapatır. Larinksin yükselmesi hava yolunun korunmasında en fazla yaşamsal önemi taşır. Bunun için submental/suprahoid kasların kontraksiyonu ile hyoid kemiğin ve dolayısıyla larinksin yukarı çekilmesi söz konusudur. Bu aksiyon aynı zamanda laringiyal vestibulun kapatılması ve larinksin dil tabanı altında antero-superior olarak yer değiştirmesini kolaylaştırır (126).

b) Dilin bir pompa gibi lokmayı farinks ve özefagusa itiş i ikinci önemli vital işlevdir. Bunun hemen arkasından farinksi arkadan saran faringiyal konstriktör kaslarda sıralı peristaltik kontraksiyonlar meydana gelir ve bu aşağı doğru inen kasılma dalgası, farinkste bulunan materyali özefagusa iter (126).

c) Üst özefagiya l sfinkter (ÜÖS) farinks ile özefagus arasında yer alır. İstirahatte tamamen kapalı olan sfinkter lokma kitlesinin bu hizaya gelmesi ile gevşer ve açılır, gıda materyali özefagusa geçer. Bundan sonra sfinkter yeniden kapanır. Bununla birlikte yutmanın faringiyal dönemi tamamlanır (126).

3) Yutmanın özefagiya l fazı:

Vagal sinir, servikal ve torasik sempatik gangliyondan oluşan otonomik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Bu evre, bolusun gevşemiş krikofarengiyal kası geçip servikal özefagusa vardığı zaman başlar. Özefagusun iskelet kası içeren servikal kısmında bolus hızla ilerlerken, düz kas içeren torasik segmentte nispeten yavaşça aşağı kayar. Bolusun özefagus boyunca hareketinde son nokta gastroözefagiya l bileşkede alt özefagiya l sfinkterdir (128). Alt özefagiya l sfinkter gevşeyerek bolus mideye ulaşır (127).

2.12.2. Kraniya l sinirler ve yutma

a) Trigeminal sinir: Maksiller dalı yumuşak ve sert damak mukozası duyusunu sağlar. Mandibular dalı ise dilin 2/3 müköz membranından duyu alır. Motor sinirler çiğneme ve/veya yutma ile ilgili olarak; milohyoid, anterior digastrik, masseter, pterigoid ve temporal kasları innerve eder (131).

b) Fasiyal sinir: Motor lifleri yutma ve çiğneme rolü olan orbikülaris oris, buksinatör, stilohiyoid, posterior digastirik kasları ve platismayı innerve eder (132).

Parasempatik lifler ise nükleus salivatorius superiordan çıkar, n. intermedius ile taşınarak lifler lakrimal bezde, submandibular ve sublingual tükürük bezlerinde sonlanır.

Duyusal lifler, trigeminal sinirin bir dalı olan lingual sinir ve korda timpani içinde ilerleyerek, dilin 2/3 ön kısmının tad duyusunu genikulat gangliona taşırlar. Buradan kalkan lifler n. intermedius içinde ilerleyerek, nükleus traktus solitarius'da (NTS) sonlanır. Dilin posteriorundan girdi alan glossofaringiyal duyusal liflerle ve epiglotta girdi alan vagal duyusal lifler NTS'de birleşirler. Tat lifleri tek taraflı olarak talamusun ventroposteromedial çekirdeğe yükselir, internal kapsülü geçip insulada sonlanır. Bir kısım tad lifleri otonom fonksiyonları oluşturmak üzere hipotalamusta sonlanır (132).

c) Glossofaringiyal sinir: Motor lifler nükleus ambiguustan (NA) çıkar, stilofaringiyal dallar ile stilofaringeus kasını innerve eder. Bu kasın kasılması ile faringiyal elevasyon olur, farinks genişler ve yükselir. Güvenli yutma için bu kas önemlidir. Faringiyal dallar, vagustan gelen dallarla birlikte faringiyal pleksusu oluşturur. Bu pleksus farinksin çizgili kaslarını innerve eder (133).

Preganglionik parasempatik lifler, nükleus salivatorius inferiordan doğar ve ganglion otikuma gider. Buradan çıkan lifler parotis bezini innerve eder (133).

Duyusal lifler, farinks, larinks, yumuşak damak, dilin 1/3 arka kısmının duyusunu sağlar. Gangliyondan sonra tüm afferent lifler, 7 ve 10. kranial sinirle beraber NTS'de sonlanırlar (132).

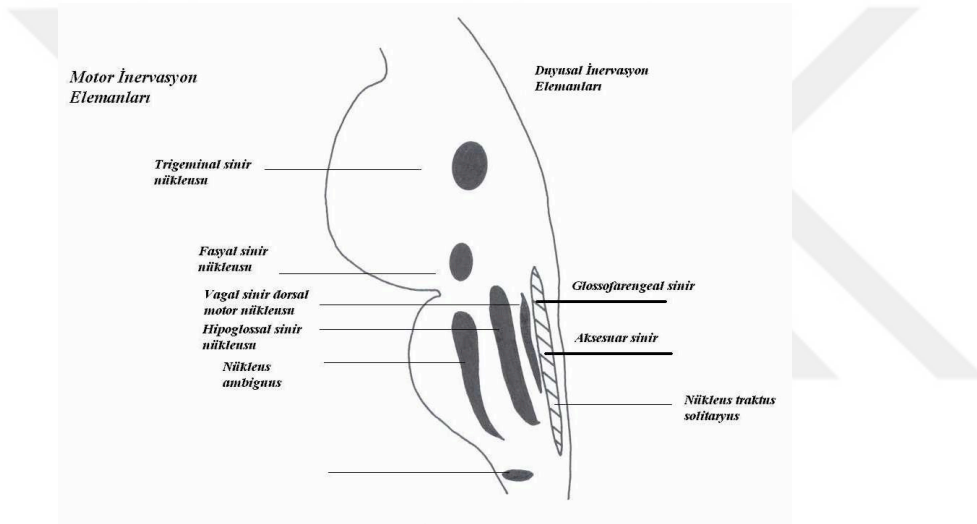
d) Vagal sinir: Yutma fonksiyonunda kritik öneme sahip olan sinirdir.

-Faringiyal dal: Glossofaringiyal sinirin ve servikal sempatik zincirin lifleriyle birlikte faringiyal pleksusa girer; farinksin ve palatum mollenin kaslarını innerve eder (134).

-Süperior Laringiyal dal: Eksternal dalı krikotiroideus kasını innerve eder. İnternal dalı duyusaldır; vokal kordların yukarısında kalan larinks ve epiglottis mukozasının impulslarını taşır (134).

-Rekürrent Laringiyal dal: Krikotiroideus dışında tüm larinks kaslarını innerve eder (134).

e) Hipoglossal sinir: Dili dışarıya çıkartan genioglossus, dili geriye çeken ve yükselten stiloglossus, dilin üst kısmını konveks hale getiren hyoglossus kasını innerve eder (135).



Şekil-4: Yutmanın beyin sapı seviyesindeki kontrolü ve yutma işleminde rol alan kranial sinirler (Literatür 128'den alınmıştır).

2.12.3. Beyin sapı ve yutma

Kas kasılması ve inhibisyonun sıralaması beyin sapı ve nöral yapılarında üç seviyede incelenir (129):

1- Afferent ve/veya inen girdi: Periferal ve santral yutma afferentler liflerinin sonlanma bölgeleri

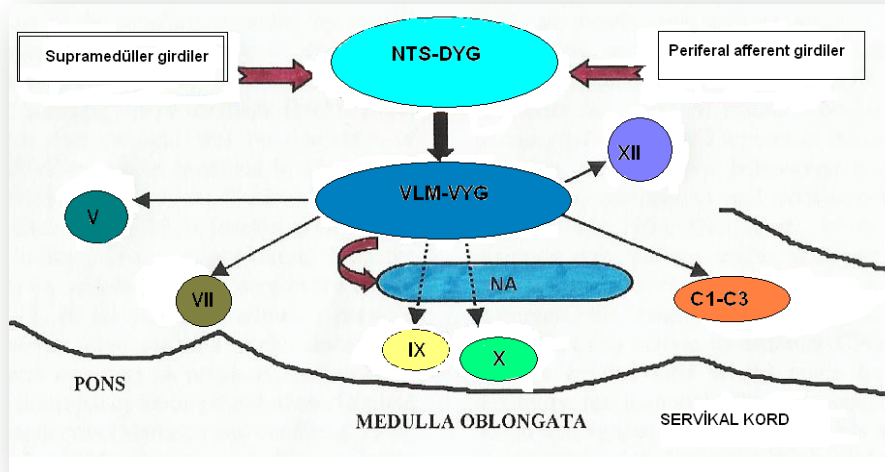
2- Efferent seviye: Yutma kaslarına innervasyon sağlayan kranial motor çekirdeklerin motor nöron havuzu

3- Afferent-efferent seviyelerle bağlantılı olan premotor nöronların internöral ağı.

Premotor nöronlar ya da internöronlar yutmanın motor sekansını başlatır ya da organize eder ve “santral patern jeneratör” (CPG) olarak bilinir. Yutmanın premotor nöronları bulbusta NTS’de, NTS’yi saran retiküler ağ ve ventrolateral medulla oblongatadaki NA’da bulunur. Bu internöronlar beyin sapında dorsal yutma grubu (DYG) ve ventral yutma grubu (VYG) olarak iki bölgede toplanır. DYG; NTS ve etrafındaki nöronları içerir. VYG; NA’daki internöronlardan oluşur (129).

NTS’yi içine alan DYG nöronları sayesinde, NA civarındaki VYG nöronları aktive edilir. VYG’ler de yutmadaki bütün motor nöron havuzlarını sıralı olarak aktive ederler. Bunlara trigeminal, fasiyal, glossofaringiyal, vagal ve hipoglossal sinir motor nöron havuzları dahildir. DYG içindeki premotor nöronlar, yutmanın tetiklenmesi, ardışık veya ritmik yutma paterninin şekillenmesi ve zamanlamasını sağlarlar. VYG içindeki premotor nöronlar ise DYG tarafından sağlanan bu nöral paterni birden çok motor nöron havuzuna sıralı olarak dağıtırlar. Bunlardan dorsal gruptakilere “generator” nöronlar, ventral gruptakilere ise “switching” nöronlar adı verilir. Bu premotor nöronlar, motor nöron havuzlarını, 2 yanlı bağlantıları nedeni ile bilateral olarak aktive ederler. Yutmanın motor sekansı temel olarak ipsilateral hemi-CPG tarafından gerçekleştirilir ve kontralateral CPG’ye bilgi gönderilir (129). Yutma senkronizasyonunda NTS nöronları hayati önem taşır (Şekil-5).

Üst beyin sapında uyarıldığında yutmayı başlatan iki bölge; trigeminal sinirin motor nükleusunun hemen arkasındaki retiküler formasyon ve ponstur. Yutmayı kontrol eden motor nöronların ardışık olarak bir düzen içinde uyarılmasını sağlayan yapı alt beyin sapı yutma yollarıdır. Merkezi yutma yolları, faringiyal evrede rol alan kasların aktivitesini çeşitli seviyelerde kontrol eder. Aynı zamanda solunumun ve özefagusun proksimal ve distal sfinkterlerinin inhibisyonu da sözkonusudur (128).



Şekil-5: Yutmanın santral patern jeneratörlerinin (CPG) şematik gösterimi (Literatür 129'dan alınmıştır). Periferik ve supramedüller girdiler NTS'ye gelir (NTS-DYG). NTS-DYG ventrolateral medulladaki NA ile komşu ventral yutma grubunu aktive eder (VLM-VYG). VLM-VYG bilateral olarak trigeminal, fasiyal, glossofaringiyal, vagal, hipoglossal sinirlere ve C1-C3 spinal sinirlere çıktı gönderir.

2.12.4. Serebral korteks ve yutma

Yutmanın santral kontrolünün inferior presentral girusun kortikal süpervizyonu ve modülasyonu ile beyin sapında oluşturduğu tanımlanmıştır. Ancak son zamanlarda istemli yutmada gerçekleştirilen pozitron emission tomografi (PET) ve transkraniyal manyetik stimülasyon çalışmalarıyla daha kompleks bir mekanizmanın varlığı ortaya konmuştur (127).

İstemli yutmadaki PET çalışmalarında en kuvvetli aktivasyonun görüldüğü yer, dil ve yüzün kortikal temsiline olduğu inferior presentral girus içindeki lateral motor kortektir. Zald ve Pardo bu alanda bilateal aktivasyon saptarken Hamdy ve ark.'ları asimetrik aktivasyon saptamışlardır (127). İstemli yutma sırasında suplemer motor alan (SMA), anterior singulat alan, insula, operküler korteks, parietookspital ve temporal kortekste aktivasyon saptanmıştır. Ayrıca yutma ile ilgili olarak talamus, bazal gangliyonlar ve serebellumda da aktivite kaydı gösterilmiştir (129).

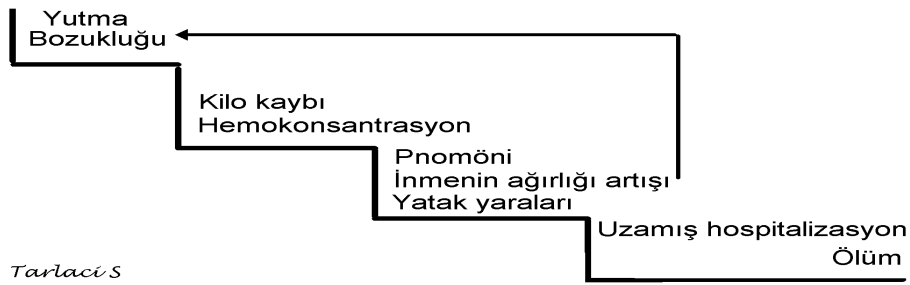
SMA istemli yutmanın hazırlanmasında rol oynayabilir ve anterior singulat korteks otonomik ve vejetatif işlevlerin monitorizasyonunu etkileyebilir. Sağ anterior insular bölgenin aktivasyonu da tat ve diğer ağız içi duyular ile yutmanın modülasyonunu sağladığı ileri sürülmektedir. İnsular bölge lezyonlarında yutma eşiğinin artışı ile faringiyal fazda gecikme ortaya çıkabilir. Serebellar bölgenin aktivasyonu ise koordinasyon, zamanlama ve yutmanın evreleri ile ilgili serebellar girdileri yansıtır olabilir (127).

Bir genelleme yapmak gerekirse beyin sapı yutma için önemli nöronal bağlantılar içerirken, korteks yutmanın başlatılması ve yutma sırasındaki nöronal aktivite seviyesinin kontrolü açısından önemlidir (128).

2.12.5. Disfaji

Yutma düzeneğinin güçsüzlüğü ve inkoordinasyonu, disfaji ve zamanla aspirasyon olarak kendini gösterir (136). Yutmanın düzeneğinin bozulması sonucunda;

- 1) Yutmanın başlamasındaki zorluk
- 2) Sıvıların nazal regürjitasyonu
- 3) Yutma sırasında öksürme ve nefes tıkanıklığı görülür (136) (Şekil-6).



Şekil 6: Yutma bozukluğunun neden olduğu olayların basamaklı seyri (Literatür 137'den alınmıştır).

Nörojenik disfaji: Santral ve periferik sistem kökenli birçok hastalık yutma mekanizmasını bozabilir. Serebral korteks, subkortikal beyaz cevher, subkortikal gri

cevher, beyin sapı ve periferik sinirleri etkileyen olaylarda klinik tablonun bir parçası olarak disfaji oluşabilir (127) (Tablo-7).

Tablo-7: Nörojenik disfaji nedenleri (Literatür 127'den alınmıştır).

1) Orofaringiyal

- Arnold-Chiari Malformasyonu
- Bazal ganglia hastalıkları: Biotine yanıtı, kortikobazal dejenerasyon, Lewy cisimcikli demans, Huntington hastalığı, multisistem atrofi, nöroakantositoz, Parkinson hastalığı, progresif supranükleer palsi, Wilson hastalığı
- Santral pontin miyelinozis
- Serebral palsi
- İlaçlarla ilgili: siklosporin, tardif diskinezi, vinkristin
- Enfeksiyöz: beyin sapı ensefaliti, difteri, polimiyelit, kuduz, progresif multifokal lökoensefalit
- Kitle lezyonları: apse, hemoraji, metastatik tümörler, primer tümörler
- Motor nöron hastalıkları: amiyotrofik lateral skleroz
- Multipl skleroz
- Periferik nöropatiler: Charcot-Marie-Tooth hastalığı, Guillain-Barré sendromu
- Spinoserebellar ataksi
- İnme
- Siringobulbi

2) Özefagiyal

- Akalazya
- Otonomik nöropatiler: diyabetes mellitus, familyal disotonomi, paraneoplastik sendromlar
- Bazal ganglia hastalıkları: Parkinson hastalığı
- Chagas hastalığı
- Özefagus motilite bozuklukları
- Skleroderma

2.12.6. Orofaringiyal yutmada tanı yöntemleri

Disfaji değerlendirilmesine yönelik olarak basit yatak başı testlerinden ayrıntılı radyolojik analizlere dek oldukça geniş bir aralıkta, birçok tanısal test geliştirilmiştir (127) (Tablo-8).

Tablo-8: Disfajili hastayı inceleme yöntemleri (Literatür 126'dan alınmıştır).

1- Yatak başı muayenesi: -Dil ve ağzın motor kontrol bakışı -Oral/faringiyal refleksler -palatal refleks -öğürme refleksi (GAG refleksi) -öksürme refleksi -Ağız içi duyu muayenesi -Laringoskop ile larinksin muayenesi - Akciğerlerin klinik ve radyolojik muayenesi - Nutrisyon ve hidrasyon muayenesi
2- Su yutma testleri
3- Videofluoroskopik, diğer radyolojik çalışmalar ve radyoizotop çalışmaları
4- Manometrik çalışmalar ve diğer faringo özefagiyal motilite testleri ve endoskopi
5- Klinik nörofizyolojik çalışmalar
6- Kortikal uyarmı, fonksiyonel MRG ve PET çalışmaları
7- Diğer (elektroglottografi, akustik analiz)

Bu testlerden videofluoroskopik/sinefluoroskopik yöntemlerle manometrik ölçümler, disfajili bazı olgularda çok gerekli olabilirler, fakat bu yöntemler pahalıdır, çok zaman alıcıdır. Bazen nörolojik tablosu ağır disfajik hastalarda bu yöntemleri kullanmak zorlaşabilir. Bu yöntemler genellikle radyoloji, gastroenteroloji,

otolaringoloji kliniklerinde veya özelleşmiş yutma merkezlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca bu yöntemler son organ ile ilgili yöntemlerdir ve beyin, beyin sapı ve periferik sinir mekanizmalarına ışık tutucu değildir (126).

Daha ileri radyolojik, manometrik ve ileri elektrofizyolojik testlerin kullanılmasından önce basit tarama testleri geliştirilmiştir. Bunların çoğu hasta bir bardaktan su içerken klinik gözlemlere ve subjektif değerlendirmelere dayanır. Yutulan sabit su miktarının yutma zamanı veya belirli bir zaman periyodu içinde içilen su miktarı ölçülmektedir. Bir kol saati yardımıyla her bir yutmadaki laringiyal vertikal deyinimler sayılabilmektedir. Bu arada oluşan öksürük ve aspirasyon belirtileri not edilmektedir. Bu yöntemler disfajinin mekanizması hakkında çok bilgi vermezler (126).

Sayılan tüm yutma değerlendirme yöntemlerinde hastaya komut verilerek yutması istenmektedir dolayısıyla bu tip yutmalar “voluntary induced swallowing” veya “istemli yutma mekanizmaları” içine girer. Yani orofaringiyal yutmayı tümüyle serebral korteksten ve diğer subkortikal yapılardan ayırt ederek sadece beyin sapı yutma merkezi ile orofarinks arasındaki ilişkiyi incelemek imkansızdır. Bu nedenle istemli yutmanın ötesinde ayrıca istem dışı olarak spontan yutmaları da saf olarak incelemek gerekir. Şimdiye kadar büyük çoğunlukla araştırmalar istemli yutmalara yöneliktir. Oysa spontan yutmalarla yapılan çalışmalar son derece sınırlı ve az sayıdadır (128).

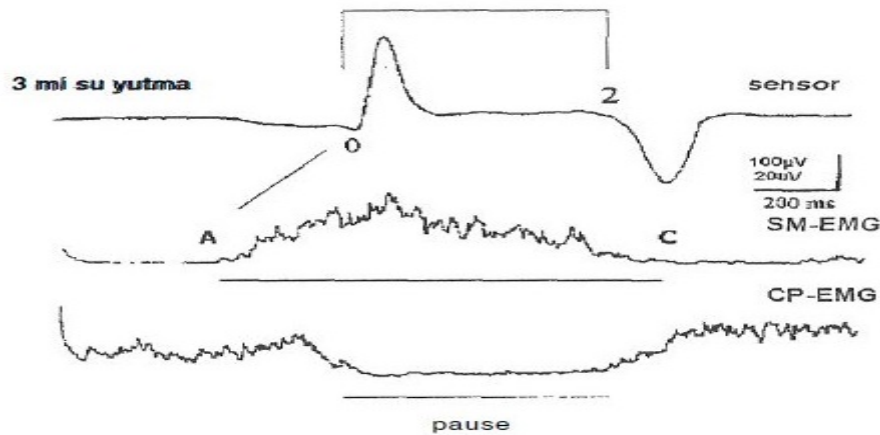
2.12.7. Su yutma testi

Yutma ve nörojenik disfaji için diğer bilgiler, klinik nörofizyoloji çalışmalarından gelmektedir. Aşağıdaki elektrofizyolojik yöntemler yutmanın temel periferik işlevlerine dayandırılarak geliştirilmiştir.

1) Faringiyal yutmanın başlangıç ve süresi submental/suprahoid kaslar yolu ile ölçülebilir (SM-EMG). SM kasları orofaringiyal yutmayı başlatmak için birbiri ardına kontraksiyon yaparlar, SM-EMG için yüzeyel elektrodlar çene altına bilateral olarak orta hattan yapıştırılarak elde edilir. Burada başlıca milohyoid ve digastrikus

anterior (trigeminal sinir) ile geniohyoid kasından (hipoglossal sinir) total EMG aktivitesi toplanır. Bu kaslar laringiyal kaldırıcı olarak larinksi yukarı çekerler ve yutma olayında tetikleyici rol oynarlar. Bu kaslar tüm orofaringiyal yutma sürecinde aktiftirler ve dolayısıyla SM-EMG süresi bize orofaringiyal yutmanın total süresini de verir (138).

2) Yutma sırasında boyundaki tiroid ve krikoid kıkırdaklarının vertikal deyinimleri kolaylıkla izlenir. Eğer buraya tiroid ve krikoid kıkırdakları arasına bir piezoelektrik deyinim sensörü yerleştirilirse bu sensör yutma sırasında larinksin deyinimlerini monitorize eder. Larinksin yukarı çıkışı önce ve iniş hareketi sonra olmak üzere iki defleksiyon meydana gelir. Bu iki defleksiyonun ölçülmesi bize indirek olarak faringiyal dönemin süresini verir. Laringiyal sensör ile SM-EMG birlikte kaydedilirse, örneğin verilen 3 ml suyun yutulması öncesi tetiklenme süresi hakkında da fikir sahibi olunur. SM-EMG'nin başlangıç noktasından, larinksin yükselmesini gösteren ilk defleksiyona dek olan zaman aralığı kortikobulber tetiklenme süresini bize verir. Krikofaringiyal kas (CP) konsantrik bir iğne elektrod yardımı ile (veya tel elektrod) perkütan yolla direk olarak incelenir. Bu yolla kasın tonik aktivitesi ve yutma sırasındaki değişimi diğer fizyolojik değişkenlerle birlikte ölçülebilir (CP-EMG) (138). Bu ilişkiler Şekil 7'de görülmektedir (126).



Şekil-7: Normal bir olgudan elde edilen larinks sensor sinyali, SM-EMG ve CP-EMG kaydı görülmektedir. 0-2, A-0 ve A-C süreleri ile CP-EMG pause kaydı üzerinde gösterilmiştir. A-0: Yutmanın tetiklenme süresi, 0-2: Larinksin yukarıda kalış süresi, A-C: Submental kasların toplam aktivite süresi (Literatür 126'dan alınmıştır).

3) Dudaklar, dil ve faringiyal konstriktör kaslar yutmanın değişik sorunlarına göre incelenebilir. Perioral kasların oral dönemin başlangıcında sabit bir aktivitesi olduğu ortaya konabilir. Laringiyal adduktor kasların yutma sırasındaki EMG aktivitesi iğne elektrodlarla ölçülebilir ve yutma sırasında bu kasların yoğun aktivasyonu gözlenebilir. Bütün bu kaslar içinde sadece perioral kaslar, SM kasları ve masseter kasına yüzeyel elektrodlarla yaklaşılabılır (138).

EMG yönteminde tercih edilen yutma kasları şunlardır (129):

- Çene kasları ve perioral kaslar
- Submental ve suprahoid kaslar
- Dil kasları
- Laringiyal ve faringiyal kaslar
- CP kas

a) Tek lokma analizi: Şekil-7'de görüldüğü gibi 3 mL su verildiğinde, bireyin SM-kasları, CP-kası ve larinks devinimleri kolaylıkla incelenebilir. En üstte laringiyal sensordan elde edilen kayıt görülmektedir. Normalde larinkste iki devinim ve dolayısıyla sensörde iki defleksiyon oluşur. Bunlardan birinci defleksiyon ("0") yukarı larinks devinimini, ikinci defleksiyon ise ("2") ise aşağı larinks devinimini göstermektedir. Bu iki defleksiyonun başlangıç noktaları arasındaki interval (Şekil-7'de 0-2 intervali) bize larinksin yükselmesi, kapanması ve yukarıda kalması için gerekli olan zamanı yansıtır (126).

Şekil-7'deki ikinci trase yutma sırasındaki SM-EMG aktivitesini göstermektedir. SM-EMG'nin total süresi (A-C) yutmanın başlangıcı ve süresi hakkında yararlı bilgiler verir. Yukarıda değinildiği gibi SM-EMG'nin başlangıcından (A), larinksin yukarı devinimi başlangıcına (0) kadar olan zaman intervali ise (A-0 intervali), dil ve SM-EMG kaslarının istemli devinimi ile yaratılan faringiyal yutma zamanının tetiklenme süresini verir (Şekil-5'de A-0 intervali). Bu intervalin kortikobulber motor lifler tarafından kontrol edildiği, buna karşılık SM-EMG'nin geri

kalan kısmının ise, bulber yutma merkezi tarafından kontrol edildiği saptanmıştır (126).

Şekil-7’de en altta görülen trase ÜÖS’ün EMG kaydını göstermektedir. İstirahatte yüksek frekanslı bir tonik EMG aktivitesi bulunurken, bu tonik aktivite yutma sırasında ortadan kalkar (Şekil 7’de "pause"). Bu 400-600 msn süreli "CP-EMG pause" larinksin yukarı hareketi ile birlikte başlar, larinksin aşağı deviniminden hemen önce sona erer ve bir rebound aktivite artışı ile sfinkter kapanır. Bu elektrofizyolojik olayların araştırılması, yutmanın değerlendirilmesi bakımından büyük önem taşır. Bu tip bir teste "single bolus analysis" (**tek lokma analizi**) denilmektedir (126). Buradaki normal ölçümlerden sapma olduğunda disfajik hastada nasıl bir fizyopatolojik mekanizmanın işlediği hakkında fikir edinilmektedir (Tablo-9) (126).

Tablo-9: Normal kontrol olgularında yapılan su yutma çalışmalarında elde edilen parametrelerin üst limitleri (Literatür 126’dan alınmıştır).

Yaş Grubu	Disfaji Limiti* (ml)	0-2 laringiyal relokasyon süresi	Yutma jitteri (msn)	Submental EMG süresi (msn)	A-0 intervali** (msn)
17-39	>20	726	174	1064	495
40-59	>20	702	180	986	520
60-81	>20	688	216	1250	492

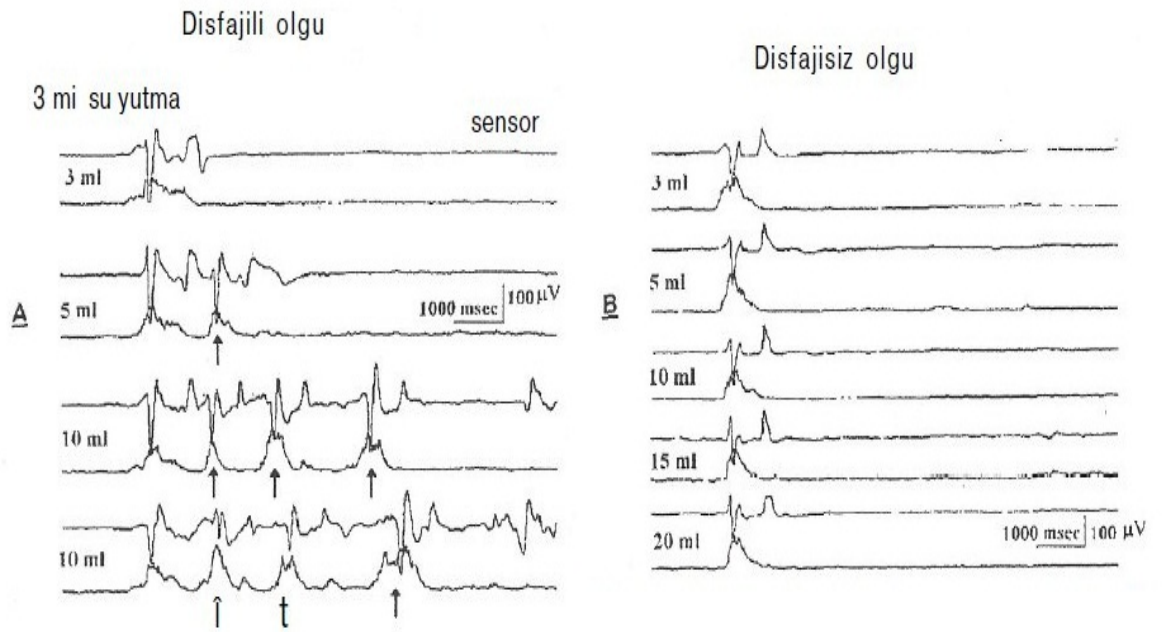
* Disfaji limiti 20 ml altı kabul edilmiştir.

**A-0 intervali SM-EMG başlangıcı ile laringiyal sensorun ilk defleksiyonu arasındaki zaman dilimidir.

b) Disfaji limiti (DL): Tek lokma analizinin yanısıra, disfaji varlığından kuşku duyulan bir hastada tanıyı destekleyen bir yöntem daha mevcuttur. “Disfaji limiti”, “Parçalayarak yutma” denen bir fizyolojik yöntemde dayanmaktadır (138). Normal bireyler 20 ml civarındaki suyu bir kerede yutarlar. Yutma bozukluğu olan hasta bunu yapamaz ve 8 saniyelik bir süre içinde 20 ml veya daha az miktardaki suyu iki veya daha fazla kerede yutma ihtiyacı duyar (138). Şekil-8a’da görüldüğü gibi disfajili bir ALS hastası verilen su miktarlarını 5 ml sudan itibaren çift yutmaya

başlamıştır. Bu hasta için 5 ml onun disfaji limitidir. Oysa disfajisi olmayan bir amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastası normal bireyler gibi 3 ml'den 20 ml'ye dek artan hacimlerde verilen su miktarlarını tek defada yutmaktadır (126), (Şekil-8b).

DL metodu, orofaringiyal disfajiyi objektif olarak gösteren çok duyarlı ve spesifik bir testtir (126).



Şekil-8: 3-20 ml su yutma sırasında elde edilen laringiyal sensor ve SM-EMG traseleri görülmektedir (Literatür 126'dan alınmıştır). **a)** Olgu 5 ml den itibaren verilen suyu iki veya daha fazla kerede bölerek yutmaktadır (ok ile gösteriliyor). Bu olguda disfaji limiti 5 ml. **b)** Disfajisi olmayan olgu ise 20 ml ye kadar verilen su miktarlarını bir kerede yuttuğu görülmektedir.

c) Ardışık su yutma: Devamlı ve ardışık bir şekilde bardaktan su içme ve İngilizce adıyla “Sequential water swallowing” kısaca SWS, insanda oldukça yeni uygulamaya konmuş bir su yutma testidir. Günlük yaşama daha yakın olarak, orofaringiyal yutmanın fizyolojisini inceler ve disfaji tanısına katkıda bulunur (139).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

26/02/2013 tarihi ile 12/04/2014 tarihleri arasında motor ve/ya duyuşal semptomlarla seyreden demiyelinizan ya da aksonal akut inflamatuvar polinöropati ön tanısı ile hastanemiz nöroloji kliniğine başvuran ve interne edilen, bu nedenle tedavi alan ya da almayan, yaşları 29 ile 82 arasında değişen (ortalama 59.4 ± 15.8) 18 hasta (4 kadın, 14 erkek) çalışmaya dahil edildi. On altı hasta hastalıklarının ilk 4 haftasında, 2 hasta hastalıklarının ilk 8 haftasında bu çalışmaya alındı. Aynı dönemde benzer semptomlarla başvuran ancak kardiyopulmoner açıdan yoğun bakım izlemi gerektiren 3 olgu bu çalışmaya dahil edilmedi. Yaş dağılımı bakımından hasta grubuna benzer özellikte, sistemik hastalığı ve yutma ile ilgili şikayeti ya da bulgusu olmayan 18 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastalarda ve normal kontrol (NK) grubunda çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterleri bu bölümün sonunda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubuna çalışmanın amacı ve çalışmanın şekli ile tetkik işlemleri ayrıntılı olarak anlatıldıktan sonra onamları alındı. Hastalar nörolojik açıdan öykü ve klinik eşliğinde ayrıntılı sorgulandıktan sonra, disfajiye yönelik değerlendirmeler yapılarak demografik veri formları dolduruldu.

Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

- ✓ Hastanemiz nöroloji kliniğine başvurusu olması
- ✓ 18 yaşından büyük olması
- ✓ Asbury ve Cornblath tanı kriterlerine göre GBS tanısı almış olması
- ✓ Kardiyopulmoner açıdan stabil olması
- ✓ Çalışmaya katılmaya gönüllü hastalar olması

Hasta Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

- ✓ 18 yaşından küçük olması
- ✓ Kardiyopulmoner açıdan stabil olmaması, yoğun bakım ihtiyacının olması
- ✓ Çalışmayı kabul etmemiş olan hastalar

Normal Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

- ✓ 20- 80 yaş arası sağlıklı birey olması
- ✓ Polinöropati yapabilecek sistemik hastalığı olmaması
- ✓ Yutma bozukluğuna sebep olabilecek başka bir sistemik hastalığı olmaması
- ✓ Ciddi kardiyak ve akciğer hastalığı olmaması
- ✓ Gebelik durumu olmaması
- ✓ Sinirler üzerine etki edebilecek bir ilaç kullanıyor olmaması
- ✓ Özefagus ve orofaringiyal bölge cerrahisi geçirmiş ya da boyun bölgesine radyoterapi almış olmaması

Normal Kontrol Grubu İçin Çalışmaya Dahil Olmama Kriterleri

- ✓ Polinöropati yapabilecek sistemik hastalığı olması
- ✓ Yutma bozukluğuna sebep olabilecek başka bir sistemik hastalığı olması
- ✓ Ciddi kardiyak ve akciğer hastalığı olması
- ✓ Gebelik durumu olması
- ✓ Sinirler üzerine etki edebilecek bir ilaç kullanıyor olması
- ✓ Oral yoldan beslenemeyen hastalar (nazogastrik sonda veya perkutan endoskopik gastrostomi yoluyla beslenen hastalar)
- ✓ Özefagus ve orofaringiyal bölge cerrahisi geçirmiş ya da boyun bölgesine radyoterapi almış olması

5.1. Öykü ve Klinik Sorgulama

Hasta ve kontrol grubu olgularının yaşı, cinsiyeti, hastalığın başladığı mevsim ve ay, öncü olan hastalık, başlangıç semptomları ayrıntılı olarak değerlendirildi ve kaydedildi.

5.2. Hastalıkla İlgili Verileri Sorgulama

Nörolojik muayene bulguları, hastalık progresyonunun süresi, GBS alt tipleri, EMG bulguları, BOS bulguları, hastalığın klinik derecelendirmesi, tedavi uygulaması açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi ve kaydedildi. Hastalarının

klirik derecelendirmesi Hughes ve arkadaşlarının önerdiği sınıflamaya göre yapıldı. Bu sınıflamaya göre hastalar grade 1 ve 6 arasında sınıflandırıldı. Grade 3 ve 3'ün altı iyi prognoz, grade 3'ün üzeri kötü prognoz olarak kabul edildi.

- ✓ Grade 1: minör bulgu veya semptomlar
- ✓ Grade 2: desteksiz tek başına 5 metre yürüyebilir
- ✓ Grade 3: bir kişinin desteği veya yürüteç gibi aletlerle 5 metre yürüyebilir
- ✓ Grade 4: hiçbir şekilde yürüyemez-tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlı
- ✓ Grade 5: mekanik ventilatör ihtiyacı mevcut
- ✓ Grade 6: ölüm olarak kaydedildi.

5.3. Disfaji Sorgulaması

Nörolojik muayene sırasında kraniyal sinir bakışının yanında, fasiyal kas güçsüzlüğü, oral kavite duyusu, dil hareketleri ve öğürme refleksi özellikle değerlendirildi. Disfajinin derecelendirilmesi Ertekin ve arkadaşlarının çalışmasında kullandıkları skalaya göre yapıldı. Buna göre olgular;

- ✓ Grade 1: Klinik bulgu ve yakınması olmayan
- ✓ Grade 2: Belirgin disfaji yakınması olmayan ancak sorgulama ve klinik bakıda disfaji şüphesi olan
- ✓ Grade 3: Disfaji yakınması olan ve klinik belirti ve bulgularla desteklenen ancak nazogastrik sonda gereksinimi olmayan
- ✓ Grade 4: Ağır disfajisi olan ve oral beslenemeyenler şeklinde sınıflanmaktaydı.

5.4. Orofaringiyal Yutmanın Değerlendirilmesi -Elektrofizyolojik İnceleme

Ayrıntılı değerlendirmeleri yapıldıktan sonra GBS tanısı konan olgulara yutma fonksiyonlarını değerlendirmek, yutma fonksiyonun deri yanıtları ve EKG ile ilişkisini değerlendirmek amacı ile yutma testi uygulandı. İzlem sırasında klinik progresyon gösteren (fasiyal paralizi ve benzeri kraniyal sinir bulgusu ve/veya disfaji) hastalarda yutma testi fazla kez yapıldı. Bu grupta yutma testi 23 kez yapılmış oldu.

Elektrofizyolojik olarak yapılan yutma incelemesi hastanemiz klinik nörofizyoloji laboratuvarında gerçekleştirildi. Hasta ve normal kontrol (NK) olguları sakin durumda, istirahat halindeyken ve oturur pozisyonda kayıtlamaya tabi tutuldu. İstirahat halindeyken olguların kalp hızı, solunum kayıtları, sempatik deri yanıtı varlığı ve SM-EMG traseleri eş zamanlı olarak değerlendirildi. Bu kayıtlar dört kanallı cihazda aynı anda kaydedildi. Bazal kayıtlamadan sonra disfaji limitleri değerlendirildi. 3 ml, 5 ml, 10 ml, 15 ml ve 20 ml su ile yapıldı. Ardından 50 ml ardışık su yutma testi sırasında değerlendirme yapıldı. Her bir işlemten sonra birkaç dakikalık istirahat periyotları verildi. Eğer normal kontrol veya hasta ilave istirahat zamanı istemiş ise bu zaman verilmiş ve böylece daha rahat ve gevşek bir ortam sağlanmıştır. Tüm deneyler kaydedilmiş ve bu kayıtlar daha sonra manuel olarak değerlendirilmiştir.

Tüm kayıt ve teknik ile ilgili ayrıntılar aşağıda belirtilmiştir.

5.4.1. SM-EMG

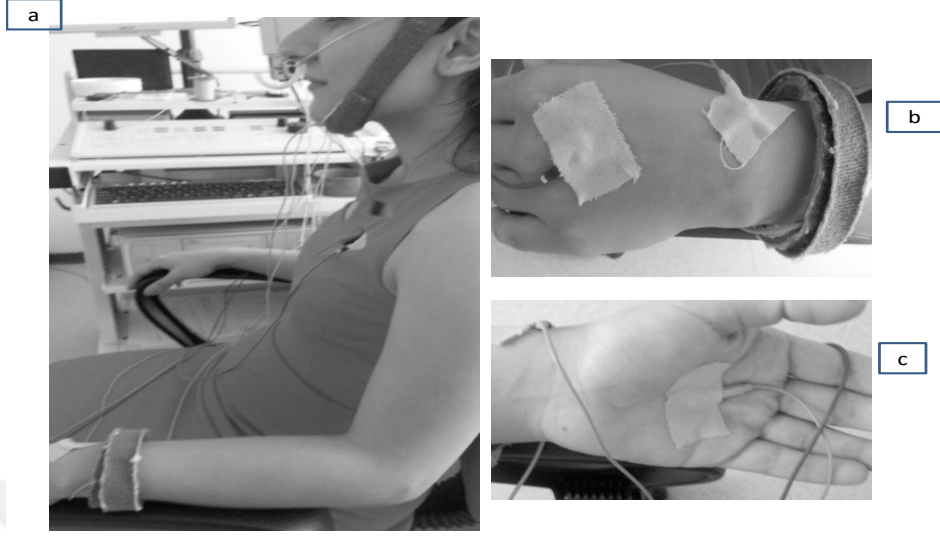
Normal kontrol grubu ile hasta grubu olguları rahat bir muayene koltuğuna oturtulmuş ve başları natürel dik pozisyona getirilmiş ve kendilerine su verilirken dişlerini oynatmamaları söylenmiştir. EMG aktivitesi; suprahoid/submental kas grubu üzerine yapıştırılan bipolar gümüş ve gümüş klorür EEG elektrodları ile elde edilmiştir. Bunun için elektrodlar çene altına ve milohyoid- geniyo-hyoid-anterior digastrik kas kompleksi (SM-EMG) üzerine, orta hattan yaklaşık 1 cm yana olarak yerleştirilmiş ve böylece 2 yanlı kas kompleksinin EMG aktivitesi birlikte toplanmıştır. EMG signal'leri filtrelenmiş (100 Hz-10 kHz) ve sonra rektifiye ve integre edilmiş ve bireyin durumuna göre amplifikasyonu ayarlanmıştır. EMG aparatının (Nicolette-Viking.V. II. 0) 1. kanalına SM-EMG elektrodları bağlanmıştır (Resim-1).



Resim-1: EMG aygıtının 1. kanalına SM-EMG elektrodları bağlanmıştır. Gümüş ve gümüş klorür elektrodlar çene altına ve milohyoid- geniyohyoid-anterior digastrik kas kompleksi üzerine, orta hattan yaklaşık 1 cm yana olarak yerleştirilmiştir. EMG aygıtının 2. kanalına solunum sinyallerini toparlayan nazal kanülün elektrod ucu bağlanmıştır. Nazal kanül her iki burun deliğine yerleştirilmiştir.

5.4.2. Solunum Kaydı

EMG aygıtının 2. kanalına solunum sinyallerini toparlayan nazal kanülün elektrod ucu bağlanmıştır. “Nasal Cannula” (Sleep-Sense[®]) bir solunum sensörü olup, her iki burun deliğine giren uçları ile solunumdaki inspirasyon ve ekspirasyondaki değişimleri grafik sinyaller halinde EMG ekranında devamlı gösterir (Resim-1 ve Resim-2a). Solunum sinyali bipolardır. Negatif polarite inspirasyonu, pozitif polarite ise ekspirasyonu temsil eder. Bazal kayıtlardan sonra SM-EMG ve solunum sinyalleri simultane olarak kaydedilir. Yutma sırasında oluşan değerlendirilen apne periyoduna “yutma apnesi” adı verilir. Solunum sinyalleri önce istirahat sırasında kaydedilir. Total süre 20 saniyedir. Bazal solunum ritmi alındıktan sonra değişik volümlerde su içerken aynı prosedür tekrarlanır. Solunum trasesinde, yutma sırasında düzleşme ve sinyallerin yitimi meydana gelir, yani bir “yutma apnesi” ortaya çıkar. Solunum kanalındaki EMG filtreleri 0.2 Hz-30 Hz’e göre ayarlanır.



Resim-2a: EMG'nin 3. kanalına EKG kayıtlaması yerleştirilmiştir. Bu amaçla Gümüş ve gümüş klorür elektrodlarından birisi 2. sol interkostal boşluğa yerleştirilmiştir. **2b:** Elektrodlardan diğeri ise aynı yandaki elin dorsal yüz derisine yapıştırılmıştır. **2c:** EMG'nin 4. kanalına ise SSR kayıtlaması bağlanmıştır. Bunun için elektrodlar sol elin avuç içi ve sırt derisine yapıştırılmıştır.

5.4.3. EKG Kayıtlaması

EMG'nin 3. kanalına EKG kayıtlaması yerleştirilmiştir. Bunun için gümüş ve gümüş klorür EEG elektrodlarından birisi 2. sol interkostal boşluğa, diğeri ise aynı yandaki elin dorsal yüz derisine yapıştırılmıştır (Resim-2a ve Resim-2b). EKG sinyalleri, 0.2 Hz'den 30 Hz'e filtrelenmiş ve duruma göre amplifikasyonu yapılmıştır. Hem bazal kayıtlamalarda hem de diğeri incelemelerde EKG değerlendirmeye alınmıştır. EKG özellikle sonradan tanımlanacak olan “Sequential water swallowing-SWS (ardışık su yutma)” prosedürü için kullanılmıştır.

5.4.4. Deri Yanıtı Kayıtlaması

EMG'nin 4. kanalına ise “sempatik deri yanıtı” “sympathetic skin responses” (SSR) kayıtlaması bağlanmıştır. Bunun için gümüş-gümüş klorür EEG elektrodları sol elin avuç içi ve sırt derisine yapıştırılmıştır (Resim-2c). Bu tip elektrodlarda her zaman elektrolit jel kullanılmıştır. Filtreleme değerleri 0.2 Hz-

100 Hz'dir. Hem bazal kayıtlarda hem diğer incelemelerde yutma tetikli SSR varlığı değerlendirilmiştir. Kayıtlamaların hiçbirinde SSR elde edilemeyen olgularda "SSR elde edilemedi" olarak kabul edilmiştir.

5.4.5. Disfaji Limiti

Bu yöntem hastalardaki disfajiyi objektif olarak ortaya çıkarmak ve hastaların orofaringiyal disfajisini seriyal işlemek amacı ile Ertekin ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Disfaji limiti, "piecemeal deglutition-parçalayarak yutma" denen bir fizyolojik yöntemle dayanmaktadır. Disfaji limiti için total analiz zamanı 20 saniye olarak ayarlanmıştır.

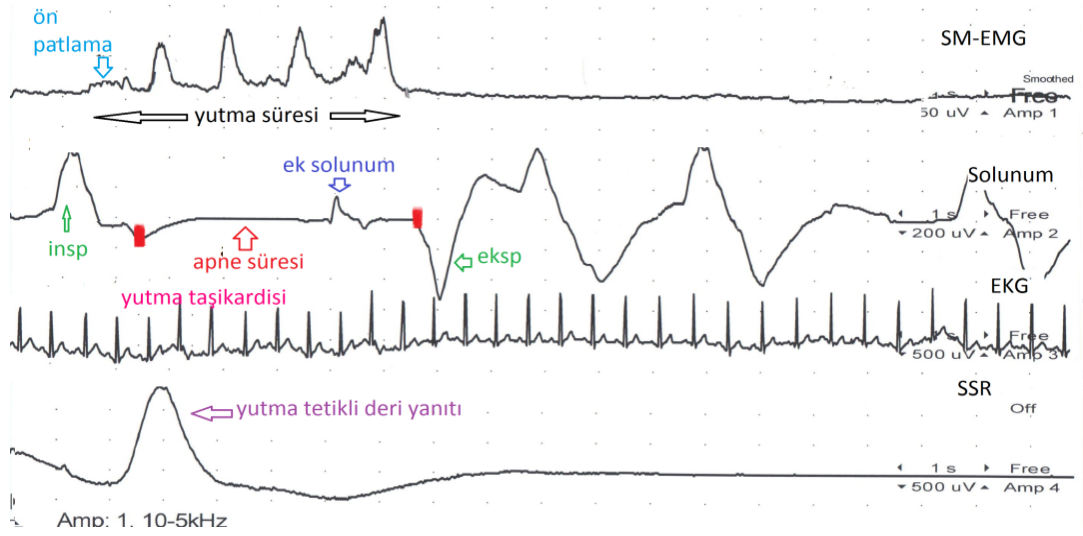
Normal kontrol olguları ile GBS hastalarına 3, 5, 10, 15 ve 20 ml su merdivensel artış tarzında ağız içine verilmiştir. Olgulara bu suyu ağızda tutması söylenmiş ve sonra muayene eden tarafından "yut" emri verilmiştir. Bu emir verilmeden yaklaşık 2 sn kadar önce EMG ekranından tüm kanallardaki kayıtlamaların başlamasına müsaade edilmiştir. Ağız içine iğnesiz şırınga ile su miktarları genellikle ön dişler-dudak veya yan dişler-yanak arasına boşaltılmıştır. Suyun GAG refleksi ihtimaline karşı orofarinkse doğru verilmemesine özen gösterilmiştir. Bu yolla değişik miktardaki suyun yutulması sonucu, normal kontrollerde bir SM-EMG aktivitesi belirmiş ve bu sırada solunum kesilerek apnenin varlığı gözlemlenmiştir. Hasta veya normal kontrol grubu olgulara "yut" komutu verildiği için 4.cü kanalda genellikle SSR belirmişdir. Normal kontrollere karşın GBS'li hastalarda ilk SM-EMG aktivitesini takiben SM aktivitesinde 2.ci, 3.cü bir tekrarlama olup olmadığı total 20 saniyelik analiz zamanı içinde gözlemlenmiş ve kayıtlanmıştır. Her bir su volümü içildikten sonra SM-EMG'nin ikinci bir tekrarı "Piecemeal deglutition" veya "parçalayarak yutma" şeklinde ifade edilmiştir. Hastalar, öksürme veya "ıslak ses" şeklinde belirti gösterdiklerinde miktar artışı durdurulmuştur. Her olguda herhangi bir su yutmada parçalı yutma oluştuğunda bu durum ve bu miktar su ikinci kez tekrarlanmış ve patolojik durumun devam edip etmediğine bakılmıştır. Disfaji limiti sırasında yutma apnesi, EKG değişiklikleri ve SSR değişimleri dikkatle izlenmiştir.

5.4.6. Ardışık Su Yutma (Sequential Water Swallowing)

Bu yöntem ile atılabilir bir plastik su kabı içine 50 ml su konmuş ve bu su kabı önce dudaklar arasına yerleştirilmiştir. İçilen ardışık suyun ısısı yaklaşık oda ısısıdır. Önce EMG ekranından traselerin geçmesi başlatılmış ve sonrada normal yaşamında içtiği gibi su içmesi söylenmiştir. Bu ardışık su yutma testi en az 2 kez tekrarlanmıştır ve EMG analiz zamanı 20 sn olarak ayarlanmıştır. Burada 50 ml suyun kaç adet yutma ile içildiği (**yutma sayısı**), SM-EMG üzerindeki ayrılmış EMG defleksiyonlar üzerinden yapılmıştır. Ayrıca 50 ml'nin tümünün içildiği total **yutma süresi**, ilk EMG patlamasının başlangıcından son yutmanın sonuna kadar kapsayan süre ölçülerek elde edilmiştir. SWS testi sırasında solunum ritmi ve sinyalleri kesilmiş ve **yutma apnesi** ortaya çıkmıştır. Apne, ilk solunum sinyalinin kesilmesinden, bunu izleyen sonraki yutmanın başlangıç noktasına kadar ölçülmüştür. Bazen apne içinde **ek solunum** belirdiği için, bunlarda belirtilmiştir. Ayrıca apnenin başlangıç ve bitişinde solunumun **ekspirasyon** ya da **inspirasyon** ile mi oluştuğu da kontrol edilmiştir (Şekil-9).

SWS testi sırasında değer bir parametre SSR varlığıdır. 50 ml su içme testi sırasında yutma tetikli SSR varlığı da değerlendirilmiştir (Şekil-9).

SWS testinde EKG ritmi de önem kazanmıştır. Apne periyodu sırasında genellikle EKG ritminde hızlanma görülür. Bu çok eskiden beri bilinen bir fenomendir ve “swallowing tachycardia” - **yutma taşikardisi** olarak tanımlanmaktadır. Yutma taşikardisi, bazal ölçümdeki EKG ile karşılaştırılmıştır.



Şekil-9: 50 ml ile SWS sırasında SM-EMG’de ön patlama sonrasında yutma sayısının 4 olduğu görülmektedir. Yutma sırasında solunum ritmi ve sinyallerinin kesildiği ve yutma apnesinin ortaya çıktığı görülmektedir. Bu sırada 1 tane ek solunum izlenmiştir. Apne sırasında EKG’de kalp ritminin arttığı görülmüştür (yutma taşikardisi). Son trasede ise yutma ile tetikli deri yanıtının çıktığı görülmektedir. İnsp:inspiyum eksp:ekspiryum

5.5. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analiz SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Sınıflayıcı değişkenleri betimlemek için frekans ve yüzde değerleri, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma hesaplandı. Gruplar arasındaki farklar sınıflayıcı değişkenler için Chi-square veya Fisher Kesinlik Testi, sürekli değişkenler için Mann Whitney U Testi ile incelendi. Gruplara ait kalp atım hızlarının karşılaştırılmasında Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanıldı. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Klinik Değerlendirmesi

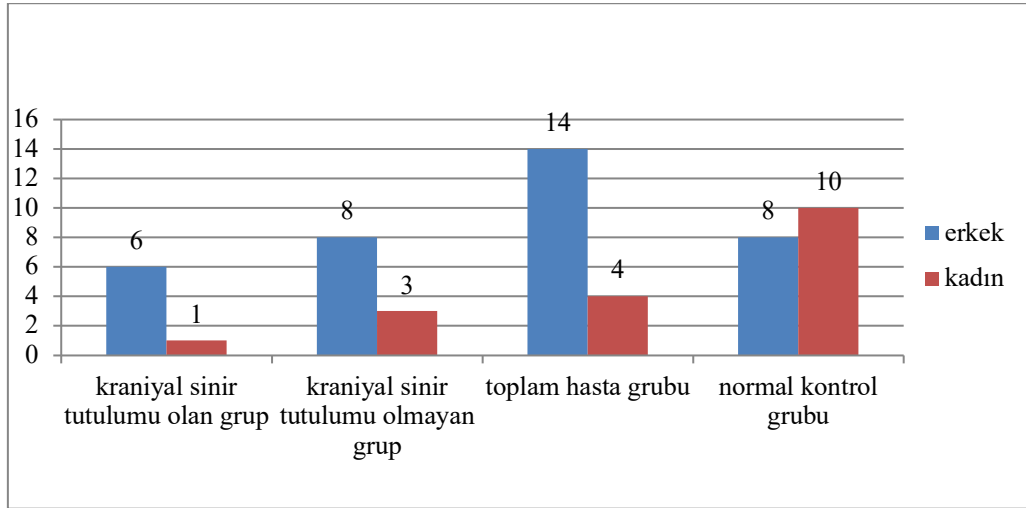
Çalışmamıza yaşları 29 ile 82 arasında değişen (ortalama $\pm$ SD) 59.4 ± 15.8 , 14 erkek (% 77.8) ve 4 kadın (% 22.2) toplam 18 GBS tanılı hasta, hasta grubu olarak dahil edildi. Yaşları 29 ile 80 arasında değişen (57.3 ± 16.3), 8 erkek (% 44.4) ve 10 kadın (% 55.6) toplam 18 olgu kontrol grubu olarak alındı (Tablo-10 ve Tablo-11), (Grafik-1). Yaşları 46 ile 74 arasında değişen (64.6 ± 9.2) 1 kadın ve 6 erkekte kraniyal sinir (fasiyal, glossofaringiyal ve/veya vagal sinir) tutulumu mevcuttu. Yaşları 29 ile 82 arasında (56.1 ± 18.5) 3 kadın ve 8 erkek kraniyal sinir tutulumu olmayan grup olarak çalışmaya dahil edildi (Tablo-10 ve Tablo-11). Hasta grubu ile kontrol grubu yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar birbirine benzerdi.

Tablo-10: Olguların yaş ortalamalarının dağılımı.

Grup	n, (%)	Mean $\pm$ SD	Min.	Maks.	p
Kraniyal sinir tutulumu olan grup	7, (38.9)	64.6 ± 9.2	46	74	0.716
Kraniyal sinir tutulumu olmayan grup	11, (61.1)	56.1 ± 18.5	29	82	
Toplam hasta grubu	18	59.4 ± 15.8	29	82	0.468
Normal kontrol grubu	18	57.3 ± 16.3	29	80	

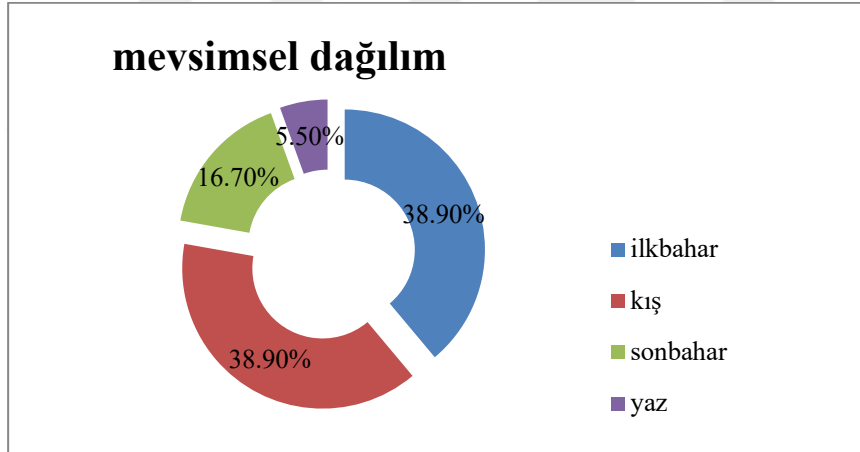
Tablo-11: Olguların cinsiyetlere göre dağılımı.

Grup	Kadın n, (%)	Erkek n, (%)	p
Kraniyal sinir tutulumu olan grup	1 (14.3)	6 (85.7)	1.000
Kraniyal sinir tutulumu olmayan grup	3 (27.3)	8 (72.7)	
Toplam hasta grubu	4 (22.2)	14 (77.8)	0.040
Normal kontrol grubu	10 (55.6)	8 (44.4)	

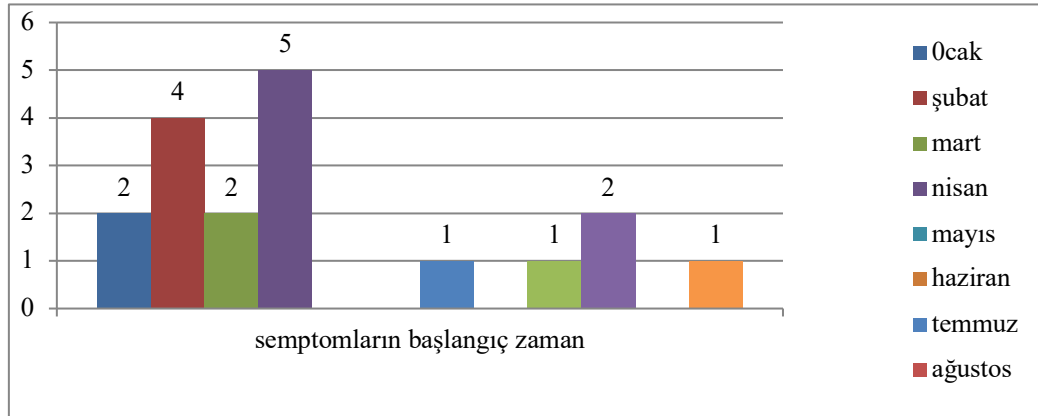


Grafik-1: Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı.

Hasta grubu hastalığın başlangıç zamanına (mevsim, ay) göre sınıflandırıldı. (Grafik-2 ve Grafik-3).



Grafik-2: Hastalığın başlangıcının mevsimlere göre dağılımı.



Grafik-3: Hastalığın başlangıcının aylara göre dağılımı.

Hasta grubunun olgularının 10'unda (% 55.6) nörolojik semptomların başlamasından önceki 1-4 haftalık süreçte enfeksiyon hikayesi vardı, üst solunum yolu enfeksiyonları bunların % 60'ını oluşturmaktaydı. Gastrointestinal enfeksiyonlar ise ikinci sırada yer almaktaydı. Hastaların 1'inde nörolojik semptomlar öncesinde influenza aşısı uygulaması mevcuttu (Tablo-12). Hastaların 1'inde ise GBS tanısı ile hastaneye yatışından sonra akciğer kanseri saptandı.

Tablo-12: Olguların prodromal hastalığa göre dağılımı.

	n	%
Üst solunum yolu enfeksiyonu	6	33.3
Gastroenterit	4	22.2
Aşı uygulaması	1	5.6

Hastaların 16'sında (% 88.9) semptomlar parestezi şeklinde başlamıştır. Parestezi yakınmasına ortalama 38.4 saat (minimum 12 saat maksimum 60 saat) sonra kuvvetsizlik eklenmişti. Hastaların 13'ünde (% 72.2) kuvvetsizlik alt ekstremiteden başlayıp assendan seyir göstermiştir, 3'ünde (% 16.7) üst ekstremiteden başlayıp alt ekstremiteye doğru yayılmıştır. Hastaların 2'sinde kuvvetsizlik yakınması olmayıp nörolojik muayenesinde kas gücü tamdı. Kuvvetsizliği olan 16 hastanın 14'ünde (% 87.5) maksimum güçsüzlük 2 hafta

içinde, 15'inde (% 93.7) 4 hafta içinde gelişmiştir. 1 (% 6.3) ise hastada ilerleme 5 hafta sürmüştür. Hastaların hiçbirinde kuvvetsizlik 8 haftadan uzun sürmemiştir.

Hastaların 7'sinde (% 38.9) yutma fonksiyonunda görev yapan kraniyal sinirlerde (fasiyal, glossofarinjiyal ya da vagal sinir) tutulum saptandı. Kraniyal sinirlerden, yutma fonksiyonunda görev alan trigeminal ve/veya hipoglossal sinir tutulumuna rastlanmadı. Hastaların 5'inde (% 27.8) fasiyal paralizi mevcuttu. Bu hastaların 2'sinde (% 40) fasiyal dipleji vardı. Hastaların 7'sinde (% 38.9) solunum bozukluğu saptandı, elektrofizyolojik tetkiklerinin yapıldığı sırada bu hastaların mekanik ventilatör ihtiyacı yoktu.

İki hastada pitoz görüldü. Bunlardan 1'i ataksi, arefleksi ve oftalmoplejiden oluşan MFS'nin klasik triadına sahipti. Ayrıca bu hastada, eksternal oftalmopleji vardı ve ışık refleksi alınamıyordu. Diğer hastanın kas kuvvetsizliği 7 günden daha kısa sürede maksimum defisite ulaşmıştı. Ağır kuadriparezi tablosu ile solunum sıkıntısı olması nedeniyle entübe edilerek izlendi. Entübasyon süresinin 2 haftaya ulaşması nedeniyle trakeotomi açıldı. Bu hastaya EMG bulguları ile birlikte AMSAN tanısı konuldu.

Hastaların 1'inde duyu tutulumu olmaksızın arefleksinin eşlik ettiği simetrik hızlı progresif ekstremitte güçsüzlüğü gözlemlendi. EMG bulgularıyla birlikte bu hastada saf motor varyant düşünüldü.

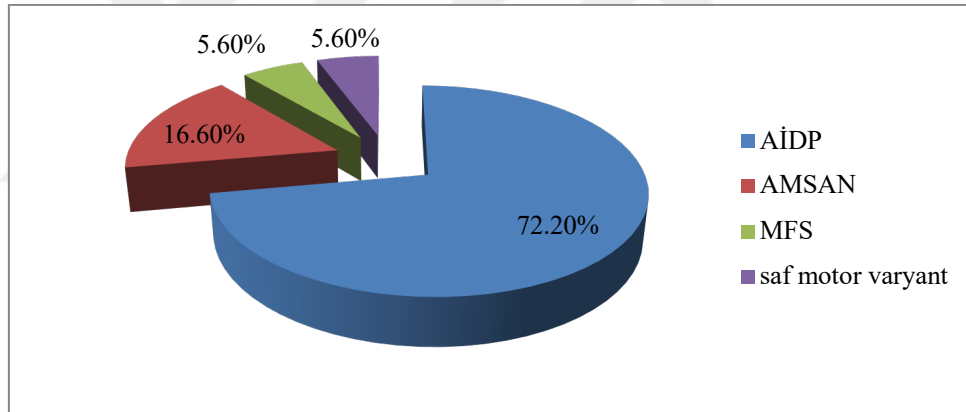
Duyusal yakınmalar genel olarak daha geri planda idi. Olguların % 44,4'ünde hastaneye başvuru anında boyun, sırt ve bel bölgesinde ağrı mevcuttu. Hastaların 16'sında (% 88.9) semptomlar parestezi şeklinde başlamıştır.

GBS tanısı konulan hastaların tamamında hiporefleksi veya arefleksi mevcuttu.

Tablo-13: GBS olgularının nörolojik muayene bulgularına göre dağılımı.

		GBS	
		N	%
Kuvvetsizlik	Var	16	88.9
	Yok	2	11.1
Kraniyal sinir	Var	8	44.4
	Yok	10	55.6
Duyusal	Var	16	88.9
	Yok	2	11.1

Hastalara revize Asbury ve Cornblath kriterlerine göre GBS tanısı konuldu. Klinik ve EMG bulgularına göre 13 hastaya (% 72.2) AİDP, 3 hastaya (% 16.6) AMSAN, 1 hastaya (% 5.6) MFS, 1 hastaya saf motor varyant (% 5.6) tanısı konuldu (Grafik-4).

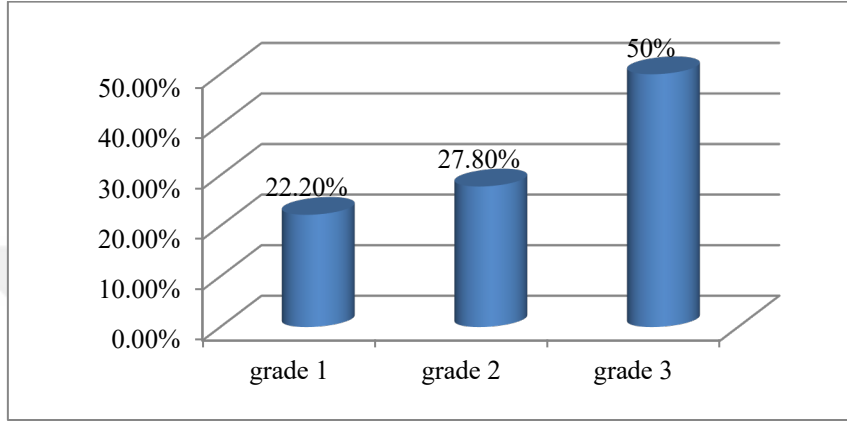


Grafik-4: GBS alt gruplarının dağılımı.

Hastaların 15'ine nörolojik semptomların başlangıcından en az 1 hafta sonra tanı amaçlı lomber ponksiyon yapıldı. Hastaların 14'ünde (% 93.3) albuminositolojik dissosiasyon ile uyumlu olarak BOS proteini yüksek iken mononükleer lökosit düzeyi mm³'te 10'un altında idi. Bir hastada BOS proteini 40 idi.

GBS hastalarının klinik derecelendirmesi Hughes ve arkadaşlarının önerdiği sınıflamaya göre yapıldı. Bu sınıflamaya göre hastalar grade 1 ve 6 arasında sınıflandırıldı. Hastaların 4'ü (% 22.2) grade 1, 5'i (% 27.8) grade 2, 9'u

(% 50) grade 3 idi (Grafik-5). Gereç ve yöntem bölümünde belirtildiği üzere yoğun bakım ihtiyacı nedeniyle çalışmaya dahil edilemeyen 3 GBS olgusunun klinik derecelendirilmesi grade 5 idi. Ancak biz grade 3'e kadar olan ve tetkike koopere olabilecek hastaları çalışmaya dahil ettiğimizden daha ağır etkilenmesi bulunan hastalar alınmamıştır.



Grafik-5: Olguların klinik derecelendirmesi.

Hastaların 13'üne (% 72.2), 5 gün boyunca 0,4 g/kg/gün IVIg infüzyonu yapıldı. Bu hastaların 1'inde (% 7.7) progresyonun devam etmesi nedeniyle 2. kez 5 gün boyunca 0,4 g/kg/gün IVIg infüzyonu yapıldı. IVIg tedavisine yeteri yanıt alınamayan ve solunum yetersizliği nedeniyle entübe edilen 1 hastaya (% 7.7), plazmaferez tedavisi uygulandı. Klinik derecelendirilmesi Grade 1 düzeyinde olan 4 hastaya (% 22.2) IVIg ve/veya PF tedavisi uygulanmadı. Grade 2 düzeyinde olan bir hastanın (% 5.6) hastaneye başvuru zamanı semptomların 30. gününde olduğu için IVIg ve/veya PF tedavisi uygulanmadı. IVIg ve/veya PF tedavisi uygulanan 13 hastada (% 72.2) tedaviye bağlı komplikasyon izlenmedi.

4.2. Elektrofizyolojik Bulgular

GBS tanısı konularak klinik izleme alınan hastalara, GBS semptomlarının başlangıcından sonra ort. 15.4 ± 10.8 gün arasında (min 4. gün, maks 45. gün) yutma testi yapıldı.

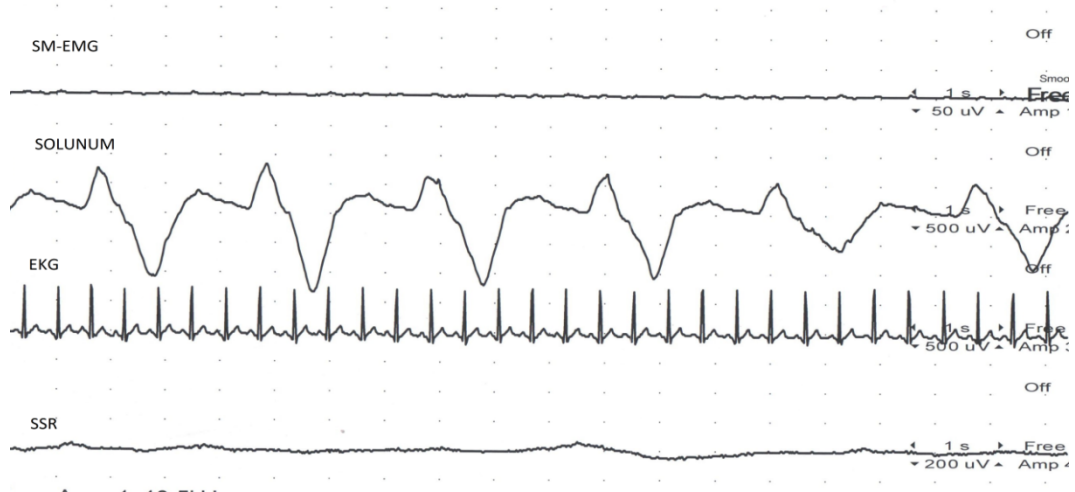
4.2.1. Bazal inceleme

İstirahat halinde NK grubunun ve hasta grubunun bazal alınan kayıtlamalarda, kalp hızı ve solunum sayısı değerlendirilmesi yapıldı (Şekil-10).

a) Solunum Sayısı: Normal kontrol grubunun istirahat halindeki solunum sayısı 12 ile 24 arasında (17.8 ± 3.3), hasta grubunda ise istirahat halindeki solunum sayısı 15 ile 36 arasında (21.8 ± 6.1) değişmekte idi (Tablo-14). Hasta grubunda istirahat halindeki solunum sayısı ortalaması, normal kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Kraniyal sinir tutulumu olan grupta istirahat halindeki solunum sayısı 15 ile 30 (22.7 ± 5.7) arasında, kraniyal sinir tutulumu olmayanlarda ise 15 ile 36 arasında (21.3 ± 6.5) değişmekteydi (Tablo-14). Hasta grubunda istirahat halindeki solunum sayısı ortalaması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo-14: Olguların bazal solunum sayısı ortalama dağılımı.

Grup		Mean $\pm$ SD (/dk)	Min.	Maks.	P
Bazal solunum	Kraniyal sinir tutulumu olan grup	22.7 ± 5.7	15	30	0.460
	Kraniyal sinir tutulumu olmayan grup	21.3 ± 6.5	15	36	
	Toplam hasta grubu	21.8 ± 6.1	15	36	0.037
	Normal kontrol grubu	17.8 ± 3.3	12	24	



Şekil-10: Bazal incelemede solunum ve kalp atımı sayısı kayıtlaması.

b) Kalp Hızı: NK grubunun bazal olarak istirahat koşullarında kalp atım sayısı 54 ile 93 atım/dk arasında bulundu ve ort. 75.8 ± 11.0 atım/dk idi. GBS gruplarında bazal olarak istirahat koşullarında kalp atım sayısı 69 ile 111 atım/dk arasında bulundu ve ort. 88.2 ± 11.4 atım/dk idi. Hasta grubunun bazal kalp atımı ortalaması normal kontrollere göre istatistiksel olarak yüksekti ($p < 0.05$) (Tablo-15).

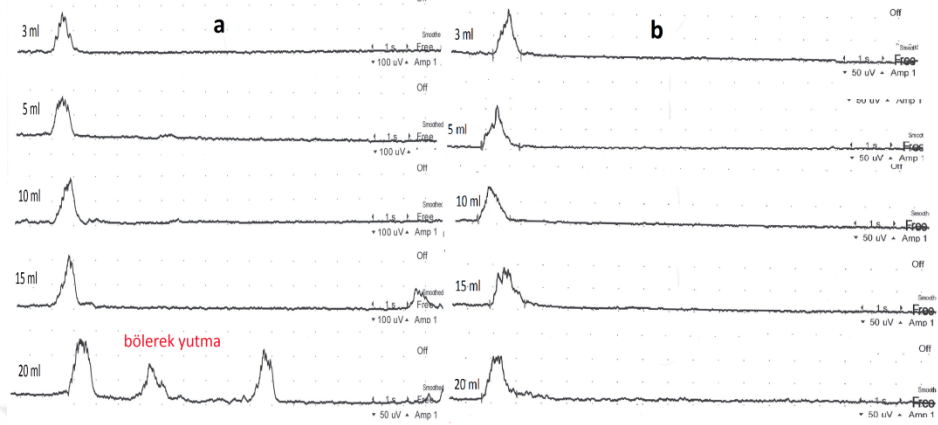
Tablo-15: Olguların bazal kalp hızı solunum ortalama dağılımı

Grup		Mean $\pm$ SD (sn)	Min.	Maks.	P
Bazal kalp hızı	Kraniyal sinir tutulumu olan grup	92.6 ± 12.4	75	111	0.004
	Kraniyal sinir tutulumu olmayan grup	84.6 ± 10.6	69	105	
	Toplam hasta grubu	88.2 ± 11.4	69	111	0.037
	Normal kontrol grubu	75.8 ± 11.0	54	93	

4.2.2. Disfaji limiti (DL)

Tüm normal kontrol olgularında $DL > 20$ ml idi. Olguların hiçbirinde patolojik sonuç kayıtlanmadı. Buna karşın GBS hastalarının 11'inde (% 61.1) $DL \leq 20$ ml idi. Şekil-10'da 3 ml, 5 ml, 10 ml ve 20 ml su yutma sırasında DL

normal bulunan NK grubu olgularından biri ve DL patolojik olan GBS olgularından birinin trase örneği görülmektedir.



Şekil-10: Kranial sinir tutulumu olmayan gruptaki olgulardan birinin 20 ml’yi bölerek yuttuğu görülmekte, bu hastanın DL 20 ml idi (a). Buna karşılık NK grubu olgularından birinin 3 ml, 5 ml, 10 ml,15 ml ve 20 ml suyu bir defada içtiği görülmektedir.

Kranial sinir tutulumu olan gruptaki 7 hastanın 6’sında (% 85.7) DL patolojik bulundu. Disfaji limiti 3-20 ml arasında değişiyordu (Tablo-16). Buna karşılık kranial sinir tutulumu olmayan gruptaki GBS olgularının 5’inde (% 45.5) DL 3-20 ml arasında değişiyordu (Tablo-16). Kranial sinir tutulumu olan grupta, kranial sinir tutulumu olmayan gruba göre patolojik DL varlığı açısından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo-17).

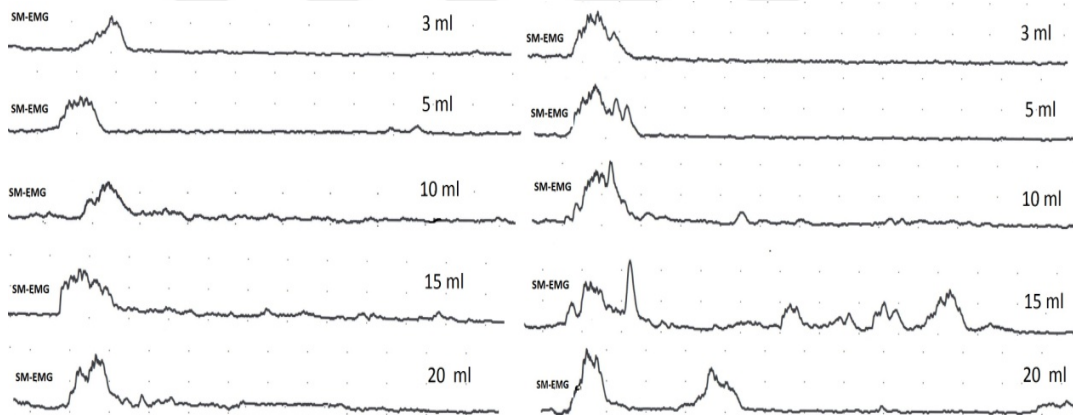
Tablo-16: Hasta grubu ve normal kontrol grubu olgularının disfaji limiti sonuçlarının değerlendirilmesi.

	Grup	Mean $\pm$ SD (ml)	Min. (ml)	Maks. (ml)	P
DL	Kranial sinir tutulumu olan grup	11.6 $\pm$ 8.7	3	20	0.067
	Kranial sinir tutulumu olmayan grup	19.4 $\pm$ 8.3	3	20	
	Toplam hasta grubu	16.3 $\pm$ 9.1	3	20	<0.001
	Normal kontrol grubu	25.0 $\pm$ 0	25	25	

Tablo-17: Kraniyal sinir tutulumu olan ve olmayan grupların DL patolojisinin sayı olarak değerlendirilmesi.

Grup	Patolojik DL varlığı		
	n	%	P
Kraniyal sinir tutulumu olan grup	6	85.7	0.151
Kraniyal sinir tutulumu olmayan grup	5	45.5	

Kraniyal sinir tutulumu olmayan GBS olgularının 2'sinde klinik takiplerinde fasiyal paralizi geliştiği için yutma testi tekrar uygulandı. Bu iki hastanın fasiyal paralizi gelişmeden önceki DL normal idi, fasiyal paralizi geliştikten sonra olgulardan birinin DL normal kalırken diğer olgunun DL'nin 15 ml'ye gerilediği gözlemlendi (Şekil-11).



Şekil-11: GBS'li olgularından birinin klinik takiplerinde fasiyal paralizi gelişmesi sonucunda yutma testi tekrarlandığında 15 ml'yi bölerek yuttuğu görülmektedir. Bu hastanın DL 15 ml'dir.

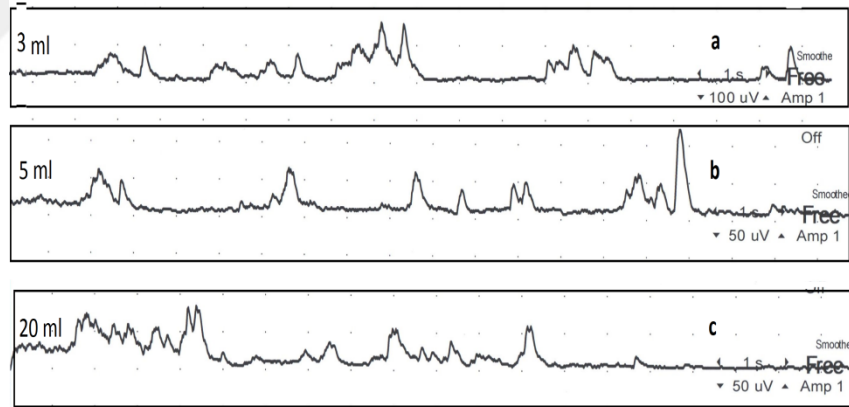
Kraniyal sinir tutulumu olmayan gruptaki hastaların 2'sinde mekanik ventilatör ihtiyacı olmayan solunum bozukluğu ve patolojik DL mevcuttu. Bu hastaların DL 3 ml ve 15 ml idi. 18 GBS olgusunun 9'unda (% 50) kraniyal sinir tutulumu ve/veya solunum bozukluğu mevcuttu. Bu 9 hastanın 8'inde (% 88.9) DL patolojikti (Tablo-18). Kraniyal sinir tutulumu ve/veya solunum bozukluğu olan

hasta grubu ile kraniyal sinir tutulumu ve/veya solunum bozukluğu olmayan hasta grubu patolojik DL varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0.05$).

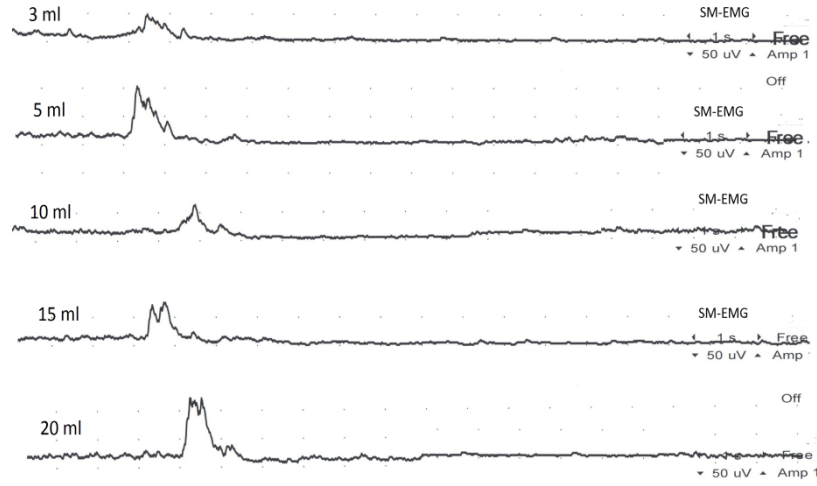
Tablo-18: Kraniyal sinir tutulumu ve/veya solunum bozukluğu olan ve olmayan hasta grupların DL patolojisinin sayı olarak değerlendirilmesi.

		Kraniyal sinir tutulumu ve/veya solunum bozukluğu				p
		YOK		VAR		
		n	%	n	%	
DL	Normal	6	66.7	1	11.1	0.049
	Patolojik	3	33.3	8	88.9	

Solunum bozukluğu olan ve patolojik DL olan hastalardan birinde ilk yutma testi hastalık belirtilerinin başlangıcından 6 gün sonra yapıldı, DL 3 ml idi, takipleri boyunca (14.gün ve 21.gün) yutma testi tekrarlandı, DL sırasıyla 5 ml ve 20 ml idi (Şekil-12). Hastalığın belirtilerinin başlangıcının 90. gününde yapılan 4. kontrolde DL normal bulundu (Şekil-13).



Şekil-12: Hastalık belirtilerinin başlangıcından 6 gün sonra yapılan yutma testinde DL 3 ml olarak saptandı (a). 14.gün ve 21.günde yapılan kontrollerde DL sırasıyla 5 ml ve 20 ml olarak bulundu (b ve c).



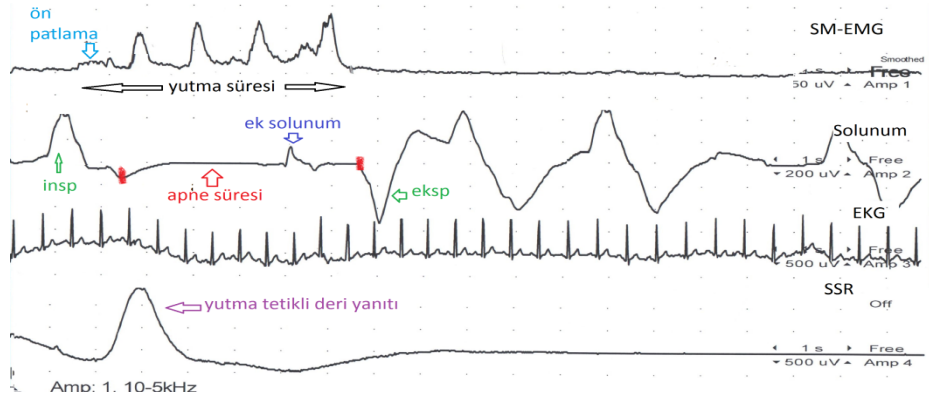
Şekil-13: Hastanın 4. kontrolünde 3 ml, 5ml, 10 ml, 15 ml ve 20 ml suyu tek seferde yuttuğu görüldü.

Tablo-19: Disfaji limitleri: 3, 5, 10, 15, 20 ml.

grup	disfaji limiti				
	3 ml	5 ml	10 ml	15 ml	20 ml
Kraniyal sinir tutulumu olan	2	1	1	1	1
Kraniyal sinir tutulumu olmayan	1	1	-	1	2
Toplam hasta	3	2	1	2	3

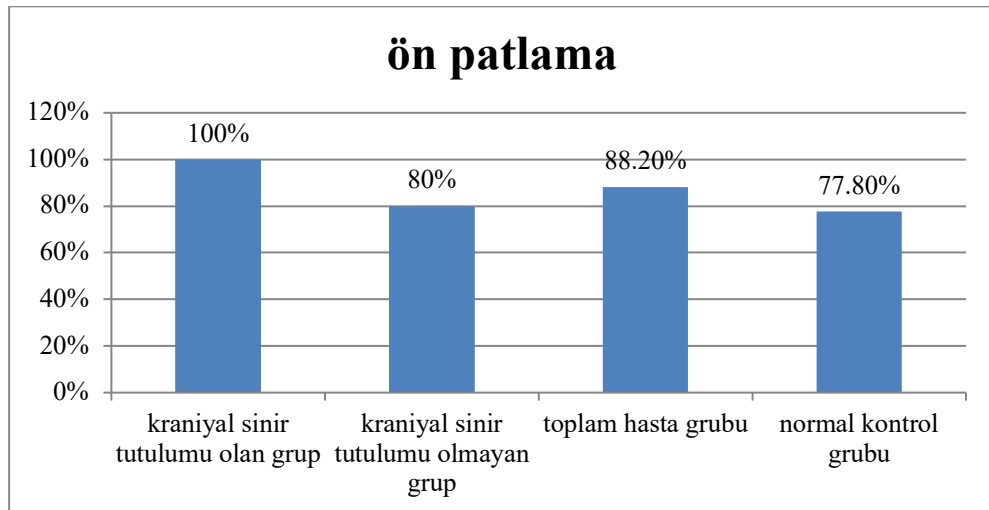
4.2.3. Ardışık su yutma testi (50 ml)

Ardışık su yutma testi (sequential water swallowing-SWS) sırasında hastalara ve normal kontrol olgularına 50 ml su verilerek, bardaktan ardışık şekilde, evde nasıl içiyorsa o şekilde içmeleri istendi. Bu sırada yutma süresi, yutma sayısı, apne süresi, ek solunum, ön patlama ve deri yanıtları değerlendirildi, istatistiksel analizi yapıldı (Şekil-14).



Şekil-14: NK olgularından birinin 50 ml ile SWS örneği.

a) Ön patlama: Yutma başlangıcı öncesi ortaya çıkan hazırlık potansiyeli “ön patlama” olarak adlandırılır (Şekil-14). 50 ml SWS’de SM kas kompleksinde ön patlama normal kontrol grubunun 14’ünde (% 77.8) kaydedildi. Buna karşılık tüm GBS olgularının 15’inde (% 88.2) belirlendi (Grafik-6). Normal kontrol grubu ile hasta grubu arasında ön patlama açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kraniyal sinir tutulumu olan gruptaki tüm hastalarda ön patlama mevcuttu. Ön patlaması olmayan 2 hastada kraniyal sinir tutulumu yoktu. GBS grupları arasında ön patlama açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo-20).



Grafik-6: GBS grupları ve normal kontrol grubunda 50 ml SWS testinde ön patlama oranları.

Tablo-20: Hasta grubu ve normal kontrol grubu olgularının ön patlama oranının değerlendirilmesi.

	Grup	n	%	P
Ön patlama oranları	Kraniyal sinir tutulumu olan grup	7	100	0.485
	Kraniyal sinir tutulumu olmayan grup	8	80	
	Toplam hasta grubu	15	88.2	0.658
	Normal kontrol grubu	14	77.8	

b) Yutma süresi: SM-EMG’de yutma süresi normal kontrol grubunda 4 ile 8 sn arasında (5.9 ± 1.2) değişmekteydi. Tüm GBS’li hastalarda 3 ile 15 sn arasında (8.5 ± 3.3) bir yutma süresi vardı. Hasta grubunun yutma süresi normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzadığı görülmektedir ($p<0.05$), (Tablo-21).

Kraniyal sinir tutulumu olan grupta yutma süresi 6 ile 15 sn arasında (9.7 ± 3.9) değişmekteydi. Kranial sinir tutulumu olmayan grupta yutma süresi 3 ile 13.2 sn arasında (7.7 ± 2.7) değişmekteydi. Kranial sinir tutulumu olan grupta, kranial sinir tutulumu olmayan gruba göre yutma süresi açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo-21) ($p>0.05$).

Tablo-21: Hasta grubu ve normal kontrol grubu olgularının yutma sürelerinin değerlendirilmesi.

	Grup	Mean $\pm$ SD (sn)	Min. (sn)	Maks. (sn)	P
Yutma Süresi	Kraniyal sinir tutulumu olan grup	9.7 ± 3.9	6	15	0.493
	Kraniyal sinir tutulumu olmayan grup	7.7 ± 2.7	3	13.2	
	Toplam hasta grubu	8.5 ± 3.3	3	15	0.003
	Normal kontrol grubu	5.9 ± 1.2	4	8	

c) Yutma Sayısı: SM-EMG içindeki yutma sayısı normal kontrol grubunda 3 ile 6 arasında (4.3 ± 0.2) değişmekteydi. Tüm GBS'li hastalarda 3 ile 12 arasında (5.9 ± 2.6) bir yutma sayısı vardı. Hasta grubunun yutma sayısı normal kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-22). Kraniyal sinir tutulumu olan grupta yutma sayısı 4 ile 12 arasında (7.4 ± 3.0) değişmekteydi. Kraniyal sinir tutulumu olmayan grupta yutma sayısı 3 ile 8 arasında (4.8 ± 1.7) değişmekteydi. Kraniyal sinir tutulumu olan grupta, kraniyal sinir tutulumu olmayan gruba göre yutma sayısı açısından anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo-22) ($p<0.05$).

Tablo-22: Hasta grubu ve normal kontrol grubu olgularının yutma sayılarının değerlendirilmesi.

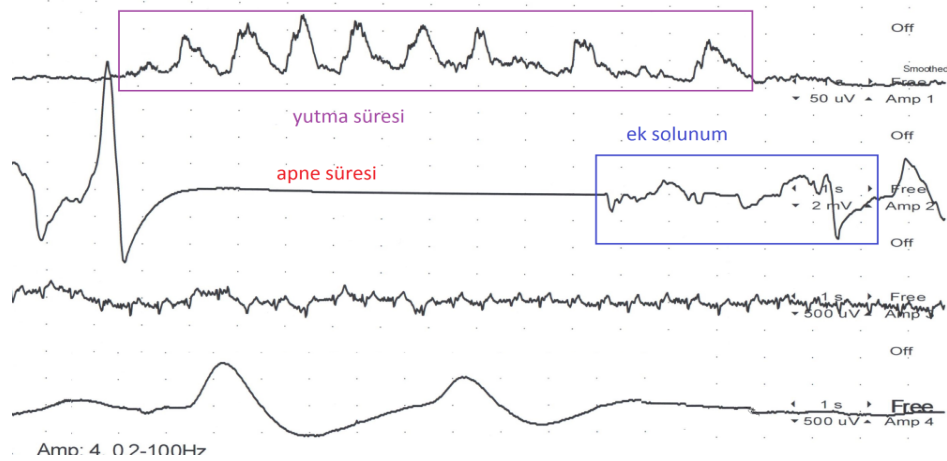
	Grup	Mean $\pm$ SD	Min.	Maks.	P
Yutma Sayısı	Kraniyal sinir tutulumu olan grup	7.4 ± 3.0	4	12	0.047
	Kraniyal sinir tutulumu olmayan grup	4.8 ± 1.7	3	8	
	Toplam hasta grubu	5.9 ± 2.6	3	12	0.062
	Normal kontrol grubu	4.3 ± 0.8	3	6	

d) Apne Süresi: 50 ml yutma içindeki solunum ele alındığında ve yutma sırasında ortaya çıkan apnenin süresi ölçüldüğünde NK grubunda bu sürenin 3-8 sn arasında değiştiği ve ortalamasının 5.8 ± 1.5 olduğu ortaya çıkmıştır. Hasta grubunda ise bu süre 3-17 sn arasında değiştiği ve ortalamasının 7.0 ± 3.7 olduğu görülmüştür. Hasta grubu ve normal kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-23). Kraniyal sinir tutulumu olan gruptaki GBS olgularında, apne süresi 3 ile 17 sn arasında (8.1 ± 4.6), kraniyal sinir tutulumu olmayan grupta 3,5 ile 13 sn arasında (6.2 ± 3.0) değişmekteydi. Kraniyal sinir tutulumu olan grupta, kraniyal sinir tutulumu olmayan gruba göre apne süresi açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo-23) ($p>0.05$).

Tablo-23: Hasta grubu ve normal kontrol grubu olgularının apne süresinin değerlendirilmesi.

	Grup	Mean $\pm$ SD (sn)	Min. (sn)	Maks. (sn)	P
Apne Süresi	Kraniyal sinir tutulumu olan grup	8.1 $\pm$ 4.6	3	17	0.433
	Kraniyal sinir tutulumu olmayan grup	6.2 $\pm$ 3.0	3.5	13	
	Toplam hasta grubu	7.0 $\pm$ 3.7	3	17	0.619
	Normal kontrol grubu	5.8 $\pm$ 1.5	3	8	

e) Ek Solunum: NK grubunda 18 olgudan 7'sinde (% 38,9) ek solunum görülmüştür. Genellikle bu durum 1 kez (2 NK'da >1 kez) ve çoğunlukla da sondan bir önceki ile sonuncu yutma arasındaki intervalde ortaya çıkmaktadır. Ek solunum 18 GBS olgusunun 6'sında görülmüştür. Ek solunum açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo-24).

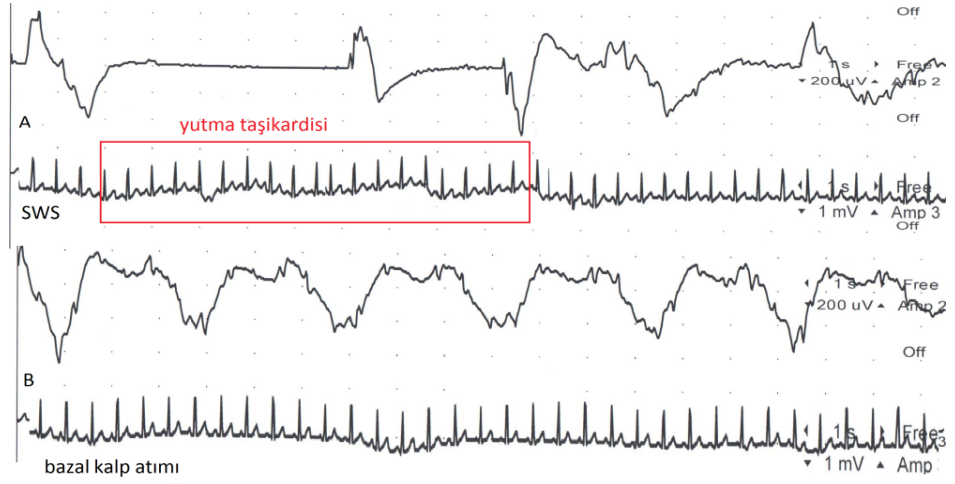


Şekil-15: Şekildeki SWS testinde yutma sayısı 8, yutma süresi 13.2 sn, yutma sırasında apne süresi 13 sn olarak saptanmıştır. Apne ekspiryum ile başlamış ve inspiryumla bitmiştir bu sırada 2 adet ek solunum kaydedilmiştir.

Tablo-24: Hasta grubu ve normal kontrol grubu olgularının ek solunum açısından değerlendirilmesi.

	Grup	n	%	P
Ek solunum	Kraniyal sinir tutulumu olan grup	2	28.6	1.000
	Kraniyal sinir tutulumu olmayan grup	4	40	
	Toplam hasta grubu	6	35.3	0.826
	Normal kontrol grubu	7	38.9	

f) Kardiyak Ritim: 50 ml yutma testinde apne sırasında meydana gelen kalp atım sayısı hem NK grubunda hem de GBS gruplarında anlamlı bir şekilde artıyordu (Tablo-25 ve Tablo-26). Yutma sırasında ortaya çıkan taşikardi, apneik duruma karşı kalbin meydana getirdiği bir otonomik reaksiyondur (Şekil-16). Yutma taşikardisi, tüm gruplarda bazal değerler ile yutma apnesi arasındaki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu saptandı. Ayrıca NK ve hasta grubu 50 ml su yutma testinde apne sırasındaki kalp hızları açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda kalp hızındaki artış istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Kranial sinir tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında yutma taşikardisi açısından fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil-16: 50 ml SWS testinde ardışık yutma başlamadan önce kalp atım sayısı daha yavaş iken, yutma apnesi sırasında taşikardik bir değişme olmakta ve yutma sekansları bittikten sonra tekrar bazal seviyeye dönmektedir (A). Aynı olgunun bazal kalp ritmi de görülmektedir (B).

Tablo-25: NK ve GBS gruplarında olguların yutma sırasında kalp atımı ortalama dağılımı

	Grup	Mean $\pm$ SD (/dk)	Min. (/dk)	Maks. (/dk)	P
Yutma sırasında kalp atımı	Kraniyal sinir tutulumu olan grup	102.9 $\pm$ 16.0	80	130	0.367
	Kraniyal sinir tutulumu olmayan grup	96.5 $\pm$ 12.0	80	100	
	Toplam hasta grubu	99.1 $\pm$ 13.7	80	130	0.005
	Normal kontrol grubu	86.6 $\pm$ 10.1	70	110	

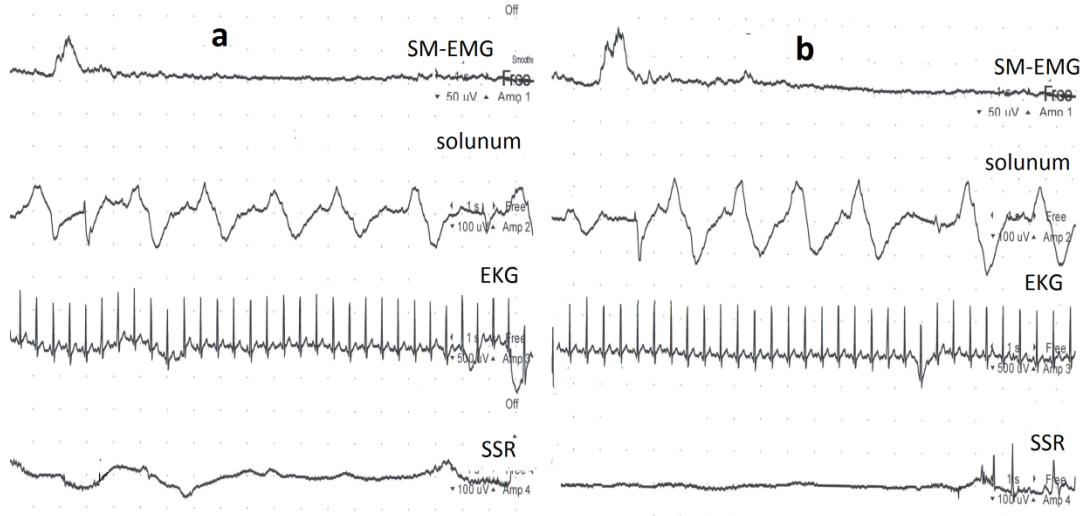
Tablo-26: Kraniyal sinir tutulumu olan ve kraniyal sinir tutulumu olmayan gruplarda olguların bazal ve 50 ml SWS testinde kalp atımı ortalama dağılımı.

	Mean $\pm$ SD	p
Kraniyal Sinir Tutulumu Var		
Bazal Kalp Atımı	92.6 $\pm$ 12.4	0.018
Apne Sırasında Kalp Atımı	102.9 $\pm$ 16.0	
Kraniyal Sinir Tutulumu Yok		
Bazal Kalp Atımı	84.6 $\pm$ 10.6	0.007
Apne Sırasında Kalp Atımı	96.5 $\pm$ 10.2	

4.2.4. Sempatik deri yanıtı: Yutma testi sırasında ortaya çıkan yutma tetikli SSR'ın normal kontrol grubundaki oranı % 94.4 idi. 18 GBS olgusunun 13'ünde SSR (% 72.2) saptandı (Tablo-27). Kraniyal sinir tutulumu olan gruptaki 7 hastanın 3'ünde (% 42.9) SSR saptanırken kraniyal sinir tutulumu olmayan hastaların 10'unda (% 94.4) yutma sırasında SSR saptandı (Tablo-27). Kraniyal sinir tutulumu olmayan grupta yutma tetikli SSR varlığı anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$).

Tablo-27: NK ve GBS gruplarında yutma testi sırasında SSR varlığı.

	SSR		
SSR	VAR	YOK	P
Kraniyal sinir tutulumu olan grup (n,%)	3, 42.9	4, 57.1	0.047
Kraniyal sinir tutulumu olmayan grup (n,%)	10, 90.9	1, 10.1	
Toplam hasta grubu (n,%)	13, 72.2	5, 27.8	0.177
Normal kontrol grubu (n,%)	17, 94.4	1, 5.6	



Şekil-17: Şekildeki GBS olgusunda 10 ml ve 20 ml yutma sırasında yutma tetikli deri yanıtı ortaya çıkmadığı görülmektedir. Benzer şekilde bu olguda 3 ml, 5 ml, 15 ml ve 50 ml yutma yutulması sırasında deri yanıtı elde edilememiştir.

5. TARTIŞMA

Kraniyal sinir tutulumu ve disfaji GBS kliniğinde sıklıkla görülen bulgulardır (5). Farklı serilerde % 45'den %75'e varan oranlarda kraniyal sinir tutulumu bildirilmiştir. En sık fasiyal sinir tutulumu görülmektedir (4,6). Ekstraoküler kaslar ve alt kraniyal sinirler de sıklıkla etkilenir (4). GBS olgularının % 40'ında disfaji görülmektedir (10). Özellikle GBS'nin nadir görülen bir formu olan FSB ve polinöritis kranialis gibi varyantlarda disfaji sıklığı ve şiddeti artmaktadır (8,88). GBS'ye benzer şekilde disfaji görülebilen diğer bir polinöropati de "Hereditör basınca duyarlı nöropati"dir. Literatürde bildirilmiş vakalarda bu durum rekürren laringiyal sinir ve hipoglossal sinir başta olmak üzere alt kraniyal sinirlerin (9, 10, 11 ve 12. kraniyal sinirler) tutulumuna bağlanmıştır (140)

Literatürde GBS ve disfaji hakkında sadece bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada videofluoroskopik metodoloji gibi invazif, pahalı, ileri işbirliği isteyen ve nöroloji kliniklerinde bulunmayan yöntem kullanılmıştır. Chen ve ark. yaptıkları çalışmada videofluoroskopik metodoloji kullanarak yutma bozukluğu olan 14 GBS'li hasta incelenmiştir. 6 hastada (% 43) yutmanın oral ve faringiyal fazında eşdeğer bozulma, 7 hastada (% 50) faringiyal fazda daha şiddetli bozulma saptanmıştır. 1 hastada (% 7) ise orta derecede oral fazda bozulma ve hafif derecede faringiyal fazda bozulma görülmüştür. 5 hastanın semptomların başlangıcından 4-8 hafta sonra yutma bozukluğunun şiddetinin arttığı saptanmıştır (141).

Tolep ve ark.'larının yaptıkları çalışmada ise uzun süreli ventilasyon uygulanmış 35 hastada videofluoroskopik yöntemle yutma fonksiyonu incelenmiştir. Uzun süreli ventilasyon uygulanan 35 hastanın 16'sının nörolojik bir hastalığı mevcut olduğu belirtilmiştir. Nörolojik hastalığa sahip olan hastaların 2'si GBS'li olgulardan oluştuğu görülmüştür. Hastaların 12'sinde yatak başı incelemede yutma bozukluğu saptanmıştır. Yatak başı incelemede yutma bozukluğu saptanmayan hastalar modifiye baryum ile videofluoroskopik inceleme yapılmış ve 19 hastada sonuçların anormal olduğu görülmüştür. Altta yatan

nörolojik hastalığın, ilaç tedavisinin, entübasyon nedeniyle yutma kaslarının uzun süreli inaktivasyonun ve entübasyon sırasındaki komplikasyonların yutma bozukluğuna neden olabileceği düşünülmüştür. Özellikle altta yatan Parkinson hastalığı, postpolio sendromu ve inme gibi nörolojik hastalıkların yutma bozukluğunun ana sebebi olabileceği belirtilmiştir (142)

GBS olgularının % 40'ında disfaji görüldüğü düşünüldüğünde bu konuda literatürde sadece 1 çalışma yapılmış olması ne yazık ki bu konuya yeterli ilginin olmadığını göstermektedir. GBS'de disfaji sıklığı 2 yönden tartışmaya açıktır;

1) Disfaji araştırma yöntemleri çok değişkendir. Basit sorgulama yöntemlerinden, videofluoroskopi, endoskopi ve manometri gibi yöntemlere dek çok değişik metodolojiler kullanılmıştır. Videofluoroskopik ve endoskopik inceleme invazif, pahalı ve ileri işbirliği isteyen ve nöroloji kliniklerinde bulunmayan yöntemlerdir. Buna karşılık daha kolay uygulanabilir basit tarama testleri mevcuttur. Bunların çoğu hastanın bir bardaktan su içmesi sırasındaki klinik gözlemlere ve subjektif değerlendirmelere dayanır. Sabit su miktarının yutma zamanı veya belirli bir zaman periyodu içinde içilen su miktarı ölçülmektedir. Bu arada oluşan öksürük ve aspirasyon belirtileri not edilmektedir. Bu tip su yutma testleri yatakbaşı bakımından daha değerli bulunmuş olmakla beraber, güvenli ve her hastaya uygulanabilir yöntemler değildir. Ayrıca disfajinin mekanizması hakkında çok bilgi vermezler.

2) GBS'de disfajinin varlığı, özelliği ve sıklığı konusunda hastalığın şiddet derecesine uygun sınıflamalar yeterince yapılmamıştır. GBS olgularında disfajinin hastalık gidişatını kötüleştiren nedenler arasında bulunduğu ve yutma bozukluğunun hafif olduğu olgularda bile bu durumun aspirasyon pnömonisine yol açabileceği düşünüldüğünde akut bulgularla gelen GBS hastalarında yutma fonksiyonu değerlendirmesi önem taşımaktadır.

Bu nedenle bu çalışmada akut bulgularla başvuran GBS olgularında hem yutmanın ayrıntılı özellikleri hem de yutma sırasında ortaya çıkan otonomik değişimler ele alınmıştır. Bu amaçlar doğrultusunda GBS'li olgularda

elektrofizyolojik olarak nasıl disfaji tanısı konduğu; metod ve sonuçlar bölümlerinde anlatılmıştır. Şimdi burada biz bu elektrofizyolojik yöntemlerle nasıl bir klinik ve fizyolojik sonuca vardığımızın sonuçlarını inceleyeceğiz.

Orofaringiyal yutmada yaşa bağı fizyolojik değışikliklerin daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Aydoğdu ve ark.'larının yaptıkları 3 farklı yaş grubunda 110 olgunun orofaringiyal yutmasını elektrofizyolojik olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada SM-EMG total süresi, yutmanın tetiklenme süresi ve yutma jitteri genç grup ile karşılaştırıldığında yaşlı grupta anlamlı olarak artış gösterdiği, SM-EMG amplitüdünün ise yaşlı grupta anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür (143). Yaşlı grupta yutmanın faringiyal refleks fazının tetiklenmesinde gecikme ve orofaringiyal fazın total süresinin uzaması göz önüne alınarak çalışmamıza alınan hasta grubu olgularına benzer yaşta kontrol grubu olguları alınmıştır.

Jones ve Work'un yapmış oldukları çalışmada erkek olguların 21 ml suyu tek seferde, kadınların 14 ml suyu tek seferde yuttukları gösterilmiştir (144). Ertekin ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada ise normal erişkin bir bireyin tek seferde 20 ml ve üzerinde suyu içebildiği saptanmıştır (145). Bu limitler her iki cinsiyet için ele alındığında Ertekin ve ark.'larının belirlediği limite oldukça yakın değerlerdir. Çalışmamızda NK grubunun 3 ml, 5 ml, 10 ml, 15 ml ve 20 ml suyu 8 sn içinde bir defada sorunsuz yuttuğu görüldü. Böylece 3 ml, 5 ml, 10 ml, 15 ml ve 20 ml suyun verilmesi ile yapılan su volüm titrajına "Disfaji Limiti" adı verilir. Normal bir birey 20 ml suyu 8 sn içinde bir defada yutar (126). Buna karşılık nörojenik disfaji söz konusu ise hasta birey 20 ml'ye dek ulaşamaz ve 20 ml'den aşağıda örneğin 10 ml su içerken, suyu 2 veya 3 parçaya bölerek içer. Bu durumda bu hastanın 10 ml suda meydana getirdiği parçalanmış su yutma olayına "Piecemeal Deglutition" denir ve bu 10 ml su o hastanın disfaji limiti olur. Bu metodun spesifitesi % 100 ve sensivitesi % 95'dir (145).

Çalışmamızda SM-EMG aktivite yolu ile DL araştırılmıştır. Yutma EMG'sinden 20 ml ve 20 ml suyun altındaki volümde suyun bölerek yutulması durumunda DL'nin patolojik olduğu kabul edilmiştir. GBS olgularının % 61'inde

DL patolojik bulundu ve bu durum özellikle kraniyal sinir tutulumu olan GBS olgularında daha belirgindi (6 olgu). Başvuru sırasında kraniyal sinir tutulumu olmayan 2 GBS olgusunun klinik takiplerinde fasiyal paralizi geliştiği için yutma testi tekrar uygulandı. İki hastanın fasiyal paralizi gelişmeden önceki DL normal idi, fasiyal paralizi geliştikten sonra olgulardan birinin DL normal kalırken diğer olgunun DL patolojik limitler içine girdi. Kraniyal sinir tutulumu olmayan ve patolojik DL olan hastalardan birinde ilk yutma testi hastalık belirtilerinin başlangıcından 6 gün sonra yapıldı, DL 3 ml idi, IVIg tedavisi sonrası 90. günde yapılan kontrolünde DL normal bulundu. Böylece iki olguda progresyon ile DL patolojisinin arttığı ve tedavisi mümkün olduğu takdirde DL'nin normal sınırlar içine girdiği görüldü. Bu bulguları nöromusküler hastalıklar, ALS, dermatomyozit/polimiyozit ve inme gibi hastalıklarda görmek mümkün olmuştur (145-148). Disfajinin eşlik ettiği Wallenberg Sendromlu olgularda yutma güçlüğünün, genellikle inmeden 1-2 ay sonra oral beslenebilecek kadar düzeldiği saptanmıştır (147).

Klinik disfaji olmamasına karşın ayrıca başta DL olmak üzere (50 ml SWS patolojisi gibi) diğer elektrofizyolojik patolojilerin olması “subklinik disfaji” varlığını ortaya koymaktadır (149,150). Çalışmamızda disfaji klinik olarak 18 GBS olgusunun 7'sinde (% 38.9) görüldü. Elektrofizyolojik olarak hasta grubu değerlendirildiğinde, 11 hastada DL patolojik (% 61.1) bulundu. Subklinik disfajisi olan 4 olgu, kraniyal sinir tutulumu olmayan hasta grubundaydı. Tüm GBS olguları ele alındığında, kraniyal sinir tutulumu olan 6 olgu ve kraniyal sinir tutulumu olmayan 5 olgu olmak üzere, 18 GBS olgusunun 11'inde (% 61,1) klinik ve/veya elektrofizyolojik disfaji varlığı saptandı. Bu % 61'lik bir orana uygun düşüyordu. Yani her 5 olgudan 3 tanesinde klinik ve/veya elektrofizyolojik olarak disfajiyi görmek mümkün oluyordu. Disfajinin klinik derecesi çoğunlukla hafif ve orta düzeyde idi. Klinik olarak grade 2 disfajisi olan hastaların birinde, DL 3 ml saptanması nedeniyle erken dönemde nazogastrik sonda uygulanarak aspirasyon pnömonisi riski engellenmiş oldu. Bu durum, yutma EMG'sinin önemini bir kez daha göstermiş oldu. Çünkü subklinik disfaji gösteren olguların bir kısmı, daha

ileri klinik dönemlerde ağır bir orofaringiyal disfajinin adayı olabilirler ve burada DL'nin öngörüsü önemlidir.

Çalışmamızda 4 hastada klinik disfaji olmamasına rağmen patolojik DL saptadığımızı belirtmiştik. Disfajinin, klinik olarak aksamaya neden olması kompanzasyon mekanizmaları ile engellenmiş olabilir. Bu tür kompanzasyon mekanizmaları hem istemli ve hem de istemsiz bir şekilde yapılabilir. Subklinik yutma bozukluğu olan hastalar, gıdanın yapısını ve miktarını bölerek veya içilen su miktarını bölerek disfajinin klinik olarak ortaya çıkmasını maskeleyebilirler (145). Yani klinik veya subklinik disfajisi olan GBS hastaları 20 ml ve 20 ml altındaki su miktarını bölerek yutma durumundadır.

Bu noktada “**Piecemeal deglutition** ve **disfaji limiti**”nin GBS'deki mekanizması ne olabilir?” sorusunu sormak yerinde olacaktır. GBS'nin merkezi sinir sistemi tutulumuna Bickerstaff varyantı dışında pek rastlanmadığı için periferik tutuluş üzerine yoğunlaşmak daha doğru olabilir.

Orofaringiyal bölgedeki mekanik ve kimyasal reseptörler bolusun boyutu hakkındaki bilgileri alırlar (145). Glossofaringiyal ve vagal sinirin duyuşal lifleri, bu afferent bilgileri periferik feed-back mekanizması ile beyin sapına iletirler (126). Ertekin ve ark.'ları tarafından bu mukozal reseptörlerin topikal anestezisi ile istemli yutmadaki rolleri gösterilmiştir. 20 ml üzerindeki suyu tek seferde yutabilen olgularda, posterior tonsilla, yumuşak damak ve posterior farinks bölgelerine topikal anestezi uygulandıktan sonra DL'nin 3-5 ml'ye düştüğü gösterilmiştir (151). Bu bilgiden yola çıkarak glossofaringiyal ve/veya vagal sinir tutulumu olan 4 GBS olgusunun patolojik disfaji limitine sahip olduğunu da göz önünde bulundurarak GBS'deki “DL ve piecemeal deglutition” mekanizmalarından birinin orofaringiyal bölgedeki mukozal reseptörlerden yeterli afferent bilginin beyin sapına ulaşmaması olduğunu söyleyebiliriz.

İstemli yutmanın efferent yolunun doğru bir şekilde sağlanabilmesi için inisi motor yolların ve alt kranial motor sinirlerin de normal olması gerekir. Fasial, trigeminal, hipoglossal, glossofaringiyal ve vagal sinirler orofaringiyal

yutmada yer alan çizgili kasları innerve ederler. Bu kraniyal sinirlerin çoğunlukla bilateral ve bazen unilateral tutuluşlarında, değişik derecede disfaji karşımıza çıkar (126). Özellikle GBS’de fasiyal tutulumunun sık olduğunu göz önüne alırsak fasiyal sinirin yutma üzerine etkisine detaylıca bakmak yerinde olacaktır. Fasiyal sinirin motor lifleri yutma ve çiğneme rolü olan orbikularis oris, buksinatör, stilohiyoid, posterior digastirik kasları ve platismayı innerve eder (132). Özellikle orbikularis oris ve buksinator kasları yutmanın oral fazında önemli oldukları düşünülmektedir. Bu kaslar ağızı kapayarak yiyeceğin ağızından kaçışını engellemekte ve yanağı düzleştirip yiyeceği tutarak dişlerle temas kurmaktadır. Orbikularis oris ve buksinator kasları kasılarak kapak mekanizması gibi görev almaktadır (152). Periferik fasiyal paralizide orbikularis oris ve buksinator kasları bu görevlerini yerine getirememekte ve özellikle sıvılar paretik taraftan dışarı sızmaktadır. Ayrıca sıvılar yanak ve diş arasında posterior sulkusta toplanamadığı için artık materyal olarak faringiyal kaviteye kayabilmekte ve ikinci yutma meydana gelebilmektedir. Bu durum fasiyal paralizili GBS hastalarındaki patolojik yutmanın diğer bir nedeni olabilir (152).

Fasiyal sinirin duyuşal lifleri, dilin 2/3 ön kısmının tad duyusunu genikulat ganglionu taşırlar (132). Seçil ve ark.’nın periferik fasiyal paralizi olgularda yaptıkları çalışmada hastaların %39’unda tat duyusunda azalma (hipoguzi veya aguzi) ve % 43’ünde fasiyal parezi tarafındaki yanak mukozasında ve dilde hipoestezi saptanmıştır. Ancak yutma bozukluğu ve hipoguzi arasında bir ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (152)

Fasiyal sinirin parasempatik lifleri ise nükleus salivatorius superiorundan çıkar, n. intermedius ile taşınarak lifler submandibular ve sublingual tükürük bezlerinde sonlanır (132). Fasiyal sinir hasarı sonucunda azalan tükürük üretimine bağlı olarak yutma etkilenebilir. Ancak tek taraflı fasiyal paralizide sağlam taraftaki tükürük bezleri bu durumu kompanse edebilir (152). 18 GBS hastasının 2’sinde fasiyal dipleji ve patolojik DL mevcuttu. Bu hastalarda patolojik yutmanın nedenlerinden biri azalmış tükürük üretimi olabilir.

Fasiyal paralizinin yutma üzerine etkisini ayrıntılı olarak inceleyen Seçil ve ark.'larının yapmış oldukları çalışmada periferik fasiyal paralizisi olan olgulara 3 bölgeden (ağız bölgesinin ortasına, paretik tarafa ve non-paretik tarafa) 3 ml, 5 ml, 10 ml, 15 ml ve 20 ml su verilmiş, hastaların % 79'unda ağza verilen bolusu kontrol etmekte güçlük çektiği ve % 55'inde disfaji limitinin patolojik olduğu görülmüştür (152). Bizim çalışmamızda 18 GBS olgusunun 5'inde (% 27.8) fasiyal paralizi mevcuttu. Fasiyal paralizisi olan hastaların 4'ünde (% 80) disfaji limiti patolojikti. Fasiyal diplejisi olan 2 hastanın DL sırasıyla 5 ml ve 15 ml idi.

Fasiyal sinir dışında çalışmamızda kraniyal sinir tutulumu olan grupta glossofaringiyal ve vagal sinir tutulumları da mevcuttur. Glossofaringiyal sinirin motor lifleri stilofaringiyal kası innerve eder. Bu kasın kasılması ile faringiyal elevasyon olur, farinks genişler ve yükselir. Güvenli yutma için bu kas önemlidir. Nadir görülen izole stilofaringiyal parezisi sonucunda disfaji meydana gelebilir (133). Faringiyal dallar, 10. ve 11. kraniyal sinirlerden gelen dallarlar birlikte faringiyal pleksusu oluşturur ve faringoözefagiya bileşkeyi (üst özefagiya sfinkter veya krikofaringiyal kas) innerve ederler (128). Üst özefagiya sfinkter farinks ile özefagus arasında yer alır. İstirahatte tamamen kapalı olan sfinkter lokma kitlesinin bu hizaya gelmesi ile gevşer ve açılır, gıda materyali özefagusa geçer. Yutmalar dışında bu kas tonik olarak kasılıdır (126). Poliomyozit/dermatomyozit, inklüzyon cisimcikli miyozit, ALS ve inme gibi hastalıkların seyri sırasında krikofaringiyal sfinkter kasının tutulumuna bağlı disfaji görülebilmektedir (138, 146,148).

Glossofaringiyal sinir ve vagal sinir patolojilerinin yatak başı muayene ile tespiti zordur. Glossofaringiyal sinirin motor liflerinin hasarında gag refleksi normal olmasına rağmen disfaji görülebilir (153). Bu noktada elektrofizyolojik yöntemlerle disfajinin tespiti büyük önem taşır. Çalışmamızda glossofaringiyal ve/veya vagal sinir tutulumu olan 5 hastada DL patolojik olarak saptanmıştır.

Trigeminal sinir ve hipoglossal sinir yutmada görevli diğer kraniyal sinirlerdir. Trigeminal sinirin innerve ettiği milohyoid, digastrikus anterior kasları ve hipoglossal sinirin innerve ettiği geniohyoid kası laringiyal kaldırıcı olarak

larinksi yukarı çekerler ve yutma olayında tetikleyici rol oynarlar. Faringiyal yutmanın başlangıç ve süresi submental/suprahoid kaslar yolu ile ölçülebilir (SM-EMG). SM kasları orofaringiyal yutmayı başlatmak için birbiri ardına kontraksiyon yaparlar, SM-EMG’de milohyoid ve digastrikus anterior ile geniohyoid kasından total EMG aktivitesi toplanır. Bu kaslar tüm orofaringiyal yutma sürecinde aktiftirler ve dolayısıyla SM-EMG süresi bize orofaringiyal yutmanın total süresini de verir (126). MG, inflamatuvar miyopatiler ve miyotonik distrofi gibi disfajiye neden olan hastalıklarda lokmayı pompalama gücünde azalma (ağızdan yemek borusuna) ve larinksin yukarı kaldırılmasındaki güçsüzlük mevcuttur. Bu durum dil ve SM kaslarının parezi veya güçsüzlüğünden kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda kas güçsüzlüğüne bağlı olarak faringiyal yutma süresi uzamıştır (149,154,155).

GBS’de yutmada görevli kraniyal sinirlerden olan fasiyal, glossofaringiyal ve vagal sinirlerin tutulumu sık görülürken trigeminal ve hipoglossal sinir tutulumu nadir görülmektedir (156). Çalışmamıza alınan 18 GBS olgusunun 7’sinde fasiyal, glossofaringiyal ve/veya vagal sinir tutulumu mevcutken GBS olgularının hiçbirinde trigeminal sinir veya hipoglossal sinir tutulumuna rastlanmadı. Trigeminal ve/veya hipoglossal sinir tutulumu olan GBS’li olgularda literatürdeki MG, inflamatuvar miyopatiler ve miyotonik distrofi hastalıklarına sahip olgulardaki gibi faringiyal dönem yutma süresinin uzadığı saptanabilir.

Ardışık yutma testi, büyük miktardaki bolusun seri ve devamlı yutulması esasına dayanır. Test sırasında nefes alıp verme nedeniyle “pause” izlenebilir. Önceki çalışmalarda bu test elektrofizyolojik veya videofloroskopik yöntemlerle incelenmiştir. Ardışık yutma testi; günlük yaşamdaki yutmaya yakın olarak, orofaringiyal yutmayı inceler ve disfaji tanısına katkıda bulunur (157). Çalışmamızda 50 ml suyun ardışık içilmesi sırasında elektrofizyolojik olarak ön patlama varlığı, yutma amplitüdü, yutma süresi, apne süresi, ek solunum varlığı ve yutma sırasındaki kalp atımı değerlendirildi.

SWS’nin başlangıcı istemlidir. Ardışık yutmaları temsil eden multipl EMG burst’leri öncesinde, verilen “yut” komutu ile birlikte başlayan patlamaya “ön

patlama” adı verilmiştir. Sıklıkla bir solunum fazı ile birlikte olan ön patlamalar, sonraki yutma patlamalarından daha küçük amplitüdlüdür (139). Çalışmamızda normal kontrol grubunun % 77.8’ inde, hasta grubunda % 88.2’sinde ön patlama mevcuttu. Ön patlamanın kortiko-kortikal ve kortiko-bulber bağlantılar sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (139). Hareketlerin planlanmasında rolü olan SMA ve girus singulinin anterior bölümlerinin böylesi aktivitelerden sorumlu olduğu öne sürülmektedir (127,158). GBS’de muhtemelen kortiko-kortikal ve kortiko-bulber bağlantılarda sorun olmaması nedeniyle NK ve hasta grupları arasında ön patlama oranı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Yutma sırasında hava yolunun korunması büyük önem taşır. Bunun için yutma sırasında velofaringiyal istmus ve larinks kapanıp yukarı çekilir. Yumuşak damağın geri/yukarı devinimi de nazofarinksi kapatır. Submental/suprahoid kasların kontraksiyonu ile larinks yukarı çekilerek hava yolunun korunur (126). SWS sırasında kaydedilen yutma süresi ve apne süresi solunum ve yutma işbirliği hakkında bilgi verir. Yutma apne periyodu, 50 ml SWS testinde istemli ve/veya spontan nöral kontrol altındadır. Her bir yutma kendini bir EMG patlaması halinde gösterir ve aralarında yutma arası intervalleri olur (159). Bunlar çoğu kez oldukça ritmik aralıklarla meydana gelir. Bununla beraber her bir yutmayı temsil eden yutmanın EMG patlamalarının amplitüdleri değişkendir. Bu durum muhtemelen her bir yutma patlamasındaki su miktarının farklı miktarlarda olduğunu gösterir ve daha yüksek miktarda sıvı taşıyan EMG patlaması daha büyük amplitüdlü olmalıdır (139). Çalışmamızda SWS’de yutma süresi hasta grubunda NK grubuna göre uzun bulundu ($p<0.05$) ancak yutma apnesi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmadı ($p>0.05$). NK grubunun % 38.9’unda, hasta grubunun % 35.3’de SWS’de apne periyodu sırasında ek solunum saptanmıştır. Yutma ve solunum sistemlerinin bulbusta NTS, NA ve civarındaki premotor-motor nöronlar arasında meydana gelen bir ilişki ile ayarlandığı deneysel olarak gösterilmiştir. Burada yukarıda belirtilen anatomik yapılar temelde yutma işlevini yaparken, aynı zamanda solunum işlevine de katılır ya da solunuma ait nöronal sistemlerle koordinasyon içinde çalışırlar (139). Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında ek solunum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı ($p>0.05$). Bu durumun GBS’de (BBE dışında) beyin sapı tutulumunun görülmemesi nedeniyle yutma ve solunum işbirliğinin bozulmamasına bağlı olduğunu düşünebiliriz.

Bazal EKG’ye göre SWS apne periyodunda EKG’de kalp atımlarının hızlanmasına “yutma taşikardisi” denilmektedir. Ardışık su içme, ani ve geçici bir sempatik aktiviteye neden olur. Bu durumda ortalama arter basıncı ve kardiyak ritim artar. Kan basıncı artışı ile beraber EKG’deki taşikardinin; orofaringiyal stimülasyona, yutmayı tetikleyen etmenlere ve/veya yüksek beyin merkezleri tarafından oluşturulan sinyallere bağlı olarak geliştiği öne sürülmüştür (139). 50 ml yutma testinde meydana gelen kalp atım sayısı hasta grubunda, NK grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0.05$). Ayrıca kalp atımının bazal değerleri ile yutma apnesi sırasındaki değerleri karşılaştırıldığında, tüm gruplarda yutma apnesi sırasında kalp atımının anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0.05$).

Sempatik deri yanıtı, bir iç ya da dış uyaran ile meydana gelen derideki potansiyel değişimin adıdır. SSR’nin efferent son yolu sempatik sudomotor otonomik liflerdir. SSR, hipotalamus arka bölümleri, üst beyin sapı retiküler ağı ve omurilik ile koordineli olarak çalışır. Çok değişik kökenli afferent girdilerle SSR aktive olabilir. Bu uyarılar; derin solunum, öksürme, irkilme gibi internal olabileceği gibi periferik sinirlerden elektriksel, manyetik veya lazer uyarısı verilmesi ile de elde edilebilmektedir (160). Yutma sırasında da SSR ele edilebilir. 50 ml SWS testi sırasında hastaya verilen “yut” komutundan 1-2 sn sonra SSR ortaya çıkmıştır. NK grubunda 17/18 olguda (% 94.4), hasta grubunda 13/18 olguda (% 72.2) yutma tetikli SSR saptanmıştır. Kranial sinir tutulumu olmayan grupta sadece 1 hastada SSR elde edilemedi, kranial sinir tutulumu olmayan grupta yutma tetikli SSR varlığı kranial sinir tutulumu olan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Kranial sinir tutulumu olan gruptaki hastalarda fasiyal, glossofaringiyal ve/veya vagal sinir tutulumu olduğunu belirtmiştik. Karotid sinus ve aortik ark baroreseptörlerinden afferent uyarı alan glossofaringiyal sinir ve bu reseptörlere efferent lifler gönderen vagal sinirin tutulmasına bağlı olarak otonomik bulgular görülebilmektedir (57). Buna bağlı olarak kranial sinir

tutulumu olan grupta “yutma tetikli SSR elde edilememesini” glossofaringiyal ve vagal sinirlerin otonomik sinir sistemine etkisinin sonucu olduğunu düşünebiliriz.

Sonuç olarak çalışmamızın önemi;

1. Literatürde şimdiye kadar bizim kullandığımız elektrofizyolojik yöntemlerle GBS hastalarında yapılan çalışma olmayıp bu konuda bundan sonra yapılacak çalışmalara yol gösterici olması bakımından önemlidir.

2. Videofloroskopi ve endoskopi gibi invazif, pahalı ve riskli yöntemler yerine yan etkisi olmayan elektrofizyolojik yöntemlerle subklinik disfajinin saptanması ve disfajiden kuşku edilen GBS hastalarında orofaringiyal disfajinin ortaya çıkarılması alınacak önlemler açısından çok yararlıdır.

3. Çalışmamızda incelenen 18 GBS olgusunun 11’inde (% 61.1) klinik/subklinik orofaringiyal disfaji bulunması, GBS’li olgularda disfaji varlığını objektif olarak ortaya çıkartmaktadır. Klinik olarak grade 2 disfajisi olan hastaların birine, DL 3 ml saptanması nedeniyle erken dönemde nazogastrik sonda uygulanarak bu hastada aspirasyon pnömonisi engellenmiş oldu. Bu durum bize erken dönemde disfajiye yönelik önlemlerin GBS olgularında önemli olduğunu bir kez daha göstermiş oldu.

4. Yutma ile ilgili yakınması olmayan her GBS olgusu sadece basit bir muayene ile değil, ayrıca orofaringiyal disfajiyi ortaya çıkartan metodlarla da bakılmalıdır. Çalışmamıza göre subklinik disfaji oranı, % 22.2 idi. Hastalığın progresyonu ile subklinik disfajinin klinik disfajiye dönüşme riski artmaktadır. Bu açıdan GBS’li hastalarda yutmanın elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

5. Kraniyal sinir tutulumu olan grupta % 85.7 oranında, kraniyal sinir tutulumu olmayan % 45.5 oranında DL patolojiktir. Bu durum fasiyal, glossofaringiyal ve vagal sinir tutulumunun yutma üzerine etkisini objektif olarak ortaya çıkartmaktadır.

6. Kraniyal sinir tutulumu ve/veya solunum bozukluğu olan hastalarda DL limiti anlamlı olarak düşüktü. GBS hastalarında sadece kraniyal sinir tutulumu değil yutma-solunum işbirliğinin bozulmasının da disfajiye neden olabileceği unutulmamalıdır.

7. Kraniyal sinir tutulumu olan grupta yutma tetikli SSR oranı kraniyal sinir tutulumu olmayan gruba göre anlamlı düşüktü. Yutma testi sadece disfaji açısından değil yutma tetikli otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi açısından da önem taşımaktadır.

8. NK ve GBS gruplarında bazal kalp atım sayısı ile SWS testinde apne esnasındaki kalp atım değerleri karşılaştırıldığında apne esnasında istatistiksel olarak anlamlı yutma taşikardisi saptandı. GBS grubu, NK grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak apne sırasında kalp atımı yükseldi. Böylelikle çalışmamızda disfaji değerlendirmesi ile birlikte aynı grup hastada yutma tetikli kardiyak, solunum fonksiyonları araştırılmış ve yutma tetikli otonomik fonksiyonlar da değerlendirilmiş oldu.

6. ÖZET

Amaç: Guillain–Barré sendromunda (GBS) disfaji sıklığı %40 olarak bildirilmiştir. Disfaji GBS’de morbidite ve mortalitenin nedenlerinden biridir. Bu nedenle bu çalışmada videofloroskopi ve endoskopi gibi invazif, pahalı ve riskli yöntemler yerine GBS olgularında ilk kez kullandığımız elektrofizyolojik yöntemlerle subklinik ya da klinik orofaringiyal disfajinin ortaya koyulması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya, GBS tanısıyla takip edilen 18 hasta ve benzer demografik özellikte 18 normal kontrol (NK) grubu olarak dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Elektrofizyolojik incelemede yutmanın değerlendirilmesi için disfaji limiti (DL) ve sequential water swallowing-ardışık su yutma (SWS) testi kullanıldı. Kariyak ritm, solunum ve sempatik deri yanıtı (SSR) yutma sırasında senkronize olarak kaydedildi.

Sonuçlar: Bireysel DL ve SWS sonuçlarına göre GBS hastalarının 11/18’inde (%61.1) disfaji saptandı. DL ortalaması GBS grubunda 16.3 ± 9.1 ml bulunurken NK grubunda DL >20 ml (normal) idi. SWS’de ortalama yutma süresi GBS hastalarında NK’lara göre anlamlı olarak artmıştı ($p < 0.05$). Bütün gruplarda yutma apnesi sırasında kardiyak ritm hızlanmış bulundu. Yutma tetikli SSR, NK olgularının %94.4’ünde ve GBS hastalarının %72.2’sinde elde edildi.

Tartışma: Hiçbir yakınması olmayan her GBS olgusu sadece basit bir muayene ile değil, ayrıca orofaringiyal disfajiyi ortaya koyan metodlarla da değerlendirilmelidir. Çalışmamıza göre subklinik disfaji oranı %38.9’dur. Subklinik disfajinin ele alınmasındaki amaç, disfajinin ilerlemesi ile ağır aspirasyon ve aspirasyon pnömonilerinin meydana gelmesi olasılığıdır. Bu nedenle kullandığımız yöntemlerle subklinik disfajinin ortaya konulması ve disfajiden kuşku edilen GBS hastalarında orofaringiyal disfajiyi ortaya çıkarılması, alınacak önlemler ve tedaviler açısından çok yararlıdır.

Anahtar Sözcükler: Guillain–Barré sendromu, Orofaringiyal Disfaji

SUMMARY

Objective: Incidence of dysphagia among Guillain-Barré syndrome (GBS) is reported as 40%. Dysphagia is a cause of mortality and morbidity in GBS. In this study, instead of invasive and expensive procedures like videofluoroscopy and endoscopy, we used electrophysiological methods for the first time in GBS patients to intended to determine subclinic or clinic oropharyngeal dysphagia.

Material and Methods: 18 patients who had been followed up a diagnosis of GBS and 18 normal controls (NC) with similar demographic features were included in this study. Electrophysiologically dysphagia limit (DL) and sequential water swallowing (SWS) tests were used for evaluation of deglutition. Cardiac rhythm, respiration and sympathetic skin responses (SSR) were synchronously recorded during swallowing.

Results: Dysphagia was found in 11/18 (61.1%) of GBS patients according to the individual DL and SWS results and mean DL was 16.3 ± 9.1 ml in GBS group where it was >20 ml (it means normal) in NC group. In SWS, mean swallowing time was significantly increased in GBS patients, compared to NCs ($p < 0.05$). Cardiac rhythm was found to be accelerated during swallowing apnea in all groups. Swallowing related SSR occurred in 94.4% of subjects in NC group, and in 72.2% of GBS patients.

Conclusion: All GBS patients even without any complaint should be evaluated not only with basic physcal examination but also with the methods revealed oropharyngeal dysphagia. According to our study subclinic dysphagia is 38.9% in GBS patients. The reason of studying subclinic dysphagia is the importance of severe aspiration and aspiration pnomonias risk as a result of progressing dysphagia. In order to provide better treatment and prevention, determining subclinic dysphagia with these methods and determining oropharyngeal dysphagia in suspected GBS patients is crucial.

Key Words: Guillain-Barré syndrome, Oropharyngeal Dysphagia

7. KAYNAKLAR

1. Yuki N, Hartung HP. Guillain–Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(24): 2294-304.
2. Parman YG, Öge AE. Guillain–Barré sendromu ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2009;2(4): 54-9.
3. Brannagan TH, Weimer LH. Edinsel nöropatiler. In: Rowland LP, Pedley TA (eds). *Merritt's Neurology*, 12th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2010: 822-36.
4. Harati Y, Bosch EP. Periferik sinir hastalıkları. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds). *Neurology in Clinical Practice*, 2-Volume Set, 5th Edition. Elsevier, 2008: 2249-355.
5. Kazandjian M, Dikeman K. Guillain-Barré syndrome and disordered swallowing. *SIG 13 Perspectives on Swallowing and Swallowing Disorders (Dysphagia)* 2012;21: 115-20.
6. Nanda SK, Jayalakshmi S, Ruikar D, Surath M. Twelfth cranial nerve involvement in Guillian Barré syndrome. *J Neurosci Rural Pract.* 2013;4(3): 338-40.
7. Pan CL, Tseng TJ, Lin YH, Chiang MC, Lin WM, Hsieh ST. Cutaneous innervation in Guillain-Barré syndrome: pathology and clinical correlations. *Brain* 2003;126: 386-97.
8. Gorson KC, Ropper AH. Guillain-Barré syndrome and related disorders. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE (eds). *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Boston: Butterworth Heinemann, 2002: 544-66.
9. Kim L, Chun MH, Kim BR, Lee SJ. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with brain injury and dysphagia. *Ann Rehabil Med* 2011; 35: 765-71.
10. Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-Barré syndrome and variants. *Neurol Clin* 2013;31(2): 491-510.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary results: surveillance for Guillain-Barré syndrome after receipt of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine-United States, 2009-2010.
12. Rees JH, Thompson RD, Smeeton NC, Hughes RAC. Epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64: 74–7.

13. Hughes RA, Rees JH. Clinical and Epidemiologic Features of Guillain-Barré Syndrome. *J Infect Dis* 1997;176(2): 92–8.
14. Arcila-Londono X, Lewis RA. Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol* 2012;32(3): 179-86.
15. Jo YS, Han SD, Choi JY, Kim IH, Kim YD, Na SJ. A Case of acute motor and sensory axonal neuropathy following hepatitis A Infection. *J Korean Med Sci* 2013; 28(12): 1839-41.
16. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56(8): 1104-6.
17. Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China: relationship to *Campylobacter jejuni* infection and antiglycolipid antibodies. *Brain* 1995;118: 597-605.
18. Lehmann HC, Hughes RA, Kieseier BC, Hartung HP. Recent developments and future directions in Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Sys* 2012;17(3): 57-70.
19. Devrim İ, Kara A, Haliloğlu G, Cengiz AB, Seçmeer G. Guillain-Barré syndrome with ECHO virus 24: a case report. *Turkish Pediatric Journal* 2008;51: 210-12.
20. Jacobs BC, Van Doorn PA, Groeneveld JH, Tio-Gillen AP, van der Meche FG. Cytomegalovirus infection and anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62: 641-43.
21. Brannagan TH, Zhou Y. HIV-associated Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 2003; 208(1): 39-42.
22. Howlett WP, Vedeler CA, Nyland H, Aarli JA. Guillain-Barré syndrome in northern Tanzania: a comparison of epidemiological and clinical findings with western Norway. *Acta Neurol Scand* 1996;93: 44-9.
23. Sheth AA, Harwell JI, Tashima KT. Guillain-Barré syndrome and acute HIV seroconversion. *Infect Med* 2003;20(11): 559-61.
24. Rhodes KM, Tattersfield AE. Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter* infection. *Br Med J* 1982;285: 173-74.
25. Oflazoğlu B, Forta H. Guillain-Barré sendromu ve *Campylobacter jejuni* enfeksiyonu. *Düşünen Adam* 2002;15(4): 229-38.

26. Mori M, Kuwabara S, Miyake M, Noda M, Kuroki H, Kanno H, et al. Haemophilus influenzae infection and Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2000;123(10): 2171-8.
27. Stowe J, Andrews N, Wise L, Miller E. Investigation of the temporal association of Guillain-Barré syndrome with influenza vaccine and influenza like illness using the United Kingdom General Practice Research Data base. *Am J Epidemiol* 2009;169(3): 382-8.
28. Steiner I, Argov Z, Cahan C, Abramsky O. Guillain-Barré syndrome after epidural anesthesia: direct nerve root damage may trigger disease. *Neurology* 1985;35: 1473- 5.
29. Wiertelowski S, Magot A, Drapier S, Malinovsky JM, Pereon Y. Worsening of neurologic symptoms after epidural anesthesia for labor in a Guillain-Barré patient. *Anesth Analg* 2004;98: 825- 7.
30. Re D, Schwenk A, Hegener P, Bamborschke S, Diehl V, Tesch H. Guillain-Barré syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2000;11: 217-220.
31. Naveed S, Okoli K, Hollingsworth J, Kasmani R. Guillain-Barré syndrome as a paraneoplastic manifestation of small-cell carcinoma of lung. *South Med J* 2010;103(2): 156-8.
32. Magira EE, Papaioakim M, Nachamkin I, Asbury AK, Li CY, Ho TW, et al. Differential distribution of HLA-DQ beta/DR beta epitopes in the two forms of Guillain-Barré syndrome, acute motor axonal neuropathy and acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP): identification of DQ beta epitopes associated with susceptibility to and protection from AIDP. *J Immunol* 2003;170(60): 3074-4080.
33. Barzegar M, Farhoudi AM, Sara Sardashti S. A report of a probable case of familial Guillain-Barré syndrome. *Ann Indian Acad Neurol* 2012;15(4): 299-302.
34. Gabriel CM, Hughes RA, Moore SE, Smith KJ, Walsh FS. Induction of experimental autoimmune neuritis with peripheral myelin protein-22. *Brain* 1998;121(10): 1895-902.
35. Susuki K, Odaka M, Mori M, Hirata K, Yuki N. Acute motor axonal neuropathy after Mycoplasma infection: evidence of molecular mimicry. *Neurology* 2004;62(6): 949-56.
36. Susuki K, Nishimoto Y, Yamada M, Baba M, Ueda S, Hirata K, et al. Acute motor axonal neuropathy rabbit model: immune attack on nerve root axons. *Ann Neurol* 2003;54(3): 383-8.

37. Kusunoki S, Kaida K. Antibodies against ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and related disorders. *J Neurochem* 2011;116: 828-32.
38. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Ganglioside composition of the human cranial nerves, with special reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome. *Brain Res* 1997;745(1-2): 32-6.
39. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *New Engl J Med* 1995;333: 1374-9.
40. Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, Koga M, Mori M, Hiraga A, et al. Does *Campylobacter jejuni* infection elicit “demyelinating” Guillain-Barré syndrome? *Neurology* 2004;63(3): 529-33.
41. Godschalk PC, Heikema AP, Gilbert M, Komagamine T, Ang CW, Glerum J, et al. The crucial role of *Campylobacter jejuni* genes in anti-ganglioside antibody induction in Guillain-Barré syndrome.

1	
---	--

J Clin Invest 2004;114(11): 1659-65.
42. Koga M, Gilbert M, Li J, Koike S, Takahashi M, Furukawa K, et al. Antecedent infections in Fisher syndrome: a common pathogenesis of molecular mimicry. *Neurology* 2005;64(9): 1605-11.
43. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet* 2005;366: 1653-66.
44. Willison HJ. The immunobiology of Guillain-Barre syndromes. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10(2): 94-112.
45. Kieseier BC, Kiefer R, Gold R, Hemmer B, Willison HJ, Hartung HP. Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle & nerve* 2004;30(2): 131-56.
46. Hafer-Macko C, Hsieh ST, Ho TW, Sheikh K, Cornblath DR, Li CY, et al. Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol* 1996;40(4): 635-44.
47. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Tian M, Gao CY, Xue P, et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1996;39(1):17-28.
48. Capasso M, Notturmo F, Manzoli C, Uncini A. Involvement of sensory fibres in axonal subtypes of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(6): 664-70.
49. Kuwabara S, Bostock H, Ogawara K, Sung JY, Kanai K, Mori M et al. The refractory period of transmission is impaired in axonal Guillain-Barré syndrome. *Muscle & nerve* 2003;28(6): 683-89.

50. Umapathi T, Tan EY, Kokubun N, Verma K, Yuki N. Non-demyelinating, reversible conduction failure in Fisher syndrome and related disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(9): 941-48.
51. Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1992;31(6): 677-9.
52. Asbury A, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* 1990;27: 21-4.
53. Italian Guillain-Barre Study Group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome. A multicentre prospective study of 297 patients. *Brain* 1996; 119: 2053-61.
54. Ropper AH. Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1986;43: 1150-52.
55. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010;74(21): 1680-6.
56. Yu JY, Jung HY, Kim CH, Kim HS, Kim MO. Multiple cranial neuropathies without limb involvements: Guillain-Barré Syndrome variant? *Ann Rehabil Med* 2013;37(5): 740-44.
57. Tuck RR, Mcleod JG. Autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44: 983-90.
58. Ropper AH, Brown RH (eds). *Adams & Victor's Principles of Neurology*, 9th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2009.
59. González-Suárez I, Sanz-Gallego I, de Rivera FJR, Arpa J. Guillain-Barré syndrome: natural history and prognostic factors: a retrospective review of 106 cases. *BMC Neurology* 2013;13: 95.
60. Hoffmann O, Reuter U, Schielke E, Weber JR. SIADH as the first symptom of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1999;53(6): 1365.
61. Cooke CR, Latif KA, Huch KM, Wall BM. Inappropriate antidiuresis and hyponatremia with suppressible vasopressin in Guillain-Barre syndrome. *Am J Nephrol* 1998; 18: 71- 6.
62. Saifudheen K, Jose J, Gafoor VA, Musthafa M. Guillain-Barré syndrome and SIADH. *Neurology* 2011;76(8): 701-4.

63. Cochen V, Arnulf I, Demeret S, Neulat ML, Gourlet V, Drouot X, et al. Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2005;128(11): 2535-45.
64. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, Bolton CF, Hahn AF, Koopman WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 1986;109(6): 1115-26.
65. Baoxun Z, Yinchang Y, Huifen H, Xiuqin L. Acute polyradiculitis (Guillain-Barré syndrome): an epidemiological study of 156 cases observed in Beijing. *Ann Neurol* 1981;9(1): 146-8.
66. McKhann GM, Cornblath DR, Ho T, Li CY, Bai AY, Wu HS, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *Lancet* 1991;338(8767): 593-7.
67. McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* 1993;33(4): 333-42.
68. Kuwabara S, Ogawara K, Koga M, Mori M, Hattori T, Yuki N. Hyperreflexia in Guillain-Barré syndrome: relation with acute motor axonal neuropathy and anti-GM1 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67: 180-84.
69. Sawai S, Sakakibara R, Uchiyama T, Liu Z, Yamamoto T, Ito T, et al. Acute motor axonal neuropathy presenting with bowel, bladder, and erectile dysfunction. *J Neurol* 2007;254(2): 250-2.
70. Sato N, Watanabe K, Ohta K, Tanaka H. Acute transverse myelitis and acute motor axonal neuropathy developed after vaccinations against seasonal and 2009 A/H1N1 influenza. *Intern Med* 2011;50 (4): 503-7.
71. Murillo-Bonilla LM, Mendez-Gonzalez C, Alvarez B, Ramirez C. Acute motor axonal neuropathy with hyperreflexia and central demyelination associated to anti-GA1 antibodies. *Rev Neurol* 2011;52(5): 283-8.
72. Hiraga A, Mori M, Ogawara K, Kojima S, Kanesaka T, Misawa S, et al. Recovery patterns and long term prognosis for axonal Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(5): 719-22.
73. Berlit P, Rakicky J. The Miller Fisher syndrome. Review of the literature.

1	
---	--

J Clin Neuroophthalmol 1992;12(1): 57-63.
74. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956;255(2): 57-65.

75. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008;255(5): 674-82.
76. Yuki N, Sato S, Tsuji S, Hozumi I, Miyatake T. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brain stem encephalitis and Fisher's syndrome. *J Neurol Sci* 1993;118(1): 83-7.
77. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(5): 576-83.
78. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993;43(10): 1911-7.
79. Liu JX, Willison HJ, Pedrosa-Domellof F. Immunolocalization of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(7): 3226-32.
80. Kusunoki S, Chiba A, Kanazawa I. Anti-GQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve* 1999;22(8): 1071-4.
81. Synder LA, Rismondo V, Miller NR. The Fisher variant of Guillain Barre Syndrome. *J Neuroophthalmol* 2009;29: 312-324.
82. Anthony SA, Thurtell MJ, Leigh RJ. Miller Fisher Syndrome Mimicking Ocular Myasthenia Gravis. *Optom Vis Sci*. 2012; 89(12): 118–123.
83. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007; 68: 1144-6.
84. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003;126(10): 2279-90.
85. Furiya Y, Murakami N, Kataoka H, Suzumura A, Takayanagi T. A case of Fisher syndrome showing pharyngeal-cervical-brachial weakness with an elevation of anti-GQ1b and anti-GT1a antibodies. *Clin Neurol* 2000; 40: 166-169.
86. Wakerley BR, Yuki N. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(3): 339-44.
87. Erdem S, Tan E. İnflamatuvar nöropati tedavisindeki gelişmeler. *Türk Nörol Derg* 1998;4: 84-90.

88. Kim JK. Anti-ganglioside antibodies and Guillain- Barre syndrome. *Korean J Neuromuscul Disord* 2010;2: 14-20.
89. Polo A, Manganotti P, Zanette G, Grandis D. Polyneuritis cranialis: clinical and electrophysiological findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55: 398-400.
90. Edvardsson B ,Persson S. Polyneuritis cranialis presenting with anti-GQ1b IgG antibody. *J Neurol Sci* 2009; 281(1): 125-6.
91. Mericle RA, Triggs WJ. Treatment of acute pandysautonomia with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psych* 1997;62(5): 529-31.
92. Oh SJ, LaGanke C, Claussen GC. Sensory Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001;56: 82-6.
93. Asbury AK, Amasson BG, Karp HR, McFarlin DE. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978;3: 565-6.
94. İncesu TK, Seçil Y, Tokuçoğlu F, Gürgör N, Özdemirkiran T, Akhan G, et al. Diagnostic value of lumbar root stimulation at the early stage of Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol* 2013;124(1):197-203.
95. Winer JB. Guillain Barré syndrome. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2001;54: 381-5.
96. Kalay S, Öztekin O, Tezel G, Akçakuş M, Oygür N. Guillain Barré sendromu tanılı anne bebeğinde gelişen trombositopeni. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2012;21(2): 88-91.
97. Koç AF, Kılıç NB, Yerdelen D, Bozdemir H. *J Neurol Sci (Turk)* 2005;22(3): 267-73.
98. Byun WM, Park WK, Park BH, Ahn SH, Hwang MS, Chang JC. Guillain-Barré syndrome: MR imaging findings of the spine in eight patients. *Radiology* 1998;208(1): 137-41.
99. Baran GA, Sowell MK, Sharp GB, Glasier CM. MR findings in a child with Guillain-Barré syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161(1): 161-3.
100. Matsuki M, Okada N, Matsuo M. Case report: MR findings of Guillain-Barré syndrome. *Radiat Med* 1998;16(2): 133-5.
101. Yıkılmaz A, Doğanay S, Gümüş H, Per H, Kumandaş S, Coşkun A. Magnetic resonance imaging of childhood Guillain-Barré syndrome. *Childs Nerv Syst* 2010;26(8): 1103-8.

102. Alibaş H, Uluç K. Polinöropatilerde sinir iletimi: Guillain-Barré Sendromu, vaskülitik nöropatiler, enfeksiyon hastalıkları ile beraber nöropatiler. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2014;7(1): 115-20.
103. Katirji B. Electromyography in Clinical Practice, 2nd edition. Mosby, Elsevier, Philadelphia, USA, 2007.
104. Ertekin C. Polinöropati. In: Ertekin C (ed). Sentral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir Meta Basım, 2006: 195-210.
105. Gooch CL, Brannagan TH, Pullman SL, Weimer LH. Elektromiyografi, sinir ileti çalışmaları ve manyetik uyarmı. In: Rowland LP, Pedley TA (eds). Merritt's Neurology, 12th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2010: 83-92.
106. Katirji B. Klinik elektromiyografi. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds). Neurology in Clinical Practice, 1-Volume Set, 5th Edition. Elsevier, 2008: 483-509.
107. Şahin Ş, Kızıltan M, Tan D. The Evaluation of Blink Reflex Responses and Recovery Curves in Patients With Blepharospasm. J Neurol.Sci 2005;22(3): 274-82.
108. Grattan-Smith PJ, Morris JG, Johnston HM, Yiannikas C, Malik R, Russell R, et al. Clinical and neurophysiological features of tick paralysis. Brain 1997;120: 1975-87.
109. van KR, Steyerberg EW, Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA, Jacobs BC. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. Lancet Neurol 2007;6: 589-94.
110. Sohara E, Saraya T, Honda K, Yamada A, Inui T, Ogawa Y, et al. Guillain-Barré syndrome in two patients with respiratory failure and a review of the Japanese literature. J Thorac Dis 2012;4(6): 601-7.
111. Gazioğlu S, Tomak T, Boz C. Guillain Barré sendromunda klinik özellikler ve prognoz. J Neurol Sci (Turk) 2013;30(1): 124-34.
112. Kuitwaard K, van Koningsveld R, Ruts L, Jacobs BC, van Doorn PA. Recurrent Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80: 56-9.
113. Dy M, Leshner RL, Crawford JR. An unusual case of recurrent Guillain-Barré syndrome of a different subtype five years after initial diagnosis. Case Rep Neurol Med 2013.
114. Grand'Maison F, Feasby TE, Hahn AF, Koopman WJ. Recurrent Guillain-Barré syndrome. Clinical and laboratory features. Brain 1992;115:1093-106.

115. Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barre' syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61(6): 736-40.
116. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: Role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987;22: 753-61.
117. Osterman PG, Lundemo G, Pirskanen R, Fagius J, Pihlstedt P, Siden A, et al. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984;2: 1296-312.
118. The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985; 35: 1096-104.
119. Altıntaş A, Kantarcı O, Siva A. Otoimmün nörolojik hastalıklarda tedavi stratejileri. *Türk Nörol Derg* 1996;2(3-4):70-78.
120. Phillips MS, Stewart S, Anderson JR. Neuropathological findings in Miller-Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47: 492-5.
121. Van der Meche FAG, Schmitz PIM, and the Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Eng J Med* 1992;326:1123-1129.
122. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;349: 225-30.
123. Harkness K, Howell SJL, Davies-Jones GAB. Encephalopathy associated with intravenous immunoglobulin treatment for Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60: 586.
124. Mendell JR, Kissel JT, Kennedy MS, Sahenk Z, Grinvalsky HT, Pittman GL, et al. Plasma exchange and prednisone in Guillain-Barré syndrome: A controlled randomized trial. *Neurology* 1985;35: 1551-5.
125. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1993;341: 586-590.
126. Ertekin C, Aydoğdu İ, Seçil Y. Yutmanın nörofizyolojisi. *Ege Tıp Dergisi* 2002;41: 163-75.

127. Pfeiffer RF. Nörojenik disfaji. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (eds). Neurology in Clinical Practice, 1-Volume Set, 5th Edition. Elsevier, 2008: 165-75.
128. Satar B, Özkaptan Y. Yutmanın Anatomofizyolojisi. Türkiye Klinikleri J E.N.T. 2004;4(3): 131-6.
129. Ertekin C, Aydogdu I. Neurophysiology of swallowing. Clin Neurophysiol 2003; 114(12): 2226-44.
130. Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. Physiol Rev 2001; 81: 929-69.
131. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in Clinical Neurology. 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 271-85.
132. Campbell WW. Dejong's The Neurologic Examination. 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 208-26.
133. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in Clinical Neurology, 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 325-331.
134. Campbell WW. Dejong's The Neurologic Examination. 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 251-62.
135. Campbell WW. Dejong's The Neurologic Examination. 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 270-6.
136. Ropper AH, Brown RH (eds). Adams & Victor's Principles of Neurology, 9th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2009.
137. Tarlacı S. İnmede yutma bozukluğunun klinik ve elektrofizyolojik incelenmesi (Uzmanlık Tezi). İzmir: Ege Üniversitesi; 2000.
138. Ertekin C. Alt kraniyal sinirler. In: Ertekin C (ed). Sentral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir Meta Basım, 2006: 569-612.
139. Gürgör N, Arıcı Ş, Kurt Incesu T, Seçil Y, Tokuçoğlu F, Ertekin C. An electrophysiological study of the sequential water swallowing. J Electromyogr Kinesiol 2013;23(3): 619-26.
140. Lorenzoni PJ, Scola RH, Cardoso J, Kay CSK, Fugmann EA, Jr WM, et al. Swallowing dysfunction in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Arq Neuropsiquiatr 2008;66(4):898-900.

141. Chen YM, Donofrio PD, Frederick MG, Ott DJ, Pikna LA. Videofluoroscopic evaluation of patients with Guillain-Barré syndrome. *Dysphagia* 2004;11(1): 11–13.
142. Tolep K, Getch CL, Criner GJ. Swallowing dysfunction in patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1996;109(1): 167-72.
143. Aydoğdu İ, Yüceyar N, Kıyılıoğlu N, Tarlacı S, Seçil Y, Pehlivan M, et al. Physiological changes in oropharyngeal swallowing with age: an electrophysiological study. *J Neurol Sci [Turk]* 2007;24(2): 144-54.
144. Jones DV, Work CE. Volume of a Swallow. *Am J Dis Child* 1961;102(3): 427.
145. Ertekin C, Aydoğdu İ, Yüceyar N. Piecemeal deglutition and dysphagia limit in normal subjects and in patients with swallowing disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61(5): 491-6.
146. Ertekin C, Aydoğdu İ, Yüceyar N, Kıyılıoğlu N, Tarlacı S, Uludağ B. Pathophysiological mechanisms of oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2000;123: 125-40.
147. Aydogdu İ, Ertekin C, Tarlacı S, Turman B, Kıyılıoğlu N, Seçil Y. Dysphagia in lateral medullary infarction (Wallenberg's syndrome): an acute disconnection syndrome in premotor neurons related to swallowing activity? *Stroke* 2001;32(9): 2081-7.
148. Ertekin C, Aydoğdu İ, Tarlacı S, Turman B, Kıyılıoğlu N. Mechanisms of dysphagia in suprabulber palsy with lacunar infarct. *Stroke* 2000;31: 1370-76.
149. Ertekin C, Yüceyar N, Aydoğdu İ. Clinical and electrophysiological evaluation of dysphagia in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65: 848-56.
150. Ertekin C, Aydoğdu İ, Seçil Y, Kıyılıoğlu N, Tarlacı S, Özdemirkıran T. Oropharyngeal swallowing in craniocervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73: 406-11.
151. Ertekin C, Kıyılıoğlu N, Tarlacı S, Keskin A, Aydoğdu İ. Effect of topical mucosal anesthesia on oropharyngeal swallowing. *Neurogastroenteol and Mot* 2000;12: 567-72.
152. Seçil Y, Ertekin C, Aydoğdu İ. Peripheral facial palsy and dysfunction of the oropharynx. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72: 391-3.
153. Gillig PM, Sanders RD. Cranial nerves IX, X, XI and XII. *Psychiatry* 2010;7(5): 37-41.

154. Ertekin C, Seil Y, Ycayar N, Aydoğdu İ. Oropharyngeal dysphagia in polymyositis/dermatomyositis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107(1): 32-7.
155. Ertekin C, Ycayar N, Aydoğdu İ, Karasoy H. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal swallowing in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70: 363-71.
156. Orlikowski D, Terzi N, Blumen M, Sharshar T, Raphael JC, Annane D, et al. Tongue weakness is associated with respiratory failure in patients with severe Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand* 2009;119: 364–70.
157. Veiga HP, Bianchini EM. Characteristics of sequential swallowing of liquids in young and elderly adults: an integrative review. *J Soc Bras Fonoaudiol* 2012;24(4): 401-8.
158. Watanabe Y, Abe S, Ishikawa T, Yamada Y, Yamane GY. Cortical regulation during the early stage of initiation of voluntary swallowing in humans. *Dysphagia* 2004;19(2): 100-8.
159. Aydoğdu İ, Tanrıverdi Z, Ertekin C. Dysfunction of bulbar central pattern generator in ALS patients with dysphagia during sequential deglutition. *Clin Neurophysiol* 2011;122: 1219-28.
160. Ertekin C. Otonomik sinir sistemi. In: Ertekin C (ed). *Sentral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik*. İzmir Meta Basım, 2006: 883-909.