



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF.DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİLERDE
KRONİK DÖNEMDE OTONOM SİNİR SİSTEMİ
ETKİLENİMİNİN KLİNİK ÖLÇEKLER VE
ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLERLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zeynep KARAOĞLU AKINCI

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Eylül, 2022

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF.DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİLERDE
KRONİK DÖNEMDE OTONOM SİNİR SİSTEMİ
ETKİLENİMİNİN KLİNİK ÖLÇEKLER VE
ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLERLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zeynep KARAOĞLU AKINCI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Temel TOMBUL

İSTANBUL

Eylül, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Zeynep KARAOĞLU AKINCI'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİLERDE KRONİK DÖNEMDE OTONOM SİNİR SİSTEMİ ETKİLENİMİNİN KLİNİK ÖLÇEKLER VE ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Unvan, Ad, Soyad
Kurumu

Jüri Üyeleri

İMZA

Tez Danışmanı

.....

Üyeler

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: ... / / 2022

Yazar Bildirimi

“İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİLERDE KRONİK DÖNEMDE OTONOM SİNİR SİSTEMİ ETKİLENİMİNİN KLİNİK ÖLÇEKLER VE ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Zeynep KARAOĞLU AKINCI;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos, 2022

Dr. Zeynep KARAOĞLU AKINCI

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

Dr. Zeynep KARAOĞLU AKINCI



Teşekkür

Tıpta uzmanlık eğitim sürecinde hekimlik yaklaşımlarını kendime örnek aldığım kıymetli hocalarım, başta tez danışmanım ve eğitim sorumlumuz Prof. Dr Temel Tombul'a, Doç. Dr Asuman Orhan Varoğlu'na, Doç. Dr Hasan Hüseyin Karadeli'ye ve Doç. Dr Fatma Betül Özdilek'e usta-çırak ilişkisi içinde eğitimime verdikleri katkılar ve emekleri için teşekkür ederim. Birlikte asistanlık eğitimi almamış olsak bu sürecin çok daha zor geçeceğine inandığım Dr. Ayşenur Avarisli, Dr. Selin Özmen, Dr. Neslihan Eşgül ve beraber çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma, uzmanlarıma, Nöroloji Kliniğinin kıymetli emektar hemşire ve personellerine, tezime için desteklerini esirgemeyen işlerini özveri ve sevgi ile yapan elektrofizyoloji teknikerleri; Safiye Çimen, Abdullah Kılıç, Büşra Köleoğlu, Arzu Dalman'a canı gönülden teşekkür ederim. Tezime katkıları için Prof. Dr. Handan Ankaralı ve Dr. Nurgül Bulut'a teşekkürlerimi sunarım.

Aldığım kararlarda bana olan sevgi ve desteklerini hep arkamda hissettiğim canım aileme; asistanlığımın ilk günlerinden tezime ile ilgili son hazırlıklarına kadar hem sosyal hem akademik hayatımda her koşulda yanımda olarak bana destek olan, problemleri göğsünde yumuşatarak pozitif çevire sevgili eşim Fatih'e ise ne kadar teşekkür etsem az. Hayat bir yolculuk, bir sınav ise bu yolculuk beraber yol aldığın insanlarla güzel.

Dr. Zeynep KARAOĞLU AKINCI

zeynep.karaoglu@hotmail.com

Özet

İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİLERDE KRONİK DÖNEMDE OTONOM SİNİR SİSTEMİ ETKİLENİMİNİN KLİNİK ÖLÇEKLER VE ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

GİRİŞ ve AMAÇ: İnflamatuar polinöropatiler motor ve duyuşal belirtiler ile uzun dönemde dizabilite oluşturabilen hastalıklardır. Gerek kronik inflammatuar demiyelinizan polinöropati (KIDP), diyabetes mellitus (DM) birlikteliği olan KIDP (KIDP-DM) ve gerekse akut inflammatuar poliradikülonöropati (GBS) geçirmiş hastaların kronik dönemindeki disotonomik bulguları uzun dönemde yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Çalışmamızda inflammatuar demiyelinizan polinöropatilerde disotonominin sıklığı, klinik bulgular ve elektrofizyolojik yöntemlerle değerlendirilerek disotonomi ile motor, duyuşal dizabilitenin ilişkisi araştırılmıştır.

YÖNTEM: Çalışmaya 10 saf KIDP, 10 KIDP-DM, 10 GBS geçirmiş olan hasta ve 30 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Motor dizabilite; MRC ve MRS skorlarıyla, duyuşal dizabilite; nörolojik muayene bulgularıyla değerlendirilmiştir. COMPASS-31 skalası ve ortostatik tansiyon ölçümüyle klinik disotonomi sorgulanarak kategorize edilmiştir. Elektrofizyolojik olarak disotonomi; istirahat, derin nefes alma, valsalva, ayakta durma manevraları sırasında kalp hızı değişkenliği (KHD), dört ekstremitede sempatik deri yanıtları (SSR) hesaplanarak, hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı.

BULGULAR: COMPASS-31 testinde klinik disotonomi sıklığı ve şiddeti KIDP-DM grubunda yüksek, saf KIDP'te daha düşük, GBS öyküsü olanlarda ise en düşük düzeydeydi. A-KIDP'nin sıklığı %20'dir ve disotonomi saf CIDP hastalarına göre daha şiddetliydi. COMPASS-31 testinde hastaların %95'i en az bir alt gruptan puan almış olup disotonomik bulgular KIDP-DM'de daha yüksek, Saf KIDP ve GBS geçirmiş olanlarda ise daha seyrek ve hafif şiddettedir. %70 hastada sekretomotor, %66'sında pupillomotor, %63'ünde gastrointestinal, %56'sında ortostatik intolerans, %53'ünde mesane ve %33'ünde vazomotor sistemde disotonomi semptomu gözlemlendi. COMPASS-31 yüksek skorları ile istirahat ve valsalva manevrasında KHD düşüklüğü, sağ

plantar SDY amplitüdü düşüklüğü korelasyon gösterdi. İstirahatteki KHD, KIDP-DM hastalarında kontrol grubuna göre daha düşüktü. Tüm gruplarda dört ekstremitede SDY latansı güçlü düzeyde uzamış ve amplitüdlere düşük bulundu. Sağ palmar SDY latansın uzaması ile sural ve peroneal amplitüd düşüklüğü, sol palmar latans uzaması ile peroneal amplitüd düşüklüğü arasında korelasyon vardı. Ortostatik hipotansiyon nadir görülse de elektrofizyolojik olarak kardiyak ve sudomotor disotonomiyle ilişkili bulundu. Klinik olarak SM, COMPASS-31 toplam puanları ile duyuşal dizabilite arasında, elektrofizyolojik olarak SDY'de sağ palmar ve plantar amplitüd düşüklüğü ile vibrasyon duyusu etkilenimi arasında korelasyon görüldü. İstirahatte KHD düşüklüğü ile MRC skor düşüklüğü ve alt ekstremitede vibrasyon duyusu etkilenimi arasında ilişki izlendi.

SONUÇ: Gerek akut gerekse kronik inflamatuvar polinöropatilerde COMPASS-31 disotonomiyi taramak ve saptamakta yardımcı bir yöntem olmakla birlikte çeşitli sistemlerdeki etkilenimi ayırt etmede elektrofizyolojik testler kadar güçlü değildi. Saf KIDP ve GBS geçirmiş olan hastalarda otonomik disfonksiyon sıklıkla hafif şiddette ve sempatik sudomotor sistemde baskın bulundu. Elektrofizyolojik kardiyak disotonomi saf KIDP'ye göre (%20), KIDP-DM'de (%60) daha sıklı. Sudomotor disotonomi; saf KIDP hastalarının %70'inde, KIDP-DM hastalarının %90'ında olmak üzere yüksek oranda görüldü. GBS geçirmiş hastalarda, kardiyak disotonominin iyileşebildiği sudomotor disotonominin ise sıklıkla sekel olarak kaldığı görüldü. Duyusal dizabilitenin şiddeti klinik disotonomi ve elektrofizyolojik sudomotor disotonomiyi öngörebildi. Motor ve hem duyuşal dizabilitenin şiddeti ise kardiyak disotonomiyi öngörmeye önemli bulundu. Elektrofizyolojik olarak somatik ve otonom sinirlerdeki hasarının korelasyonu klinik ölçekler ve elektrofizyolojik dizabilite takibinde değeri bulundu. Sonuç olarak; inflamatuvar polinöropatilerde klinik ölçekler ve elektrofizyolojik testler yardımıyla disotonomi bulgularının değeriendirilmesinin hastaların takip, tedavisinde önemli ve faydalı bir rol üstlenebileceği düşünöldü.

Anahtar Kelimeler: KIDP, GBS, COMPASS-31, Elektrofizyolojik disotonomi

Abstract

EVALUATION OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT IN CHRONIC PHASE IN INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYNEUROPATHY PATIENTS WITH CLINICAL SCALES AND ELECTROPHYSIOLOGICAL TESTS

OBJECTIVES: Inflammatory polyneuropathies are diseases that can cause long-term disability with motor and sensory symptoms. Dysautonomic findings in the chronic phase of both chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), CIDP with diabetes mellitus (CIDP-DM) and acute inflammatory polyradiculoneuropathy (GBS) may affect the quality of life in the long term. In our study, the frequency of dysautonomia in inflammatory demyelinating polyneuropathies was evaluated by clinical findings and electrophysiological methods, and the relationship between dysautonomia and motor and sensory disability was investigated.

METHODS: The study included 10 pure CIDP, 10 CIDP-DM, 10 GBS patients, and 30 healthy controls. Motor disability was evaluated with MRC and MRS scores, and sensory disability was evaluated with neurological examination findings. Clinical dysautonomia was questioned and categorized using the COMPASS-31 scale and orthostatic blood pressure measurement. Electrophysiological dysautonomia; Heart rate variability (HRV) at rest, deep breathing, valsalva, standing maneuvers, sympathetic skin responses (SSR) in all four extremities were calculated and compared in patient and control.

RESULTS: In the COMPASS-31 test, the frequency and severity of clinical dysautonomia were high in the CIDP-DM group, lower in pure CIDP, and lowest in those with a history of GBS. A-CIDP has a frequency of 20%, and dysautonomia was more severe than in pure CIDP patients. In the COMPASS-31 test, 95% (29%) of the patients scored at least one subgroup, and dysautonomia findings are higher in CIDP-DM, and less frequent and mild in those who have had pure CIDP and GBS. Secretomotor symptoms were observed in 70%, pupillomotor in 66%, gastrointestinal in 63%, orthostatic intolerance in 56%, bladder in 53%, and vasomotor system in 33%. High COMPASS-31 scores were correlated with low HRV at rest and in the Valsalva maneuver, and low SSR amplitude in the right plantar. Resting HRV was

lower in CIDP-DM patients than in the control group. In all groups, SSR latency was strongly prolonged and amplitudes were low in all four extremities. There was a correlation between the prolongation of the right palmar SSR latency and low sural and peroneal amplitudes, and the left palmar latency prolongation and low peroneal amplitudes. Although orthostatic hypotension is rare, it was electrophysiologically associated with cardiac and sudomotor dysautonomia. Clinically, there was a correlation between SM, COMPASS-31 total scores, and sensory disability, and electrophysiologically, there was a correlation between right palmar and plantar SSR amplitude decrease and vibration sense involvement. A correlation was observed between low HRV at rest and low MRC score and vibration sensation in the lower extremities.

CONCLUSION: In both acute and chronic inflammatory polyneuropathies, COMPASS-31 was helpful in screening and detecting dysautonomia, but it was not as powerful as electrophysiological tests in distinguishing involvement in various systems. Autonomic dysfunction was often mild and predominant in the sympathetic sudomotor system in patients with pure CIDP and GBS. Electrophysiological cardiac dysautonomia was more frequent in CIDP-DM (60%) than in pure CIDP (20%). Sudomotor dysautonomia; was seen at a high rate in 70% of pure CIDP patients and 90% of CIDP-DM patients. It was observed that cardiac dysautonomia could improve, whereas sudomotor dysautonomia often remained a sequelae for patients with GBS. The severity of sensory disability was able to predict clinical dysautonomia and electrophysiological sudomotor dysautonomia. The severity of motor and sensory impairment was found to be significant in predicting cardiac dysautonomia. Cardiac dysautonomia, which is more common in the DM group, was found to be associated with motor and sensory disability in CIDP patients. The electrophysiological correlation of damage to somatic and autonomic nerves was found to be valuable in clinical and electrophysiological disability follow-up. As a result; it was thought the evaluation of dysautonomia findings in inflammatory polyneuropathies with the help of clinical scales and electrophysiological tests could play an important and beneficial role in the follow-up and treatment of patients.

Keywords: CIDP, GBS, COMPASS-31, Electrophysiological dysautonomia

İçindekiler

Tablo Listesi	xi
Şekil Listesi	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER ve TARİHÇE	2
2.1. GULLIAN BARRE SENDROMU	6
2.1.1. GBS’de Klinik Sınıflama ve İmmün Patogenez	6
2.1.2. GBS Hastalık Klinik Fazları	10
2.1.3. GBS’de Tanısal Testler ve Elektrofizyolojik Kriterler	11
2.1.4. GBS’de Tedavi	14
2.1.5. GBS’de Prognoz	17
2.2. KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ	18
2.2.1. KIDP’te Klinik Sınıflama ve İmmünogenez	18
2.2.2. KIDP’te Ayırıcı Tanılar ve Tanısal Testler	25
2.2.3. KIDP’te Elektrofizyolojik Kriterler	28
2.2.4. KIDP’te Tedavi	31
2.2.5 KIDP’te Prognoz	33
2.3. OTONOM SİNİR SİSTEMİ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ	34
2.3.1. Merkezi ve Periferik Otonomik Sinir Sistemi	34
2.3.2. Sempatik Otonom Sinir Sisteminin Anatomisi ve Fonksiyonları	36
2.3.3. Parasempatik Otonom Sinir Sisteminin Anatomisi ve Fonksiyonları	38
2.3.4. Otonom Sinir Sisteminin Değerlendirilmesi	40
2.3.4.1. Otonomik Fonksiyonların Değerlendirildiği Klinik Testler	45
2.3.4.2. Otonomik Fonksiyonların Değerlendirildiği Laboratuvar Testleri	47
2.3.4.2.1. Eğik Masa Testi ve Ortostatik Hipotansiyon	48

2.3.4.4. Otonomik Fonksiyonların Değerlendirildiği	
Elektrofizyolojik Çalışmalar ve Diğer Laboratuvar Testleri	50
2.3.4.4.1. Kardiyovasküler Otonomik Elektrofizyolojik Testler	50
2.3.4.4.2. Kalp Hızı Değişkenliği Formülleri	52
2.3.4.4.3. Sudomotor Fonksiyonları Değerlendiren Testler	55
2.3.4.4.3.1. Sempatik deri yanıtı (SDY)	55
2.3.4.4.3.2. Termoregülatuar Terleme Testi (TTT)	60
2.3.4.4.3.3. Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi (QSART)	60
3. GEREÇ ve YÖNTEM	61
3.1. GEREÇ	61
3.2.1. Kabul Edilme ve Dışlama Kriterleri	62
3.2. YÖNTEM	63
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	65
4. BULGULAR	66
4.1. EPİDEMİYOLOJİK KLİNİK ve NÖROLOJİK MUAYENE BULGULARI	66
4.2. OTONOMİK KLİNİK ÖLÇEKLER VE ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLER	74
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	96
5.1. TARTIŞMA	96
5.2. TEZİN KISITLILIKLARI	114
5.3. SONUÇLAR	115
Kaynaklar	116
Ekler	141

Tablo Listesi

1.	GBS Varyantları ve İlişkili Olduğu Antikorlar.....	10
2.	AİDP ve AMAN GBS Varyantları Elektrofizyolojik Kriterleri	14
3.	Hughes'in Fonksiyonel Engellilik Ölçeği.....	17
4.	MRC Total Skoru	18
5.	KIDP Klinik ve Karakteristik Özellikleri.....	22
6.	Nodal ve Paranodal Antikor İlişkili KIDP Fenotipleri.....	23
7.	2010 EFNS/PNS KIDP Elektrofizyolojik Kriterleri.....	29
8.	2021 EFNS/PNS KIDP Elektrofizyolojik Kriterleri İkinci Revizyon	30
9.	Merkezi Otonomik Ağ.....	34
10.	Sempatik Otonom Sinir Sisteminin Hedef Organlarda Oluşturduğu Cevaplar	38
11.	Parasempatik Otonom Sinir Sisteminin Anatomik Bağlantıları ve Fonksiyonları.....	39
12.	Sempatik ve Parasempatik Sinir Sistemine Ait Yetmezlik ve Hiperaktivite Bulguları.....	41
13.	Disotonominin Görülebildiği Akut ve Kronik Dönemlere Göre Merkezi ve Periferik Sinir Sistemik Kaynaklı Hastalıklar	44
14.	COMPASS-31 Testinde Yüzde Puan için Cronbach Katsayıları.....	46
15.	Çeşitli Çalışmalarda SDY'nin Normal Değer Aralıkları.....	59
16.	Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Açısından Mukayesesi.....	66
17.	Hastalık Gruplarına Göre Yaş ve Test Yapıldığındaki Hastalık Sürelerinin (Ay) Mukayesesi.....	67
18.	Hastalık Gruplarına Ait Klinik Özellikler	68
19.	Hastaların Kullandığı İlaçların Mukayesesi	69
20.	Hastalık Gruplarında Nörolojik Muayene Bulguları 1.....	70
21.	Hastalık Gruplarında Nörolojik Muayene Bulguları 2.....	71

22. Hastalık Gruplarında Nörolojik Muayene Bulguları 3.....	72
23. Hastalık Gruplarında Nörolojik Muayene Bulguları ve HBA1c düzeyi	73
24. Hastalık Gruplarında COMPASS-31 Puanları ve BOS Protein Düzeylerinin Mukayesesi	75
25. Hastalık Gruplarına göre Elektrofizyolojik Peroneal ve Sural Amplitüd Etkileniminin Mukayesesi.....	76
26. Hasta ve Kontrol Gönüllülerin KHD Ortalama Değerlerinin Mukayesesi	77
27. Hasta ve Kontrol Gönüllülerin SDY Ortalama Değerlerinin Mukayesesi	77
28. Hastalık ve Kontrol Gruplarında KHD Değerlerinin Mukayesesi.....	78
29. Hastalık ve Kontrol Gruplarında SDY Değerlerinin Mukayesesi	82
30. Hastalarda Ortalama KHD ve SDY Değerleri.....	83
31. Kontrol Grubunda Ortalama KHD ve SDY Değerleri.....	84
32. Remisyon, Atak, Progresyon Dönemlerine göre KHD Değerlerinin Mukayesesi.....	85
33. Remisyon, Atak, Progresyon Dönemlerine göre SDY Değerlerinin Mukayesesi.....	86
34. Hasta ve Kontrol Grubun KHD, SDY Ortalama Değerlerinin Yaş ile Mukayesesi.....	87
35. BOS Protein Düzeyi ile COMPASS-31 Anket Skorları, KHD ve SDY Ortalama Değerlerinin Mukayesesi	88
36. Klinik Motor ve Duyusal Muayenelerle Hesaplanan Skorlar, Sural, Peroneal Amplitüd ile COMPASS-31 Test Skorları Ortalama Değerlerinin Mukayesesi.....	89
37. Klinik Motor ve Duyusal Muayenelerle Hesaplanan Skorlar, Sural, Peroneal Amplitüd ile KHD Ortalama Değerlerinin Mukayesesi.....	89
38. Klinik Motor ve Duyusal Dizabilite Skorları, Sural, Peroneal Amplitüd değerleri ile SDY Ortalama Değerlerinin Mukayesesi.....	90
39. COMPASS-31 Skorları, KHD, SDY Ortalama Değerleri ile Ortostatik Hipotansiyon, Tremorun Korelasyonu.....	91

40. COMPASS-31 Toplam Skorları ile KHD Ortalama Değerlerinin Korelasyonu.....	92
41. COMPASS-31 Toplam Skorları ile SDY Ortalama Değerlerinin Korelasyonu.....	93
42. COMPASS-31 Alt Grup Skorları ile KHD Ortalama Değerlerinin Korelasyonu.....	94
43. COMPASS-31 Alt Grup Skorları ile SDY Ortalama Değerlerinin Korelasyonu.....	95



Şekil Listesi

1. GBS Hastalık Klinik Fazları	11
2. KIDP'de İmmünopatojen Ağ	20
3. KIDP'nin Klinik Fenotipleri	21
4. Otoimmün Nöropatilerde Patojenik Mekanizmalar	24
5. Nörofascin İzofomları	25
6. Sempatik Otonom Sinir Sisteminin Anatomisi ve Fonksiyonları.....	36
7. Parasempatik Otonom Sinir sisteminin Anatomisi ve Fonksiyonları..	38
8. 42 Yaşındaki Sağlıklı Kontrolün İstirahat ve Derin Nefes ile KHD Analizi	51
9. 42 Yaşındaki Sağlıklı Kontrolün Valsalva Manevrası ile KHD Analizi	52
10. 42 Yaşındaki Sağlıklı Kontrolün Ayakta KHD Analizi	52
11. Yaşları 15-67 arasında değişen 120 sağlıklı gönüllü ile yapılan KHD değerlerinin normalin alt sınır değerleri (155)	55
12. 45 Yaşındaki Sağlıklı Kontrolün Sol El ve Ayaktaki SDY	57
13. 67 Yaşındaki Sağlıklı Kontrolün Sağ El ve Ayaktaki SDY	57
14. 36 Yaşındaki Sağlıklı Kontrolün Uyarılar ile Değişkenlik Gösteren SDY'ı.....	58
15. 33 Yaşındaki KIDP Hastası İstirahatte KHD Etkilenimi.....	79
16. 44 Yaşındaki KIDP-DM Hastası İstirahat VE Derin Nefeste KHD Etkilenimi.....	80
17. 42 Yaşındaki GBS Geçirmiş Hastada Üç Ekstremitede SDY Yanıtsız..	81
18. 42 Yaşındaki KIDP Hastası Plantar Kayıtlı SDY Ortalama Latansı Uzamış.....	81

Kısaltmalar

A.....	Adrenalin
ACh	Asetilkolin
AIDP.....	Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati
AMAN	Akut motor aksonal nöropati
AMSAN	Akut Motor Duyusal Aksonal Nöropati
ANA.....	Antinükleer antikor
Anti-MAG	Miyelin ilişkili protein antikor
AZA	Azatiopürin
BKAP	Birleşik kas aksiyon potansiyeli
BOS	Beyin Omurilik Sıvı
C. Jejuni	Camplobakter Jejuni
CASPR1	Kontaktin ilişkili protein
CMT	Charcot-Marie-Tooth
CMV	Sitomegalovirus,
CNTN1.....	Kontaktin 1
COMPASS-31	Kompozit Otonomik Semptom Skor-31
CV.....	Varyasyon Katsayısı
D.....	Divizyon
DADS	Distal edinilmiş demiyelinizan simetrik polinöropati
DB	Derin Nefes alma
DM	Diyabetes Mellitus
DSAP	Duyusal sinir aksiyon potansiyeli
DTR.....	Derin Tendon Refleksi
E	Nefes verme
EFNS/PNS	Avrupa Nörolojik Dernekler Federasyonu/Periferik sinir derneği
EGOS.....	Erasmus GBS Sonlanım Skoru
EGRİS	Erasmus GBS Solunumsal Yetmezlik Skoru
EKG	Elektrokardiogram
EMNG	Elektronöromiyografi
ENA.....	Ekstrakte edilebilir nükleer antikor
GalNAc-GD1a.....	N-acetylgalactosaminyl GD1a
GBS	Gullian Barré Sendromu

Kısaltmalar

GIS	Gastrointestinal sistem
GM1.....	Monosialotetraheksosiyalogangliosit
HIV.....	İnsan İmmün Yetmezlik virüsü
HNLPP	Hereditör basınca duyarlılık nöropatisi
HSAN III.....	Hereditör Sensoriyal Otonomik nöropati
Hz.....	Hertz
I.....	Nefes Alma
IMT	İmmün modülatuar
IVIG	İntravenöz İmmünglobulin
KHD	Kalp hızı değişkenliği
kHz.....	Kilohertz
KIAP.....	Kronik idiopatik aksonal polinöropati
KIDP	Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
KIDP-DM.....	KIDP ve DM komorbiditesi
KISP	Kronik immün duysal poliradikülopati
KON	Kardiyak otonomik nöropati
KS.....	Kortikosteroid
LM1	Sialosilneolaktotetraosilseramid
M	Mesane
mA.....	Miliamper
MADSAM.....	Multifokal edinilmiş demiyelinizan duysal ve motor nöropati
MAK.....	Membran atak kompleks
Mean	Ortalama
MFS.....	Miller Fisher Sendromu
MGUS.....	Anlamı belirsiz monoklonal gamopati
MMN.....	Multifokal Motor Nöropati
MNGİE.....	Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopati
MRC	Modifiye Research Council
MRS	Modifiye Rankin Skalaları
Msn	Milisanıye Sn: Saniye
MÜP	Motor üniteli potansiyeli
µV	Mikrovolt
Mv	Milivolt

Kısaltmalar

NA	Noradrenalin
NAS	Normalin alt sınırı
NF	Nörofascin
NMBH.....	Nöromuskuler bileşke hastalığı
NO	Nitrik Oksiti
NÜS.....	Normalin üst sınırı
OD	Otonomik Disfonksiyon
OSS.....	Otonomik Sinir Sistemi
OT	Ortostatik İntolerans
PD	Plazma değişimi
PM.....	Pupillomotor
PMP22	Periferik miyelin protein 22
POEMS.....	Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, Monoklonal Plazma Hücre Bozukluğu ve Cilt değişikliği
PSS	Periferik Sinir Sistemi
QSART	Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi
RMSSD.....	RR İnterval Farklarının Karekökü
RTS.....	Rituksimab
SCN9A.....	Sodyum kanal mutasyonu
SD.....	Standart Deviasyon
SDY	Sempatik Deri Yanıtları
SEP	Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller
SF	Sfingomiyelin
SFN-SIQ.....	İnce Lif Nöropatisi Semptom Değerlendirme Anketi
SİÇ.....	Sinir ileti çalışmaları
SM	Sekretomotor
SMA.....	Spinal muskuler atrofi
SSS	Santral Sinir Sistemi
TTT.....	Termoregülatuar Terleme Testi
VIP	Vazoaktif İntestinal Polipeptit
VM.....	Vazomotor

GİRİŞ ve AMAÇ

Edinsel inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler, periferik sinir hastalıklarında birçok etyolojik faktör ve hastalık ile birliktelik gösterebilen heterojen ve nadir görülen (1-10/100.000) bir hastalık grubudur.

KIDP hastalarında çeşitli kantitatif yöntemlerle otonomik sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda sempatik ve parasempatik etkilenim bulgularının farklı oranlarda ve sıklıkta görüldüğü sıklıkla subklinik olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda genellikle DM komorbiditesi dışlanmış, diyabet ve KIDP birlikteliği olan vakalar dahil edilmemiştir. DM'nin OSS'yi sıklıkla etkileyebildiği bilinmektedir.

GBS'de akut dönemde sıkça görülen disotonomi bulgularının takibi hastaneye yatış süresince hasta mortalitesine olan etkileri; subakut-kronik dönemde ise fonksiyonel motor ve duysal dizabiliteye yol açarak uzun dönemdeki morbidite riskleri açısından önemlidir. GBS geçirmiş olan kişilerde subakut dönemde otonomik fonksiyonların semptomatik ve elektrofizyolojik olarak değerlendirildiği çalışmalar oldukça sınırlı sayıda olmakla birlikte kronik döneme ait böyle bir çalışma dizayn edilmemiştir. Çalışmamızda KIDP, DM komorbiditesi olan KIDP-DM ve olmayan saf KIDP ve GBS geçirmiş olan toplam otuz hasta incelemeye alınmıştır. Hasta grubuna yaş olarak benzerlik gösteren 30 gönüllünün de elektrofizyolojik olarak otonomik sinir sistemi değerlendirmesi yapılmıştır. Tüm gruplar kronik dönemde motor, duysal ve ekstrapiramidal fonksiyonları, COMPASS-31 anketi ile otonomik disfonksiyon semptomları, ortostatik tansiyon ölçümü, elektrofizyolojik olarak derin nefes, valsava ve ayakta KHD ve dört ekstremitede SDY ile değerlendirilmiştir. Hastalarda otonomik disfonksiyonun semptomatik ve elektrofizyolojik olarak sıklığını değerlendirmek, şiddetini tespit etmek primer olarak amaçlanmıştır. Otonomik disfonksiyon bulguları ile hastalık takip süresi, klinik seyri, hastalık varyantları ile fonksiyonel motor ve duysal dizabilitenin ilişkisi sekonder amaç olarak araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER ve TARİHÇE

Periferik sinir sistemi hastalıklarında önemli bir yer tutan polinöropati tanım olarak sıklıkla simetrik dağılım gösteren genellikle ilk olarak distal sinirlerin belirgin olarak etkilendiği sonrasında birden çok periferik sinirin etkilendiği bir hastalıktır. Terminolojide polinöropati, periferik nöropati veya nöropati kelimeleri ile ifade edilebilir. Polinöropatide ilk yakınma başlangıcından itibaren geçen süre, motor ve duyuşal yakınmaların ilerleme hızı ve şiddeti, elektrofizyolojik ve klinik olarak simetrik veya asimetrik tutulum, aksonal veya demiyelinizan özelliklerin, otonomik tutulum bulgularının varlığı ve şiddeti hastalık etyolojinin belirlenmesine ve tablonun sınıflanmasına katkı sağlar.

Periferik nöropati popülasyonun %5'ini etkiler (1). Etiyoloji araştırılırken hastanın ayrıntılı nörolojik muayenesi, anamnez ve komorbidite gösteren hastalıkları çok önemlidir. Polinöropatiye yol açan etyolojik sebepler arasında diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı ilk sırada yer almaktayken sistemik hastalıklar, metabolik, enfeksiyöz ve paraenfeksiyöz sebepler, alkol gibi toksik maddelere maruziyet, B12 ve folik asit başta olmak üzere diğer nutrisyonel eksiklikler, nörotoksik ilaçların kullanımı, edinsel veya idiyopatik immün sebepler, herediter hastalıklar diğer sebepler arasındadır (2).

Sistemik hastalıklar ve metabolik değişiklikler, toksik, enfeksiyöz ve paraneoplastik etyolojiler ağırlıklı olarak aksonal özellikli polinöropatiye yol açmaktadır (3). Güncel bazı çalışmalarda ise polinöropati hastalarının yaklaşık yarısına yakınında (%46) altta yatan bir sebep saptanamamıştır (4). Tipik olarak parestezi, hissizlik ve ağrı gibi duyuşal semptomları olan bu hastalarda elektrofizyolojik çalışmalar ağırlıklı olarak aksonal özellik göstermiştir (5). Demiyelinizasyon ağırlıklı akut veya kronik polinöropatilerin araştırılması ise bu hastalık grubunun immünmodülatuar tedavilerden fayda görebilmesi nedeniyle önemlidir.

Demiyelinizan polinöropatilerde edinsel ve herediter etyolojiler iki ana alt grubu oluşturur. Edinsel immün etyolojide; inflammatuar GBS, KIDP gibi

hastalıklar, monoklonal gamopatiler gibi paraproteinemik, paraneoplastik hastalıklar, periferik vaskülitik, multifokal motor nöropati (MMN) gibi etyolojiler rol alabilir (6). Herediter polinöropatilerde ise Charcot-Marie-Tooth (CMT) alt tiplerinden sıklıkla 1, 3 ve 4, herediter basınca duyarlılık nöropatisi (HNLPP), refsum hastalığı, metakromotik lökodistrofi, mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopati, demiyelinizan karakterde polinöropatiye yol açar (3). Dominant olarak kabul edilen CMT'nin en sık nedeni ise PMP22 duplikasyonuna bağlı olarak gelişen CMT1A'dır ve bu grubun %80-90 kadarlık kısmını oluşturur. Bu gendeki delesyon-HNLPP'ye sebep olmaktadır (7).

İnflamatuar demiyelinizan polinöropati hastalarında klinik seyir oldukça değişkenlik ve heterojenite gösterir (6). GBS hastalığını Landry 1859 yılında 10 hastada postenfeksiyöz ateşsiz dönemde, asendan ilerleyen motor felç ve polinöropati bulgularıyla "Landy'nin yükselen felci" olarak, daha sonra tanı kriterlerine dahil olacak arefleksi dışında tanımlamıştır. Landry 10 hastada 3 farklı klinik patern tanımlamıştır: 1) Duyusal bulgu ve semptomlar olmadan yükselen felç, 2) Anestezi ve analjezi ile birlikte yükselen felç, 3) Progresif jeneralize poliradikülönörit. O dönemde "sürecin etyolojisini açıklamak gerçeklerin kıtlığı nedeniyle imkansız" diye not etmiştir (8)(9). 1916'da Gullian Barré ve Strolh tarafından iki Fransız askerinde Landry'nin tanımladığına benzer ancak iki ayırt edici özellikle tanımlanmıştır. Bu hastalarda daha iyi prognoz ve beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış protein düzeyine rağmen hücrenin artmadığı gözlenmiştir. Klinik özellikleri; 1) motor güçsüzlük 2) arefleksi 3) kutanöz reflekslerin korunması 4) hafif parestezi 5) kas hassasiyeti 6) sinir iletilerinde hafif bozukluk 7) albuminositolojik disosiasyon ile tanımlanmıştır.(10)

GBS için en sık kullanılan tanı kriterleri 1976-1977 yılında domuz gribi aşısı ile GBS ilişkisinin anlaşılmasından sonra Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve İnme Enstitüsünün önerileriyle oluşturulmuştur (11). Bu kriterler GBS'nin yalnızca majör paralitik formlarını içermekte olduğu için 1990'da Asbury ve Cornblath tarafından yeniden tanımlanmıştır (12).

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da GBS insidansının 0.81-1.89/100.000 (ortalama 1.1) olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın görülme sıklığı ilerleyen yaş ile birlikte her 10 yılda %20 artar ve erkeklerde kadınlara

göre daha sık görülür. Hayat boyu GBS gelişme riski ise 1/1000'dir.(13) GBS'nin klinik seyrinde vakaların %20-30'unda mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilir, (14) olguların üçte ikisinde akut dönemde belirgin olan disotonomi bulguları görülebilmektedir (15). Disotonomi oldukça değişken derecelerde olmak üzere hastaların büyük çoğunluğunda görülür. Sinüs aritmisi, KHD'de azalma, sinüs taşikardisi ve diğer aritmiler, kan basıncında ani değişkenlikler, ortostatik hipotansiyon, anormal terleme ve pupiler anormallikler izlenebilir. Mesane ve bağırsak tutulumu görülebilir ancak hastaların başvurusunda sfinkter disfonksiyonu mevcutsa spinal kord ve kauda equina hastalıkları düşünülmelidir. (16)

GBS hastalarında kardiyak otonomik disfonksiyon (OD) sıklıkla asemptomatiktir. Bu nedenle tanı gözden kaçabilir. Ölüme sebep olabilen OD'un tehlikeli belirtilerini önceden tahmin etmek için basit ve güvenilir elektrofizyolojik testler kullanılabilir (17). Pek çok çalışmada OSS etkilenimini tahmin ve takip etmek için elektronöromiyografi (EMNG) laboratuvarında KHD analizi ve sempatik deri yanıtları (SDY) elektrofizyolojik incelemeleri kolayca uygulanabilen non-invaziv incelemelerdir. GBS ve diğer KIDP hastalarında OD bulgularının akut, subakut ve kronik dönemde takip edilmesi hastalığın fonksiyonel dizabilite ve mortaliteye katkısını değerlendirmek açısından önemlidir.

KIDP teriminden 100 yıl önce 1890 yılında GBS benzeri klinik ile kronik seyir gösteren rekürren nevrit atakları olarak Eichhorst tarafından tanımlanmıştır (18). Edinilmiş hipertrofik nöropatiler olarak 1958 yılında Austin tarafından motor zayıflığa yol açan relaps ve remisyonlarla seyreden, kendiliğinden veya kortikosteroid (KS) tedavi sonrasında iyileşen motor predominant, muhtemelen KIDP tanımlamasına uyan vakalar tanımlanmıştır. Bazı vakalarda kas atrofi olmadan motor güçsüzlüğün olmasının nedeni, aksonal etkilenimden ziyade ön planda fokal alanlardaki segmental demiyelinizasyonun görülmesi ile açıklanmıştır (19). 1975'te 53 hastanın dahil edildiği bir çalışmada demiyelinizan ifadesinin sonradan ekleneceği kronik inflamatuvar poliradikülonöropati olarak KIDP tanımlanmıştır (20). Bu makalede bugün hala benzer özellikte tanımlanan ana klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik ve patolojik özelliklerden bahsedilmiştir.

KIDP; motor kuvvetsizlik ve ataksik yürüyüş ile prezente, elektrofizyolojik olarak motor sinirlerin ön planda, distal ve proksimal kasların simetrik, sıklıkla ağrısız olarak etkilendiği, arefleksi veya hiporefleksi bulgularıyla maksimum defisit yerleşme süresinin 8 hafta ve üzerinde olduğu, yavaş başlangıçlı nükslerle veya progresif olarak seyreden poliradikülonöropatidir. KIDP’te büyük lif etkilenimine bağlı olarak güçsüzlük ve ataksik yürüyüş sık görülmekle birlikte ince lif tutulumunun daha nadir olması nedeniyle OSS etkilenimi ve nöropatik ağrı daha seyrek görülür (21)(20).

KIDP prevelansı 100,000’de 0,7-10,3 arasında değişir, en yaygın periferik otoimmün demiyelinizan nöropatidir, erkeklerde ve erişkin yaşta daha sık görülmekle beraber yaşla birlikte görülme sıklığı artar (22). 5-18 yaş arası çocuklarda da daha sık relapslar ve tedaviye daha iyi yanıt veren KIDP vakaları görülebilir (23). KIDP prevalans çalışmalarında Avustralya ve Galler’in güney kesiminde 100.000 kişi başına 1.9 vaka (24), İtalya’da 100.000 kişi başına 3,6 vaka (25), Norveç’te 100.000 kişi başına 7,7 vaka olarak bulunmuştur. Rochester, Minnesota’dan bir başka çalışmada KIDP insidansı 1,6/100.000, prevelansı 8,9/100.000 bulunmuştur, aynı nüfus içinde AIDP (Akut İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati) insidansı ise benzerdir (26).

BOS’ta yüksek protein düzeyinin eşlik edebilmesi tanıyı destekleyici kriterlerdendir. Elektrofizyolojik olarak proksimal veya distal sinir segmentlerinde ileti hızı yavaşlığı veya motor ileti bloklarıyla tanımlanmıştır. Patolojik serilerde segmental demiyelinizasyon, schwann hücrelerinde sitoplazmik kalıntılara bağlı olarak “soğan-zarı” görünümü ile endonörium ve perinöriumda sıklıkla perivasküler alanda biriken mononükleer hücre infiltratları görülmüştür (20)(27).

Bazı yazarlar DM’nin KIDP gelişimi için risk faktörü olan bir hastalık olduğunu savunmuştur. Diyabetik polinöropatide elektrofizyolojik olarak hafif demiyelinizan özellikler; ileti hızında yavaşlama ile tipik uzunluk bağımlı aksonal etkilenim bulguları görülmesi, BOS incelemesinde hafif düzeyde protein yüksekliğinin bulunması yaygındır. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda KIDP hastalarında DM sıklığı artmış olarak bulunmuştur (25). Klinikopatolojik bir çalışmada diyabeti olan hastalarda ağrısız motor dominant polinöropatik özelliklerin diyabetik KIDP açısından sorgulanması

gerektiği önerilmiştir. Diyabetik nöropatide patolojik bulguların mikrovaskülitte bağlı iskemik hadiseler nedeniyle görülerek aksonal hasarın ön planda olduğu patolojiye yol açtığı, KIDP'deki gibi inflamatuvar ve demiyelinizan özelliklerin belirgin olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada yazarlar ağrısız motor diyabetik nöropatinin lumbosakral pleksopati spektrumunun bir parçası olduğu, diyabetik KIDP'i yansıtmadığı konusunda görüş bildirmişlerdir (28). Bununla birlikte KIDP ve DM birlikteliği tartışmalı bir konudur ve birçok uzman hala DM'nin KIDP ile ilişkili olduğunu savunmaktadır (21).

Bir prevelans çalışmasında DM'nin KIDP için önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmemekle birlikte KIDP'in patogeneze küçük bir etkisi olabileceği bildirilmiştir. KIDP tanı kriterlerinde elektrofizyolojik kriterlerin önceliği olması ve hastalığın klinik seyrine daha az vurgu yapılması, diyabetik nöropati grubunda olabilecek hastaların yanlış sınıflandırılarak diyabet ve KIDP birlikteliği olarak da yorumlanabileceği belirtilmiştir (26). Populasyon temelli olmayan bazı çalışmalarda %9-26 sıklığında KIDP hastalarında DM'nin artmış olduğu bildirilmiştir (29)(30). Semptomatik nöropatisi olan 100 diyabetik hastada yapılan bir çalışmada nöropatinin 18 farklı nedeni saptanmış olup en sık etyolojik sebep %74 vakada diyabetik nöropati olarak değerlendirilmiştir. Semptomatik nöropatisi olan diyabetik hasta grubunda nöropatinin en sık non-diyabetik sebebi ise %9 ile KIDP olarak bulunmuştur. KIDP ve DM birlikteliği olan bu hasta grubunda DM tanısı ile nöropati gelişimi arasındaki sürenin kısa olması, erken ve asimmetrik motor defisit ve yaygın arefleksi varlığında diyabete bağlı olmayan nöropati yönünden araştırma yapılmasının faydalı olacağı önerilmiştir (29). Prediyabetik dönemden itibaren DM'ye bağlı parasempatik, sempatik vazomotor ve sudomotor OD görülmekte olup kan şekeri regülasyonu bozulmuş olan ve HBA1c değerleri yüksek bireylerde bulguların şiddeti ve görülme sıklığı artmaktadır (31)(32).

2.1. GULLIAN BARRE SENDROMU

2.1.1. GBS'de Klinik Sınıflama ve İmmün Patogenez

GBS hastalığı; birden fazla ekstremitede sıklıkla simetrik ve 2-4 hafta içerisinde defisitinin yerleştiği, monofazik ilerleyici motor güçsüzlük ve/veya

ataksi, bulbar, fasyal palsi, eksternal oftalmopleji, tat duyusunda azalma gibi kraniyal sinir tutulumu bulguları, jeneralize refleks azalması veya hiç alınamaması şeklinde klinik seyir gösterir. Sırt ağrısı, kas ağrısı, radiküler ağrı, parestezi gibi hafif duyuşal şikayetler başvuru şikayeti olabilir ancak duyu muayenesinde objektif bulgular daha seyrek görülür. Kas güçsüzlüğü klasik olarak asendan ilerlemekle birlikte, bazı vakalarda proksimal kasların daha önce etkilendiği veya paraparetik tutulum olarak görülebilir. Tüm bulguların 2-3 haftadan önce iyileşmeye başlaması nadirdir (12).

Asbury ve Cornblath 1990'da GBS tanı ve dışlama kriterlerini tanımlamıştır. GBS teşhisinde şüphe ettiren özellikler ise motor zaafiyetin ısrarla asimmetrik özellik göstermesi, başlangıçta mesane ve bağırsak disfonksiyonu ve bu disfonksiyonun kalıcı olması, BOS incelemesinde polimorfonükleer hücre hakimiyetinde $>50/\text{mm}^3$ lökosit bulunması, duyuşal şikayetlerin keskin bir lokalizasyon vermesi, Miller Fisher Sendromu (MFS) Bickerstaff beyin sapı ensefaliti spektrum bozukluğu dışında santral sinir sistemi tutulum bulgularının olması olarak sayılmıştır. GBS tanısında heksakarbona maruziyet öyküsü, akut intermittant porfiriya, yakın zamanda geçirilmiş difteri enfeksiyonu, poliomiyelit, botulizm, toksik nöropati, fonksiyonel felcin dışlanması gerektiği belirtilmiştir (12). BOS'ta hücre sayısı $>50/\text{mm}^3$ olan durumda; Lyme, HIV (İnsan İmmün Yetmezlik virüsü), CMV (Sitomegalovirus) enfeksiyonu, infiltratif leptomeningeal tutulum, paralitik kuduz ve poliovirüs (bazı coğrafik bölgelerde) ayırıcı tanıda düşünülmelidir (16).

Bu tanımlama sonrasında geçtiğimiz iki dekatta GBS hastalığında prognozun demiyelinizasyona sekonder aksonal dejenerasyona bağlı olarak hastalığın şiddetine göre değişkenlik gösteren homojen bir hastalık olarak düşünülmekteydi. Periferal remiyelinizasyonda onarım daha hızlı ve erken dönemde sağlanabilirken aksonal rejenerasyon yavaştır ve hasar tamamen geri döndürülemeyebilir. Değişen bakış açısıyla birlikte yıllar içinde GBS spektrumu AIDP ve AMAN (Akut Motor Aksonal Nöropati) gibi klinikopatolojik fenotipler olarak tanımlanmaya başlamıştır (33). Deneysel çalışmalarda hastalığın indüksiyon fazında T hücre aracılı immün yanıtın, progresif fazında ise humoral aracılı immün mekanizmaların baskın olduğu gösterilmiştir (34). Daha geniş bir bakış açısıyla GBS'nin genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin tetikleyicilerine bağlı olarak geliştiği öne

sürülmüştür. Enfeksiyonlar, aşılar, travma, hamilelik gibi immün süpresyona yol açabilen sebepler nadiren GBS'yi tetikleyebilir (16).

Gangliyozydler periferik sinirlerde zengin olarak bulunan glikosfingolipit içeren siyalik asitlerdir. Anti-glikan antikorlar (sıklıkla anti-gangliyozyd) tüm GBS varyantları içinde en sık görülen otoimmün markırdır. Anti-gangliyozyd antikorlar immünglobulin IgG1, IgG3 izotipindedir (16). Camplobakter Jejuni (C. Jejuni) yetişkin vakaların %25-50'sinde en sık ilişkili görülen enfeksiyondur, Asya kaynaklı vakalarda görülme sıklığı daha yüksek bulunmuştur (35)(14). GBS ile ilişkili Campylobacter jejuni lipooligosakkaritleri; GM1 (monosialotetraheksosiyalogangliosit), GM1b, GalNAc-GD1a (N-acetylgalactosaminyl GD1a), GD3, GD1a, GT1a, GQ1b gibi gangliosidler arasındaki moleküler taklit ile anti-gangliosit antikor indüksiyonu için bir mekanizma olarak tanımlanmıştır. Direkt aksonal membrana karşı oluşan bu antikorların saf motor form GBS'ye yol açtığı gösterilmiştir. CMV ilişkili GM2 antikor; ağır motor duyuşal defisite yol açan GBS ve gangliyozyd antikorlarıyla ilişkili bulunmuştur (36)(37). Hemafilus influenza için GM1, GT1a; Mycoplasma pneumoniae için galactoserebrosit ile ilişkisi bildirilmiştir. Anti-GQ1b/anti-GT1a antikorları ve MFS'ye yol açtığı ve %80 oranında pozitiflik gösterdiği bildirilmiştir (37). Kemirgenler üzerindeki deneysel modelleri vasıtasıyla sırasıyla GD1b veya GM1 gangliosidlerinin immünizasyonu ile indüklenen GBS'nin duyuşal ataksik veya motor fenotipleri tanımlanmıştır (33).

GBS ile ilişkisi olan diğer enfeksiyonlar; Ebstein-Barr virüs, influenza A virüs, influenza B virüs, parainfluenza virüs, adenovirüs, herpes simplex virüs, varicella zoster virüs, hepatit E virüs (38), arbovirüs (zika ve chikungunya) (39) olarak bildirilmiştir (40). Kuduz ve influenza A aşısından kısa bir süre sonra bildirilmiş GBS vakaları mevcuttur. 1976'da H1N1 influenza A virüs aşılama kampanyasında yaklaşık 100.000'de 1 aşılama GBS bildirilmiştir (41). H1N1 için 2009 yılında yapılan aşılama sonrası daha kapsamlı yapılan çalışmalarda ise 1.000.000 vakada 1.6 GBS vakası ile diğer mevsimsel grip aşıları sonrasında görülenlere benzer şekilde olduğu görülmüştür (42). GBS geçirmiş kişilerde aşılamanın rekürrense yol açma riskinin düşük olduğu ve aşılamanın doğal enfeksiyon sonrası görülebilecek GBS riskini azalttığı yorumu yapılabilir. Ancak son 3 ay içinde GBS geçirmiş ve daha önce aşı ile ilişkili GBS öyküsü varsa vaka bazında kar-zarar ilişkisi

hesaba katılması önerilmiştir (14). Ayrıca benzer şekilde içinde bulunduğumuz COVID-19 pandemi döneminde hem enfeksiyon hem aşından 1-2 hafta sonrasında bildirilmiş GBS vakaları da mevcuttur (43-46).

GBS'nin AIDP ve aksonal varyantları arasındaki farklılıklar farklı coğrafi bölgelerde enfeksiyöz etkenlere maruziyet sıklığı ve immünogenetik yatkınlığa bağlı olabilir. AIDP ve aksonal alt tipler dört ekstremitayı, kraniyal sinirleri ve solunum fonksiyonlarını etkiler. GBS varyantları için tanı genellikle biomarkır pozitifliği saptanamadan klinik özellikleri ile konulur (14). Kuzey Amerika ve Avrupa'da %90 sıklıkla vakaların en yaygın formu AIDP iken, AMAN formu vakaların %10 kadarını oluşturur. Asya, Güney Amerika ve Orta Amerika'da ise aksonal formların %30-47 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (47). OSS etkilenimi özellikle respiratuar yetmezlik gelişen AIDP alt tipinde sıklıkla görülürken, AMAN varyantında daha az sıklıkla bildirilmiştir (48).

Aksonal varyantlar arasında AMAN en sık görülür, tipik olarak bacaklarda başlayan motor güçsüzlük bulguları ile klinik verirken bazı hastalarda kraniyal sinirler ve üst ekstremita kasları ön planda etkilenebilir. Şiddetli motor güçsüzlük bulgularına rağmen derin tendon reflekslerinin (DTR) alınabilmesi, kastaki tip 1a duyuşal afferent liflerinin AIDP'deki kadar baskın bir şekilde etkilenmediğini gösterir. Buna paralel olarak Japonya'da AMAN hastalarının bir kısmında DTR'lerin normal veya artmış olduğu bildirilmiştir (49). Daha sonra motor ve duyuşal liflerin akson gövdesine direkt hasar veren AMSAN varyantı tanımlanmıştır (50). AMSAN daha nadir görülen (51) ve daha ağır klinik seyir (52) gösteren otonomik tutulum bulgularının daha sık görüldüğü aksonal varyanttır. 1956'da ise Miller-Fisher akut oftalmopleji, ataksi ve arefleksi triadı ile klinik veren MFS'yi GBS'nin bir varyantı olarak tanımlamıştır (53). İlk başvuruda çift görme, fasyal ve bulbar güçsüzlük olabilmekle birlikte bu grupta klasik triadı tam olarak karşılamayan bilinç durumunda değişiklik ve reflekslerde artış gibi bulgular gösteren; MFS-Bickerstaff beyin sapı ensefaliti ve MFS-AIDP gibi sendromlar da tanımlanmıştır.

GBS'nin diğer varyantları; farigeal-servikal-brakial varyant ve somatik sinir tutulumu olmadan akut otonomik nöropatidir. Farigoservikobrakial varyantta orofaringeal, fasyal, boyun ve omuz kaslarında belirgin güçsüzlük ile elektrofizyolojik çalışmalarda normal bulgular veya üst ekstremitede

sıklıkla aksonal özellikli tutulum bulguları izlenebilir (54). Sistemik bir hastalık olmaksızın akut başlangıçlı duyuşal nöropatiler monofazik bir seyir ile elektrofizyolojik olarak aksonal, demiyelinizan veya ince lif tutulumu gösterebilmekle GBS spektrumunun bir parçası olarak değerdendirilmiştir (55). Patolojik çalışmalarda GBS ve ilişkili hastalıkların sınıflandırılması ve birliktelik gösterdikleri tipik anti-gangliosid antikorlar tablo 1’de sınıflandırılmıştır (33)(47).

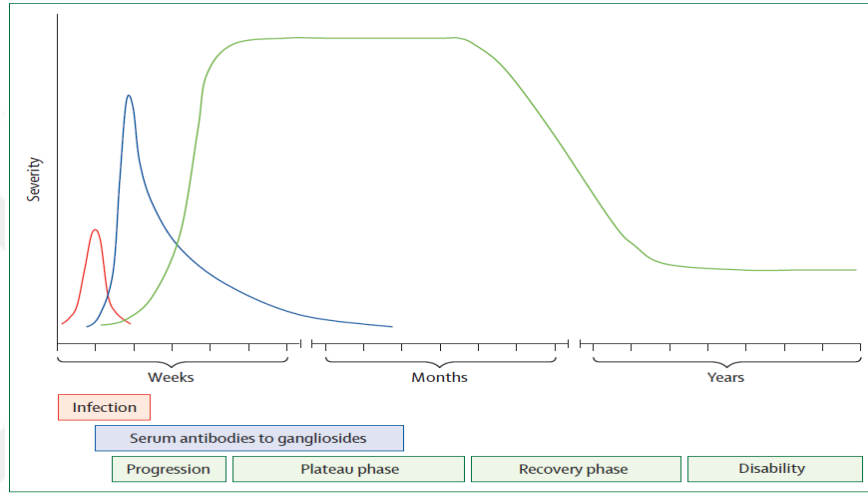
Tablo 1. GBS Varyantları ve İlişkili Olduğı Antikorlar (33)(47)(37)(54)

GBS Varyantları	Antikorlar
AIDP	Anti-LM1, Anti GM1
AMSAN	Anti-GM, Anti-GD1a
AMAN	Anti-GM1a, Anti-GM1b, Anti-GD1a, Anti-GalNac-GD1a
Faringo-serviko-brakial varyant	Anti-GT1a>Anti-GQ1b>> Anti-GD1a
Akut duyuşal nöronopati	Anti-GD1b
Akut pandisotonomi	
Miller-Fisher sendromu/Orofaringeal formu	Anti-GQ1b, Anti-GT1a, Anti-GT1a
Fisher sendromu/GBS Overlap Sendromu	Anti-GQ1b, Anti-GM1, Anti-GM1b, Anti-GD1a, Anti-GalNac-GD1a

2.1.2. GBS Hastalık Klinik Fazları

GBS ve varyantları; ayrıntılı anamnez, nörolojik ve klinik özellikler yardımıyla teşhis edilebilir. Erken tanı konularak tedavinin mümkün olduğunca erken dönemde başlaması hayati olmakla birlikte hastalık prognozuna katkısı önemlidir. Tanı koymak için yardımcı olan sinir ileti çalışmaları (SİÇ) ve BOS analizi gibi tanı yöntemleri ise ilk bir haftada bulgu vermeyebilir. Tipik özellikler taşıyan vakalarda tanı koymak kolay iken özellikle atipik özellikler gösteren vakalarda ayırıcı tanılar için pek çok klinik araştırma yapmak gerekebilir. Hastaların üçte ikisinde nörolojik semptomların başlamasından 4-6 hafta öncesinde solunum sistemini veya gastrointestinal sistemi tutan enfeksiyon bulguları mevcuttur. Gangliyozyd antikorları ilk haftada serumda görölmeye başlar, ikinci haftada pik yaptıktan sonra kanda titresini oldukça düşer. İlk immün uyarım, gangliyozyd antikorların serumda görölme oranı ve hastalığın klinik progresyonu şekil 1’de özetlenmiştir (14).

Bir başka deyişle hastada klinik motor güçsüzlüğü progresyon gösterdiği esnada gangliyozid antikor pozitifliği görülme oranı yüksek iken klinik maksimum defisit oluştuğunda ise gangliyozid antikor saptama oranı düşüktür (15). Akut ilerleyici ekstremitte kaslarında güçsüzlük, kraniyal sinir tutulumu ve duyuşal semptomlar 2-4 hafta içinde zirve yapar. Progresif faz sonrasında iyileşme dönemi ise oldukça değişkendir, aylar ve yıllar sürebilen statik bir periyot görülebilir. Periferik sinirlerde endojen onarım ve iyileşme tipik olarak en az 2-4 haftadan sonra görülürken 6 aya kadar gecikebilir. Hastaların çoğunda 6 ay ile 12 ay içinde tam iyileşme görülür (16) (14).



Şekil 1. GBS Hastalık Klinik Fazları (14)

GBS'nin %95 üzerinde vakada monofazik seyir göstermiş olduğu %5'ten az vakada rekürrens gösterdiği bildirilmiştir (56). GBS'de günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini etkileyen kalıcı defisitler ise nadir olarak görülür. En yaygın kalıcı defisitler halsizlik, ağrı, parestezi ve kas gücü kaybıdır. Desteksiz yürüyememeye sebep olacak ciddi engellilik vakaların %20'sinde görülür (16). Modern yoğun bakım koşulları ile GBS mortalitesi oldukça düşmüştür ancak hala güncel serilerde %3-7 arasında mortalite riski bildirilmektedir (51). Ölüm sıklıkla disotonominin sık olduğu vakalarda akut progresif veya iyileşme fazında görülür. İleri yaş, hastalığın şiddeti, mekanik ventilasyon ihtiyacı, sistemik enfeksiyonlar, OD ile ilişkili kardiyak ve pulmoner komplikasyonlar kötü prognoz ile ilişkilidir (16).

2.1.3. GBS'de Tanısal Testler ve Elektrofizyolojik Kriterler

GBS tanısı sıklıkla klinik olarak konulabilse de tanıyı doğrulamak ve ayırıcı tanılar için beyin ve omuriliğin dahil edildiği kontrastlı nöro-görüntüleme,

BOS analizi incelemeleri ile enfeksiyöz, enflamatuvar, yer kaplayan ve kompresyona yol açabilecek etyolojiler değerlendirilebilir. Kliniğe eşlik eden ateşin olmaması, semptom ve bulguların yavaş yavaş artması ve bahsedilen klinik fazlar hastalığa tanı koymada yol gösterici özelliklerdendir. Duyusal şikayetleri olmayan hastalarda poliomyelit, miyastenia gravis, hipokalemi gibi elektrolit dengesizlikleri ve periyodik felçler, botulizm, akut miyopati gibi ayırıcı tanılar düşünülmelidir. Akut periferik nöropatiye yol açabilecek vaskülit, kritik hastalık nöropatisi, porfiriya, difteri, kene felci, toksik nöropati gibi ayırıcı tanılar hastanın öyküsündeki ipuçları ile değerlendirilir (47). BOS analizinin özellikle motor güçsüzlüğe yol açabilecek enfeksiyöz sebepler ve leptomeningeal karsinomatozis gibi diğer hastalıkları dışlamak için yapılması önemlidir. Hastalık BOS'ta normal hücre sayısı ile birlikte artmış protein düzeyini ifade eden "albuminostolojik disosiasyon" ile tanımlanmış olsa da özellikle hastalığın ilk haftasında normal protein düzeyi görülebilir (57). Hastaların %15'inde BOS hücre sayısında hafif artış (5-50 hücre/ μ L) görülebilir (58). Tedaviye başlanmadan önce BOS analizinin yapılması nadir bir durum olan IVIG (İntravenöz immunglobulin)'in tetiklediği aseptik menenjit için de önemlidir.(47)

SİÇ hastalığının erken fazında normal olabilir, sıklıkla hastalık başladıktan iki hafta sonra SİÇ'de anormallikler görülmeye başlar. Erken dönemde yapılan elektrofizyolojik çalışmalar hastaların %85'inde demiyelinizasyonu gösterirken %13 hastada normal izlenmiş olup çalışmaların kontrolü yakın zamanlı olarak tekrarlanmalıdır (59). Tanıya yardımcı olması için en az dört motor, üç duyuşal sinir, H refleksi ve F dalgaları çalışmaya dâhil edilmelidir ancak ne kadar çok sinir çalışmaya katılırsa demiyelinizasyon bulgusunu kanıtlama ihtimali o oranda artabilir. Böylelikle SİÇ'ten elde edilen veriler ışığında; demiyelinizan, aksonal, motor ve duyuşal özellikleri içeren GBS varyantları hakkında yorum yapılabilir.

AİDP hastalarında uzamış distal latans, ileti hızında yavaşlama, F dalga latansında uzama, A dalgaları, artmış temporal dispersiyon ile demiyelinizasyon bulguları izlenebilir (60). Pek çok sinirde proksimal uyarıyı da dahil ederek saptanan parsiyel motor ileti bloğu erken dönem demiyelinizasyon bulgularındandır (61). Bazı vakalarda görülebilen geçici sinir ileti blokları iyileşme fazını ve ön planda AİDP varyantını düşündürür. Bu durum muhtemelen Ranvier noduna karşı oluşan anti-gangliyozid

antikorlarla ilişkilidir (62). Klinik takipte sekonder aksonal dejenerasyon gelişerek sinir iletilerinde amplitüd düşer ve anormal iğne EMNG bulguları görülmeye başlar (59). Primer aksonal varyantlarda motor ve duysal sinirlerde başlangıçta amplitüd düşüklüğü görülür (60). Bu nedenle EMNG çalışması ne kadar geç yapılırsa GBS varyantları hakkında o kadar az bilgi sağlar.

GBS’de elektrofizyolojik özelliklerin değerlendirildiği bir çalışmada şikayet başlangıcından itibaren üçüncü haftadan itibaren motor sinir iletileri anormalliklerinin görülmeye başlandığı, duysal iletilerdeki anormalliklerin ise dördüncü haftadan itibaren pik yaptığı gözlenmiştir. Duysal iletilerde “sural sinirde normal, median sinirde anormal” yanıtlar GBS için tipik bir özelliktir. Duysal iletilerin daha geç dönemde etkilenmesinin motor sinirlerdeki intranöral ödeme bağlı kompresyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. İğne EMNG çalışmasında proksimal ve distal kaslarda artmış polifazi ve spontan fibrilasyon potansiyelleri aksonal dejenerasyonu gösterir ve iki-beşinci haftalar arasında görülebilir, sinir iletilerindeki bulguların düzelmesi altı-onuncu haftalarda başlar. Motor ileti amplitüdündeki yükselme fonksiyonel klinik iyileşmeyi en iyi yansıtan elektrofizyolojik özelliktir (63). EMNG çalışması GBS ve varyantlarını tanımlarken ve prognoz hakkında da fikir verir, demiyelinizasyon özellikleri olan alt tipte daha çok mekanik ventilasyon ihtiyacı olurken düşük BKAP amplitüdü kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. AMAN varyantındaki aksonal hasar bulguları yavaş ve yetersiz iyileşebilirken geçici ileti blokları nedeniyle hızlı iyileşme de gösterebilir. Bu durum GBS veya varyantlarına spesifik immünolojik tedavinin ivedilikle uygulanması gerekliliğini değiştirmez (14).

GBS ve varyantlarının elektrofizyolojik tanısı için farklı zamanlarda Ho 1995 (64) , Hadden 1998 (59), Rajabally 2015 (65) ve arkadaşları tarafından çeşitli kriterler tanımlanmıştır. Uncini ve arkadaşları 2017 yılında AIDP ve AMAN varyant için ilk ve ikinci elektrofizyolojik inceleme için elektrofizyolojik kriterler tanımlamışlardır. Tablo 2 (66) Erken dönemde GBS hastalarında sinir ultrasonu ile miyelin ve aksonal yapıdaki topoğrafik değişikliklerin değerlendirildiği ve GBS subtiplemesinin erken dönemde yapılmaya çalışıldığı çalışmalar mevcuttur (67).

Tablo 2. AİDP ve AMAN GBS Varyantları Elektrofizyolojik Kriterleri (66)(68)

AİDP KRİTERLERİ	AMAN KRİTERLERİ
İlk veya ikinci çalışmada en az iki sinirde aşağıda bahsedilen kriterlerden en az biri bulunmalıdır;	İlk veya ikinci çalışmada herhangi bir AİDP kriteri bulunmaz. (Distal BKAP NAS<%20 altındaysa demiyelinizan özellik bulunabilir.) İlk çalışmada; en az iki sinirde aşağıda bahsedilen kriterlerden en az biri bulunmalıdır.
1) Motor İleti hızı NAS <%70 2) Distal motor latansı NÜS >%130 3) Distal BKAP süresi NÜS>%120 4) Proksimal-distal BKAP süresi>%130 5) F dalgası latansı NÜS>%120	1) Distal BKAP NAS <%80 2) Proksimal-distal BKAP amplitüdü oranı <0.7 (Tibial sinir hariç) 3) İzole F dalgasının yokluğu veya <%20 persistansı
Bir sinirde yukarılardan birinin olması ve eşlik eden bir sinirde aşağıdaki bahsedilen kriterlerinden birinin olması 1) Distal BKAP>%20 iki sinirde F dalgasının alınamaması 2) Anormal Ulnar DSAP amplitüdü ve normal sural DSAP amplitüdü	İkinci çalışmada en az iki sinirde aşağıdaki kriterleri en az birine ait aksonal dejenerasyon bulgusu olmadır. 1) Distal BKAP amplitüdünde persistans veya artış gösteren düşüklük 2) İlk testte olan proksimal-distal BKAP amplitüdü oranı <0.7'nin düzelmesi (distal temporal dispersiyon olmaksızın BKAP amplitüdünün düşmesine bağlı olarak)
	İkinci çalışmada en az iki sinirde reversibl ileti bloğu bulgularından en az birinin bulunması 1) Distal BKAP süresinde artış olmaksızın (NÜS<%130), distal BKAP amplitüdünde>%150 artış 2) İlk testte olan proksimal-distal BKAP amplitüdü oranı <0.7'nin temporal dispersiyon olmaksızın proksimal BKAP'ın düzelmesine bağlı olarak 0.2 oranında iyileşmesi 3) İzole F dalgasının yokluğu veya <%20 persistansının minimal latansı artışı olabilecek şekilde NÜS<%120 düzelmesi

*NAS: Normalin alt sınırı NÜS: Normalin üst sınırı BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
 DSAP: Duyusal sinir aksiyon potansiyeli

2.1.4. GBS'de Tedavi

GBS güncel tedavisinde IVIG ve plazma değişimi (PD) mevcuttur. GBS tedavisi ile ilgili yapılan çok merkezli çalışmalarda da oral prednizolonun bulguları iyileştirmediği, kötüleştirebileceği şeklinde değerlendirmeler mevcuttur (69). Bununla birlikte akut dönem komplikasyonları önlemek ve iyileşmesini kolaylaştırmak için multidisipliner medikal destek tedavinin

erken dönemde verilmesi önemlidir. GBS tanısıyla yatırılan hastalar yoğun bakım ünitesi olan bir hastaneye yatırılmalı; akut solunum yetmezliği, disotonomi, bulbar kaslarda güçsüzlük ve immobilité ile ilişkili olabilecek komplikasyonlar için takip edilmelidir. Forse vital kapasite, kan basıncı, kalp hızı ve ritm değışiklikleri, bulbar fonksiyonlar gibi solunum yetmezliği ve disotonomi bulguları yakın takip edilmeli klinik gereklilik halinde yoğun bakım ünite hasta sevk edilmedir (16).

GBS sıklıkla büyük lifleri tutan bir polinöropati olarak düşünölse de eşlik eden hipoestezi, dizestezi ve disotonomi bulguları nedeniyle küçük çaplı duyuşsal ve motor lifleri de etkilemektedir. Bazı GBS hastalarında ter bezlerinin innervasyonunda belirgin azalma postgangliyonik otonomik denervasyonu destekler (70). Disotonomi akut dönemde daha sık olmak üzere GBS hastalarında sıklıkla minör klinik öneme sahip olsa da hayatı tehdit eden kardiyovasküler komplikasyonlara da yol açabilir. Hastaların %3-10'u GBS'ye bağılı olarak vefat etmektedir ve bir kısım hastada sebep muhtemelen ani otonomik yetmezliktir (71). Bu nedenle GBS hastalarının otonomik yetmezlik bulguları açısından mümkün olduğıunca monitorize takip edilmesi önemlidir. Bradikardi ve asistoli gibi bradiaritmiler yatağı bağımlı olan veya mobilize olabilen hastalarda bildirilmiş olup bazı vakalarda atropin ve transkutanöz pacemaker ihtiyacı olmuştur (72). Sempatovagal imbalansı derinleştirebilmesi nedeniyle GBS hastalarında ağrı tolerasyonu için vazoaaktif ilaçlar ve morfin türevlerinden kaçınılmalıdır (15).

EGRİS (Erasmus GBS Solunumsal Yetmezlik Skoru) ile hastaların mekanik ventilasyon ihtiyacı tahmin edilerek hasta ve yakınları için daha az travmatik entübasyon koşulları sağlanabilir (73). Hastaların üçte ikisinde yoğun bakım ihtiyacı olur; bu hastalarda olası nazokomiyal enfeksiyonlar, immobilité, derin ven trombozu, mesane ve bağırsak disfonksiyonlarının yönetimi ve tedavisi, erken dönemde fizik tedavi ve rehabilitasyon ile psikososyal desteğın verilmesi önemlidir (16).

Randomize kontrollü çalışmalar ilk şikayetlerin başlangıcından dördüncü haftaya kadar PD'nin, ikinci haftaya kadar IVIG tedavisinin uygulanabileceğini önermiştir (74). Tedavilerin etkinliğinin değeriendirildiğı çalışmalarda genellikle Hughes'un GBS fonksiyonel engellilik ölçeğı (69) kullanılmıştır, dört haftalık takipte bu skalada bir puan azalma tedaviye

yanıt olarak değerlendirilmiştir. Standart PD tedavisi; 200-250 ml/kg 4-5 kür, 7-14 günde yapılır. IVIG tedavisi ise 2 gr/kg dozundan 4-5 günde, bazı seçili hastalarda daha kısa sürede verilir. Çalışmalarda IVIG ve PD tedavisinin etkinliği eşit olarak gösterilmiş olsa da IVIG uygulama kolaylığı nedeniyle sıklıkla ilk basamak tedavi olarak kullanılır. Klinik şikayetler başladıktan iki hafta sonra tedavinin başlanacağı hastalarda PD, dördüncü haftaya kadar etkinliğinin gösterilmesi nedeniyle ilk seçenek olarak düşünülebilir (74).

Hastaların %40-50'si IVIG/PD tedavisi sonrası 4 hafta içinde Hughes'in GBS fonksiyonel engellilik ölçeği (Tablo 3(69)) 1 puan üstünde iyileşme görülmezse tedaviyi değiştirmek konusunda kanıta dayalı öneri sunan çalışma yoktur (74). IVIG tedavisi ile IVIG sonrası PD uygulanan GBS hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada kombine tedavinin IVIG monoterapisinden üstün olmadığı görülmüştür (75). IVIG tedavisinden sonra verilen PD ile önceden infüze edilen immunglobülinlerin de kanda değişime uğradığı için ancak IVIG tedavisine yanıt vermeyen vakalarda PD verilmesi de düşünülebilir. IVIG tedavisi sonrası yeterli iyileşmenin görülmediği kötü prognozlu GBS hastalarda tekrar ve daha yüksek doz IVIG verilmesi ise daha yüksek komplikasyon riski ile birlikte daha iyi sonuçlar göstermemiştir (76).

Tedavi ilişkili dalgalanmalar ise ilk tedavi sonrası iyileşme halinden sonra 8 hafta içinde GBS engellilik skalasında bir puandan fazla yükselme olarak tanımlanır (77). Tedavi ilişkili dalgalanma, PD/IVIG uygulanan hastaların %10'unda görülür ve bu konuda kanıta dayalı öneriler olmasa da genel yaklaşım ilk tedavide uygulanan ajan ile yeniden tedavi etmek şeklindedir (16). IVIG tedavisinde toplam dozu 5 gün yerine 2 günde verildiğinde tedavi ilişkili dalgalanmaların daha sık görülebileceği bildirilmiştir (78). IVIG ve PD tedavilerine cevap vermeyen hastalar başta olmak üzere GBS tedavisinde yeni nesil immünmodülatuar tedavi seçenekleri arayışı devam etmektedir. Kompleman ve neonatal Fc reseptör inhibitörleri, hipersiyalize IVIG, hali hazırda faz 2 klinik denemeleri yapılmış olan faz 3 çalışmaları beklenen Eculizumab (humanize kompleman C5 antikoru) (79), humanize Cq1b kompleman inhibitörü ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (16).

2.1.5. GBS'de Prognoz

Kötü prognostik faktörler; 40 yaşından büyük olmak, ishal sonrası gelişen GBS, hastalığın klinik ilk bulgusu ile maksimum klinik defisit geliştiği sürenin kısa olması, mekanik ventilasyon ihtiyacı olması, Hughes'in fonksiyonel engellilik ölçeğinin erken dönemde yüksek olması (Tablo 3(69)), BKAP amplitüdlerindeki düşüklüğün sebat etmesi sayılabilir. GBS prognozunda mekanik ventilatör ihtiyacı ve GBS sonrası ilerleyen dönemde fonksiyonel etkilenimin tahmin edilmesi önemli rol oynar (16).

Tablo 3. Hughes'in Fonksiyonel Engellilik Ölçeği (69)

SKOR	DİZABİLİTE
0	Sağlıklı
1	Günlük işlerini/koşmayı etkilemeyen nöropatiye ait minör semptom
2	Desteksiz 10 metre yürüyebilir, günlük işleri/koşmayı yapamaz
3	10 metreyi baston/destek yardımıyla yürüyebilir
4	Sandalyeye bağlı veya yatakta bakıma muhtaç
5	Günün bir kısmında mekanik ventilasyon ihtiyacı mevcut
6	Ölüm

Walgraad ve arkadaşları GBS hastalarının mekanik ventilasyon ihtiyacı ve uzun vadede fonksiyonel engelliliğini tahmin etmek üzere yüksek oranda doğruluğa sahip klinik hasta modelleri ile geliştirilen online ulaşılabilen bir hesap makinesi oluşturmuşlardır. Bu skorda EGRİS; fonksiyonel motor güçsüzlük, Medical Research Council (MRC) total skor ile, hastanın güçsüzlük şikayetinin başlangıcı ile hastaneye başvurusu arasındaki geçen gün sayısı, fasyal ve bulbar güçsüzlüğün varlığı ile takiben eden bir hafta içindeki mekanik ventilasyon ihtiyacı oranı tahmin edilebilir (73).

Tablo 4. MRC Total Skoru (80)

KAS		SKOR (0-5)	KAS GÜCÜ	0-5
Omuz abduksiyonu	Sol		Grade 5	Normal
	Sağ			
Dirsek fleksiyonu	Sol		Grade 4	Yer çekimini ve uygulanan gücü yener
	Sağ			
Bilek ekstansiyonu	Sol		Grade 3	Yer çekimini yener
	Sağ			
Kalça fleksiyonu	Sol		Grade 2	Yer çekimini yenemez ancak ekstremitelerde hareket var
	Sağ			
Diz ekstansiyonu	Sol		Grade 1	Hareket olmaksızın gözle görülür kas kasılması var
	Sağ			
Ayak dorsifleksiyonu	Sol		Grade 0	Gözle görülür kas kasılması yok
	Sağ			

Modifiye EGOS (Erasmus GBS Sonlanım Skoru) ise uzun dönem fonksiyonel etkilenimi tahmin etmek için geliştirilmiş bir modeldir; hastanın yaşı, MRC total skoru (80) ve şikayetler öncesinde ishalin olup olmadığı değerlendirilir. Bu model ile hastanın başvurusundan 1 hafta, 1 ay, 3 ay ve 6 ay sonra bağımsız yürüebilmesi tahmin edilebilir (81). GBS sonrasında şiddetli yorgunluk da hastaların %60-80'inde görülen ve fonksiyonelliği etkileyen önemli bir problemdir. Ayrıca GBS sonrası yorgunluk hali hastalık sırasındaki motor semptomların şiddeti ile ilişkili değildir ve hastalıktan uzun yıllar sonra da görülebilir (82).

2.2. KRONİK İNFLAMATUAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ

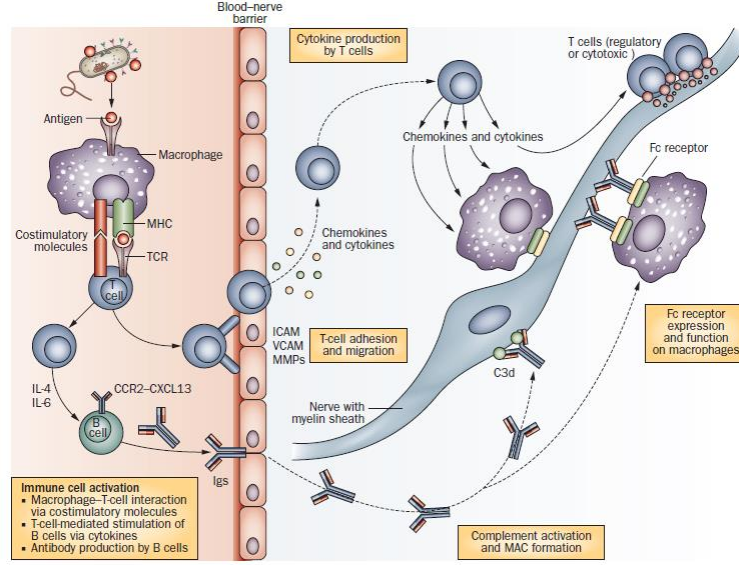
2.2.1. KIDP'te Klinik Sınıflama ve İmmünogenez

KIDP ve varyantları kendine özgü klinik ve elektrofizyolojik özellikleri olan kronik dönem immün ilişkili periferik nöropatilerdir. Tanı, ayırıcı tanıların dışlanması ve bazı vakalarda genetik ve histopatolojik araştırmaların desteğiyle konulabilir. KIDP'nin klinik paterni, uzunluğa bağlı distal simetrik polinöropatilerin aksine, gerek proksimal gerek distal segmentleri birlikte etkileyebilen poliradikülönöropati şeklindedir [30]. Hastalarında sıklıkla simetrik, miyelinize kalın sinir liflerinde miyelın kılıfının hasarına ve sekonder akson hasarına bağlı olarak distal ve proksimal motor güçsüzlük, duysal kayıp ve arefleksi ile klinik veren, ilk şikayet sonrasında 8 haftadan uzun süreli klinik oluşturan tipik KIDP kliniği izlenir. KIDP'nin fokal, multifokal, asimetrik, saf motor veya saf duysal varyantları mevcuttur (19).

GBS'de ise başlangıç evresinin genel olarak 4 hafta kadar tanımlanmıştır. Başlangıç evresinin 4-8 haftaya kadar uzadığı subakut veya kronik demiyelinizan polinöropati düşünülen vakalarda kesin tanı ancak klinik takipler sonrasında konulabilir (84)(47). Rekürrens gösteren GBS vakaları da KIDP hastalık grubuyla kesişim gösterebilir (56). Hastaların klinik bulgularının tamamının oluşması için geçen sürede; monofazik, relapsing-remitting veya kronik progresif seyir özellikleri ile KIDP ve GBS vakaları ayırt edilebilir (20). GBS hastalarının aksine KIDP hastalarında sıklıkla kraniyal sinir tutulumu olmaz ancak literatürde fasyal ve okülomotor sinirlerin tutulduğu ve mekanik ventilasyon gerekebilen KIDP vakaları bildirilmiştir (21). Hastalarda nöropati başlangıcından sonraki ikinci ay/dokuzuncu haftadan sonra klinik kötüleşme devam ediyorsa, ikiden fazla tedavi ilişkili dalgalanma mevcutsa, akut KIDP klinik tanısının üzerinde durulması önerilmiştir (85). KIDP hastalarının %18'inde ise vakalar GBS'yi taklit edebilecek şekilde akut başlangıçlıdır (86).

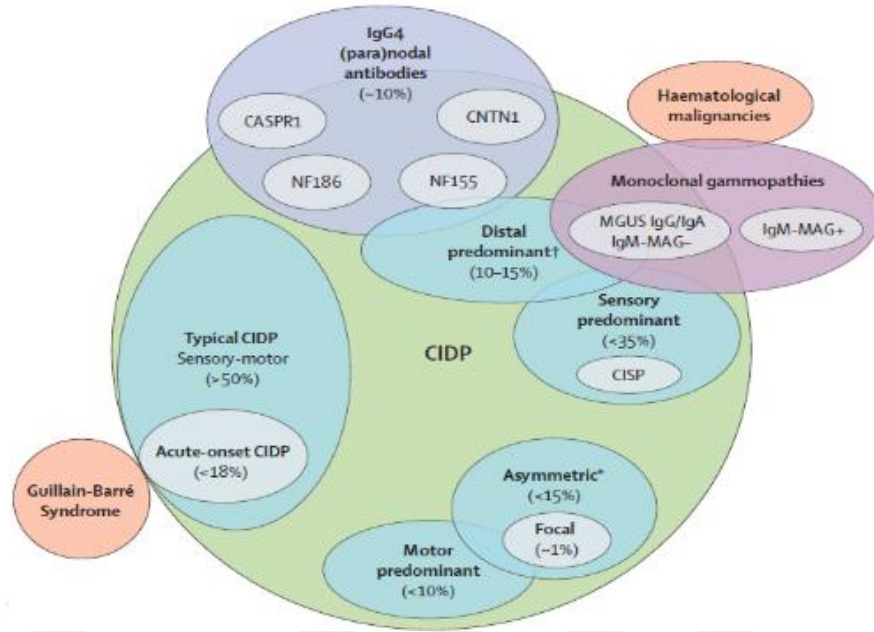
KIDP'te miyelinli geniş çaplı duyuşal liflerin etkilenmesine bağılı olarak proprioepsiyon duyusu ve duyusal ataksi de sıkça görülmekle birlikte ince miyelinsiz sinir liflerinin etkilenmesi ve buna bağılı olarak OD ve nöropatik ağırı daha nadir olarak bildirilmiştir. Nadiren de olsa mekanik ventilasyon ihtiyacı ve kraniyal sinir tutulumu olan A-KIDP vakaları bildirilmiştir (87). Ayrıca nodo-paranodopati kliniğı taşıyan KIDP vakaları GBS ile karışabilecek şekilde subakut başlangıçlı olabilir. Bu vakaların IVIG tedavisine yanıtız olması ve atipik özellikli klinik kötüleşme göstermesi akılda tutulmalıdır (88).

Altta yatan patoloji, ağırlıklı olarak periferik sinir miyelin kılıfı, Schwann hücreleri ve sıklıkla sekonder olarak akson gövdesi, motor veya duyuşal gangliyon hücrelerine karşı lenfosit, makrofaj, T ve B hücrelerinin tetiklediğı otoimmün atağı bağılı olarak ortaya çıkar. Aktive olan makrofajlar, T hücreleri ve otoantikoklar, miyelin kılıfta segmental veya multifokal demiyelinizasyonuna neden olur (83). Patogeneizde rol oynayan demiyelinizasyon; spinal kökler, proksimal sinir segmentleri, pleksuslar gibi farklı anatomik bölgeleri etkileyerek sıklıkla motor güçsüzlük, uyuşukluk ve duyusal ataksi gibi farklı klinik tablolar oluşturabilir (21).



Şekil 2. KIDP’de İmmünopatojen Ağ (83)

Şekil 2 (83)’de KIDP’deki ana immünopatojen ağ şema edilmiştir. Otoimmünite ortaya çıktığında makrofaj gibi antijen sunan hücreler tarafından işlenen kostimulatör moleküller T hücrelerde klonal artışa yol açarak sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına, endotel üzerinde adhezyon moleküllerinin up-regülasyonuna ve T hücrelerinin kan-beyin bariyerinden miyelin kılıfa göçüne neden olur. T hücreleri lokal immünoregülasyon ve sitotoksitede rol oynar. Sitokinler tarafından aktive edilen miyelin kılıftaki makrofajlar ise Fc reseptör aracılığıyla miyelin kılıfını istila ederek makrofaj aracılı demiyelinizasyona yol açar. Başka bir antijenik hedef de miyelin-akson etkileşimi ile ilişkili nodal veya paranodal bölgede bulunan ise nonkompakt miyelindir. Bahsedilen bölgenin etkilenimi erken dönemde ileti bloğuna yol açabilir. B hücreleri spesifik sitokin ve kemokinlerce aktive edilerek komplemanı sabitleyen veya makrofajlar üzerindeki Fc reseptörlerine bağlanarak miyelin üzerindeki antijenleri tanıyan antikorlar oluşturur. Bu patogeneze çerçevesinde; immün hücre aktivasyonu, T hücre adhezyon ve migrasyonu, T hücreleri tarafından sitokin üretimi, kompleman aktivasyonu ile MAK formasyonu, makrofajların fonksiyonu ile Fc reseptör ekspresyonu gelişir. İmmünpatogeneze bahsedilen bu aşamalar ile mevcut ve gelecekte geliştirilecek olan immün tedavilerin etki mekanizmalarını açıklamış olmaktadır (83)(89).



Şekil 3. KIDP'nin Klinik Fenotipleri (88)

GBS'nin aksine KIDP öncesinde enfeksiyöz olaylar nadiren bildirilmiştir. KIDP ile Hepatit C, HIV, lenfoma, anlamı belirsiz monoklonal gamopati (MGUS) gibi hematolojik hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, organ transplantasyonu, melanoma ile ilişkili veya birliktelik gösteren vakalar bildirilmiştir (90). Literatürde kronik sensorimotor demiyelinizan polinöropatide glikolipid antikorlar ile monoklonal IgM ve MAG (miyelin ilişkili protein) antikorları ilişkili olarak bulunmuştur (37)(91). Hastaların küçük bir kısmında hümmoral immünitenin deneysel hayvan modellerinde miyelin P0, miyelin P2 proteini, PMP22 (periferik miyelin protein 22) ve nörofascine (NF) karşı oluşan ve nodal, paranodal antikorlar güncel çalışmalarda tanımlanmıştır (92) (88). KIDP patofizyolojisi yakın zamanda tanımlanan nodal ve paranodal antikorlarla daha iyi anlaşılmaya başlamıştır. Şekil 3'te KIDP'nin klinik fenotipleri şematize edilmiştir (88).

2021 yılında EFNS/PNS (Avrupa Nörolojik Dernekler Federasyonu/Periferik sinir derneği) KIDP kriterleri, 2010 kriterlerine göre ikinci bir revizyon olarak yayınlamıştır. KIDP için atipik formların karakteristik özelliklerinin iyi tanımlanması nedeniyle tanım olarak "KIDP varyantları"nın kullanılması önerilmiştir (93). Tipik ve atipik/varyant KIDP klinik ve karakteristik özellikleri tablo 5'te özetlenmiştir. Nodal ve paranodal proteinlere karşı antikor ile ilişkili KIDP fenotipleri tablo 6'da özetlenmiştir. Bu antikorlar özellikle subakut başlangıçlı, distal ağırlıklı, duyuşsal ataksi ve tremor

bulgularının belirgin olduğu ve immün modülatuar (IMT) tedavilere dirençli hastalarda test edilmelidir (94).

Tablo 5. KIDP Klinik ve Karakteristik Özellikleri (88)(95)

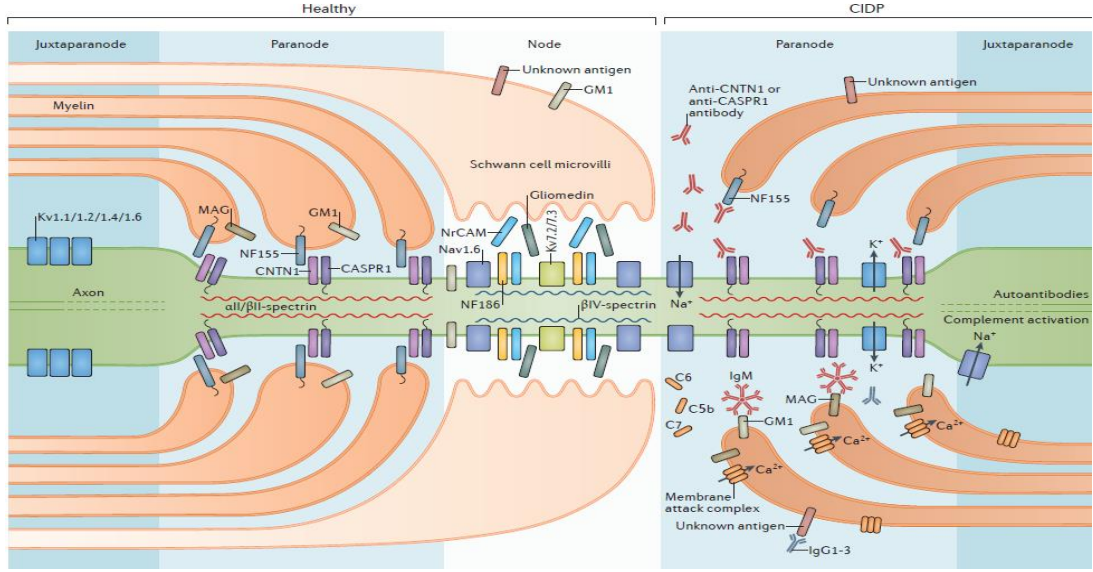
	Epidemiyoloji	Klinik semptom	Semptomların yayılımı	Tedavi yanıtı	Taklitçileri ve ek bilgiler
Tipik KIDP					
Duyusal-motor	>%50	Kronik (>8 hafta) motor ve duysusal, arefleksi	Simetrik sıklıkla proksimal > distal	IVIG, KS PD	Paraproteinemik, hereditör nöropati
Akut başlangıç	%18	Subakut (<8 hafta) motor ve duysusal, arefleksi	Simetrik proksimal ve distal	IVIG, KS, PD	GBS, Anti-NF155 ve CNTN1 pozitif KIDP
Atipik KIDP varyantları					
Asimetrik /MADSAM/ Lewis Sumner sendromu	%8-15	Kronik motor ve duysusal Tipik KIDP'e dönüşebilir. Kraniyal sinir tutulumu olabilir.	Asimetrik distal > proksimal; üst >alt ekstremiteler	IVIG, KS, PD	MMN, vaskülitik, nöraljik amiyotrofi, SMA, HNLPP, tuzak nöropatiler
Fokal	%1	Kronik yavaş progresif motor ve duysusal	Brakial veya lomber pleksusta tek uzuvda bir veya daha fazla sinirde proksimal veya distal etkilenim	IVIG, KS, PD	MMN, vaskülitik, nöraljik amiyotrofi, SMA; SEP proksimal demiyelinizasyonu gösterebilir.
Distal predominant /DADS	%2-10	Kronik duysusal > motor	Simetrik distal > proksimal Alt >üst ekstremiteler	IVIG, KS, PD (eğer Anti-MAG pozitif değilse)	IgM-MGUS ve anti MAG ilişkili olabilir, Anti NF155, diyabetik polinöropati, KIAP
Motor predominant	%4-10	Kronik motor > duysusal	Simetrik proksimal ve distal	IVIG; KS sonrasında kötüleşme	GBS, motor nöropati, MNH, NMBH, CNTN1 ilişkili polinöropati
Duyusal predominant (KISP dâhil)	%4-35	Kronik duysusal > motor; duysusal ataksi (KISP'de), jeneralize hiporefleksi/ arefleksi	Simetrik distal >proksimal; üst >alt ekstremiteler	IVIG, KS, PD	Paraneoplastik, Paraproteinemik, bağ dokusu hastalığı ilişkili, ataksik nöropati (KISP taklitçileri) *Normal SIÇ, patolojik SEP, lomber pleksus MR ve BOS analizi.

*MADSAM: Multifokal edinilmiş demiyelinizan duysusal ve motor nöropati *DADS: distal edinilmiş demiyelinizan simetrik polinöropati *SMA: Spinal musküler atrofi *CNTN1: Kontaklin *CASPR1: Kontaklin ilişkili protein *LM1: Sialosilneolaktotetraosilseramid *anti-MAG (miyelin ilişkili glikoprotein antikor) *SEP: Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller *KIAP: Kronik idiopatik aksonal polinöropati *KISP: Kronik immün duysusal poliradikülopati *MNH: motor nöron hastalığı *NMBH: nöromusküler bileşke hastalığı *RTS: Rituksimab

Tablo 6. Nodal ve Paranodal Antikor İlişkili KIDP Fenotipleri (88)(96)

Antikor	Sıklık	Klinik semptomlar	Semptom yayılımı	Hedef	Tedavi yanıtı	Taklitçileri ve ek bilgiler
NF 155	%4-18	Subakut 25 yaş civarında ağır klinik başlangıçlı, motor >duyusal, duyusal ataksi, tremor, SSS demiyelinizasyon	Simetrik Distal >proksimal	Schwann hücre membranında lokalize paranodal transmembran adhezyon molekülü	IVIG'e zayıf yanıt, KS'e kısmi yanıt, RTS ve PD iyi yanıt verir.	GBS ve genetik nöropatiler gibi diğer PSS hastalıkların da görülebilir.
NF 140 ve NF 186	%2-5	Subakut başlangıçlı, motor ve duyusal, duyusal ataksi, kraniyal sinir defisitleri, quadripleji ve solunum yetmezliği görülebilir.	Simetrik	Ranvier nodda sodyum kanallarının kümelenmesin de rol oynayan aksonal membran proteindir; gliomedin ve nöron hücre molekülleri ile etkileşir.	IVIG ve KS'e kısmi yanıt, RTS iyi yanıt verir.	Ataksik nöropatiler, komorbid otoimmün hastalıklar
CNTN1	%1-7	Subakut 25 yaş civarında ağır klinik başlangıçlı, motor >duyusal, duyusal ataksi, tremor nefrotik sendrom	Simetrik proksimal ve distal	Paranodal, aksonal hücre adhezyon molekülü	IVIG'e zayıf yanıt, KS'e kısmi yanıt, RTS iyi yanıt verir.	GBS, motor nöropatiler, motor nöron hastalığı SİÇ'da erken dönemde aksonal tutulum görülebilir.
CASPR1	%1-3	Subakut 25 yaş civarında ağır klinik başlangıçlı, motor >duyusal, nöropatik ağrı Sıklıkla kraniyal sinir tutulumu ve solunum yetmezliği	Simetrik Distal >proksimal	Paranodal, aksonal hücre adhezyon molekülü	IVIG'e zayıf yanıt, RTS iyi yanıt verir.	Ağrılı nöropatiler (vaskülit gibi)

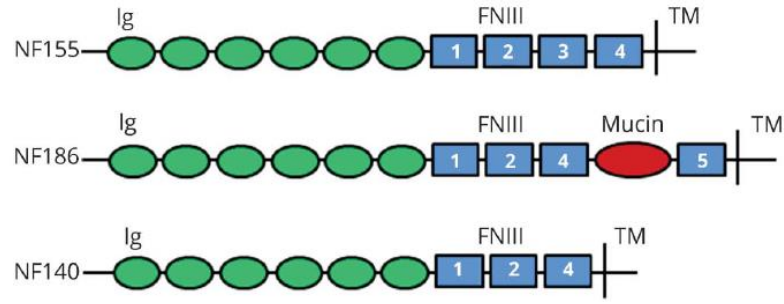
KIDP ile ilişkisi bildirilmiş antikorlar; GM1 gangliyozid ve tablo 6'da özetlenen nodal ve paranodal bölge antijenlerine yöneliktir. KIDP hastalarının %10'unda pozitif saptanır (97). Nodal ve paranodal antikorlar IgG4 izotipindedir (98). Bu grup nodo-paranodopati olarak sınıflandırılır (88). Bu antikorlar paranodal bölgede aksonda CNTN1 ve CASPR1, miyelinde ise NF155 olmak üzere üç hücre adhezyon molekülüne karşı antikor geliştirmektedir. Bu proteinler nodal voltaj kapılı sodyum kanalları ve jukstaparanodal voltaj kapılı potasyum kanallarında bir kompleks oluşturur. CNTN1'e bağlanan antikor CASPR1 ve NF155 kompleksini ve aksonogliaal bağlantıyı bozar. Sinir biyopsi çalışmaları NF155 antikoru da benzer mekanizmalarla klinik oluşturduğunu göstermektedir (96).



Şekil 4. Otoimmün Nöropatilerde Patogenik Mekanizmalar (96)

Otoimmün nöropatilerle ilişkili tanımlanmış patojenik mekanizmalar şekil 4’te özetlenmiştir. GM1’e bağlanan IgM otoantikorları MAK ile aksonal dejenerasyona yol açarak ranvier düğümünün işlevini bozar. Bu otoantikorlar yüksek oranda duyarlılık ve özgüllükle MMN ile ilişkilendirilmiştir. Anti-MAG’ın ise miyelin tabakasının ayrılmasını tetiklediği sinir biyopsilerinde gösterilmiştir (96). Otoimmün genetik ve idiopatik polinöropatilerde NF antikorlarının değerlendirildiği bir çalışmada; 59 GBS/KIDP hastasının 8’inde (%14), 111 genetik tanıli hastanın 3’ünde(%3), 43 idiopatik nöropati hastasının 3’ünde (%7) NF antikorları görülmüştür. NF antikorlarının IVIG’e dirençli olduğu ancak rituksimab tedavisine yanıt verdiği bazı vakalarda GBS gibi akut başlangıçlı olduğu görülmüştür.

NF155, NF186 ve NF140 ortak ekstraselüler domainleri paylaşan izoformlardır. Ranvier nodunu NF140 ve NF186 antikor izoformları hedef alırken NF 186 IgM ve IgG izoformları daha az spesifiklik göstermiştir. “Locked-in” kliniği gösteren ağır formlu bir KIDP vakasında 3 NF izoformu da pozitif olarak bulunmuştur (99).



Şekil 5. Nörofascin İzofomları (99)

*Ig:immünoglobulin , *FN:fibronektin, *TM:transmembran

BOS'ta sfingomiyelinin (SF) değerlendirildiği bir çalışmada tipik ve atipik KIDP ile GBS ve varyantlarında non-demyelinizan nörolojik hastalıkları olan kontrol gruplarına kıyasla SF düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür. Aktif KIDP vakalarında ve AIDP varyantında, GBS aksonal varyanta göre SF düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür. SF düzeyinin BOS protein ve BOS indeksleri ile korelasyon göstermemektedir. KIDP hastalarında SF düzeyi ile klinik ölçekler ise düşük oranda klinik korelasyon göstermiştir. AIDP ile Hughes'un fonksiyonel engellilik ölçeği arasında ise güçlü korelasyon, ONLS (Genel Nöropati Sınırlamaları Ölçeği) ve MRC toplam skoru arasında orta düzeyde korelasyon görülmüştür. Ayrıca KIDP ve GBS hastalarında elektrofizyolojik ölçeklerde tibial sinirin distal ve proksimal BKAP amplitüdü, median DSAP amplitüdü ve ulnar duyu iletim hızı ile SF düzeyi korelasyon göstermiştir. Sonuç olarak edinilmiş demiyelinizan polinöropatilerde tanı ve evrelemede BOS SF gibi biyomarkırların araştırılmasına ve klinik pratikte kullanılmasına ihtiyaç vardır (100).

2.2.2. KIDP'te Ayırıcı Tanılar ve Tanısal Testler

Ayırıcı tanıları dışlamak için tam kan sayımı, elektrolitler, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, C-reaktif protein, tokluk kan şekeri, HbA1c, HIV serolojisi, B12 ve metilmalonik asit düzeylerini içeren basit laboratuvar testleri yapılmalıdır. KIDP ön tanısıyla araştırılan bütün hastalar monoklonal gamopati açısından araştırılmalı, serum ve idrar immünfiksasyon elektroforez, hafif zincir, ANA (antinükleer antikor), ENA (ekstrakte edilebilir nükleer antikor) düzeyleri incelenmelidir.

KIDP'li hastalarda DM insidansı %4-26 sıklığında bildirilmiş olup genel popülasyona kıyasla daha yüksektir (26)(101). DM'si olan hastalarda da KIDP

olma sıklığı genel popülasyona göre on bir kat daha yüksek bulunmuştur (30). Ancak KIDP ve DM komorbiditesi'nin birlikte olduğu ve yaş ve cinsiyet olarak benzer dağılımda olan hastalar karşılaştırıldığı hastalarda yapılan prevelans çalışmasında ise iki hastalık arasındaki ilişkinin tesadüfi olduğu görülmüş, DM'nin KIDP gelişiminde majör bir risk faktörü olmadığı düşünülmüştür (26)(102). Bu nedenle DM ve KIDP ilişkisinin daha geniş prospektif çalışmalarla değerlendirilmesi gereklidir. Literatürde KIDP ile diffüz asemptomatik santral sinir sistemi (SSS) demiyelinizasyonu (103), Multipl Skleroz (104) ve CMT'nin (105) komorbid olarak görüldüğü vakalar bildirilmiştir.

Ayırıcı tanıda; diyabetik ve diyabetik olmayan radikülopleksonöropatiler, *Borrelia burgdorferi* (Lyme), difteri, HIV gibi enfeksiyöz sebepler, ilaç veya toksinlere bağlı nöropatiler, ailevi demiyelinizan nöropatiler, MMN, Anti-MAG ilişkili IgM monoklonal gamopati, PSS lenfoması, POEMS (polinöropati, organomegali endokrinopati, monoklonal plazma hücre bozukluğu ve cilt değişikliği), osteosklerotik miyelom, amiloidoz, PSS vaskülit, seviye veren duyu kusuru veya belirgin sfinkter bozukluğunun eşlik eden hastalıklar dışlanmalıdır (95). IgM monoklonal gamopatisi varlığında anti-MAG antikoru çalışmaya dahil edilmelidir. IgA ve IgG lambda monoklonal gamopatisi, osteosklerotik miyelom ve plazmasitomu dışlamak için kemik yapıların incelemesi önerilir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyi, POEMS'i dışlamak için çalışılmalıdır (18). İmmünoterapiye yanıtın yetersiz olduğu ve aile öyküsü olan olgularda; CMT, ailesel transtiretin ilişkili amiloidoz, HNLPP, HSN, MNGIE gibi mitokondriyal, Tangier gibi lipid depo hastalıkları düşünülmeli, uyumlu fenotipik özellikler varlığında genetik olarak araştırılmalıdır (106). Motor KIDP düşünülen vakalarda anti-GM1 IgM MMN'de sıklıkla pozitif saptanabildiği ayırıcı tanı için çalışılabilir. Duyusal KIDP'te paraneoplastik, antigangliyozid antikorlar ve SEP istenebilir. Daha önce tanımlanan karakteristik klinik özellikler mevcutsa nodal ve paranodal antikorlar çalışmaya dahil edilmelidir (93).

BOS analizi sıklıkla gerekli olmasa da yüksek BOS proteini ve $<10\text{mm}^3$ lökosit ile "albuminositolojik disosiasyon" varlığı, şüpheli vakalarda ayırıcı tanı için yardımcı olur ve 2010 EFNS/PNS destekleyici kriterlerindendir (95). BOS protein düzeyi yüksekliği tipik (%83-95) ve duysal KIDP varyantında multifokal (%33-42) alt tipe göre daha sıklıkla görülmektedir.

Albuminositolojik disosiasyon ile hafif düzeyde BOS proteini artışı GBS'de olabileceği gibi diyabetik nöropati, CMT hastalarında ve ileri yaşta sağlıklı kişilerde görülebilir (107)(108)(109).

Liberatore ve arkadaşları; KIDP'te BOS proteini için 50 yaş üzerinde ≥ 50 mg/dL ve 60 yaş üzerinde >60 mg/dL değerlerin patolojik kabul edilmesini %68 oranında tanı koymada duyarlı olarak bildirmiştir (110)(111). KIDP hastalarının %10'undan azında hafif bir pleositoz görülebilirken BOS'ta 50 hücre/mm³'ten fazla lökosit görülmesi beklenmez (107). Bir çalışmada 14 hastanın 8'inde (%57) BOS lökosit düzeyinin artmış olmasının hastalığın subakut dönemi ile ilişkili olduğu, lökositlerin takiben kendiliğinden azaldığı söylenmiştir (112). BOS'ta hücre sayısı yüksek ise lenfoma, leptomeningeal karsinomatosis, nörosarkoidoz, HIV gibi ayırıcı tanıları da düşünmek gereklidir (107).

MRI çalışmaları ile tipik ve atipik KIDP vakalarında genişlemiş ve kontrast tutan sinir kökleri, pleksus, kauda equina ile periferik sinirler gösterilebilir ve 2010 EFNS/PNS destekleyici kriterlerdendir (95)(113). Eşlik edebilecek santral sinir sistemi demiyelizasyonu beyin MRI ile ayırt edilebilir (103). KIDP vakalarında sinir ultrasonu incelemeleri de prognostik olarak tanı ve takip amacıyla kullanılabilir. Sinir ultrasonu ile erken dönem KIDP vakalarında sinir yapısında fokal genişleme izlenirken kronik dönemde ise sinirde daha yaygın genişleme izlenebilir (113). 75 vakanın incelendiği bir ultrason çalışmasında aksonal nöropatilerin aksine KIDP vakalarında sinir genişlemesi ve etkileniminin öncelikle "proksimal segmentlerde" özellikle brakial pleksus ve median sinirden başladığı görülmüştür.

KIDP'te proksimal motor ve duyuşal sinirlerde erken dönemde etkilenim görüldüğü için hedefe yönelik sinir biyopsisinin morbiditesi yüksektir. Bu nedenle biyopsinin yüksek şüpheli vakalara alternatif tanıları dışlamak için yapılması tercih edilir. Biyopsi ile amiloidoz, adrenolökodistrofi, metakromatik lökodistrofi gibi spesifik patolojik değişiklikler gösteren hastalıklar dışlanabilir (90). Ancak sıklıkla demiyelinizasyon gösterilemez ve vaskülit gibi aksonal nöropatiler dışlanamayabilir (114). Biyopsi sıklıkla endonöryum, perinöryum ve perivasküler alanlara infiltre eden inflamatuvar hücreleri histopatolojik olarak gösterir. Schwann hücrelerinin sitoplazmasında tekrarlayan demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon

süreçlerinin yol açtığı depo yığınları “soğan zarı” görünümüne neden olur. Sinir biyopsisi, elektron mikroskobu veya dalga lif analizi ile demiyelinizasyon ve/veya remiyelinizasyonun kesin kanıtlarla gösterilmesi de 2010 EFNS/PNS destekleyici kriterlerindendir (95).

2.2.3. KIDP’te Elektrofizyolojik Kriterler

Son yıllarda KIDP tanısında elektrofizyolojik çalışmaların yetersiz yorumlanmasına bağlı olarak uzun dönem IMT kullanan vakalara dikkat çeken pek çok literatür yayınlanmıştır. Bu yanlış tanımlar sıklıkla elektrofizyolojik testlerin klinik komorbiditelerle birlikte değerlendirilmemesi veya IMT’in subjektif yanıtlar ile değerlendirilmesine bağlıdır. Yanlış tanı oranları; %50’ye ulaşabilmekle birlikte özellikle atipik KIDP olarak değerlendirilen vakalarda daha sık olduğu görülmüştür (115).

Elektrofizyolojik olarak yanlış tanımlar sıklıkla; aksonal polinöropatilerde ileti hızlarında kısmi yavaşlık, tuzaklanma bölgelerinde distal latans uzaması ile BKAP amplitüd düşüklükleri, motor nöron hastalığında görülebilen hafif düzeyde ileti hızı yavaşlığı, DM’ye bağlı duyuşal ve motor iletilerde ileti hızı ve amplitüdlere düşüklük, F dalgalarının alınamaması, Erb noktası gibi proksimal bölgelerden verilen uyarı sonrası uygunsuz ileti bloğu değerlendirmesi, ön kolda Martin-Gruber anastomozunun ileti bloğu olarak değerlendirilmesi, alt ekstremitelerde özellikle tibial sinirde temporal dispersiyonun ve ileti bloğunun yanlış değerlendirilmesi, ekstremitelerde soğuşa bağlı olarak duyuşal liflerde belirgin distal latansta uzama ve ileti hızında yavaşlamaya bağlı konulmaktadır (114)(116). İğne EMNG’de saf demiyelinizan polinöropatilerde normal morfolojili motor üniteli potansiyeli (MÜP) ile azalmış katılım paterni izlenebilir. Demiyelinizasyona sekonder aksonal dejenerasyon varlığında aktif denervasyonu gösteren pozitif keskin dalgalar ve fibrilasyon potansiyelleri ile reinnervasyonu gösteren yüksek amplitüdlü uzun süreli polifazik MÜP varlığı gözlenebilir (18). Duyuşal sinirlerde “sural kurtulma paterni” anormal median (karpal tünel sendromu dışında) veya radyal duyuşal aksiyon potansiyel amplitüdlere karşı sural duyuşal potansiyelin normal izlenmesi önemli bir bulgudur. Ayrıca en az bir duyuşal sinirde anormal bulunan elektrofizyolojik özellikler, SSS hastalığı olmadan gecikmiş SEP potansiyelleri destekleyici KIDP kriterlerindendir (95).

Yıllar içinde on beşten fazla KIDP tanısında kullanılan elektrofizyolojik kriterler çalışması olması ve evrensel olarak kabul edilen tek bir çalışma olmamasının tanısal hatalara katkıda bulunduğu söylenebilir. Bu kriterlerin hassasiyet ve özgüllüklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; hassasiyet oranları % 1.8-87.5 (Dyck P J et al.1975) arasında olup spesifiklik oranları %65-100 arasında değişmektedir. Bu çalışmada Nöropati Derneği ve 2010 yılında güncellenen EFNS/PNS kriterlerinin hassaslık ve özgüllük arasındaki en yüksek dengeye sahip olduğu görüldü. Hassaslık oranı %79.5, özgüllük oranı ise %83.3 bulunmuştur. Bu çalışmada 2010 EFNS/PNS kriterlerinin “kesin”, “muhtemel” ve “olası” olarak tanımlanan alt kriterleri de karşılaştırılmış olup “kesin” ve “olası” kriterlerinde benzer hassasiyet ve özgüllük görülürken “muhtemel” olanda daha yüksek hassasiyet, daha düşük özgüllük bulunmuştur (117). 2010 yılında tanımlanan EFNS/PNS kriterleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. 2010 EFNS/PNS KIDP Elektrofizyolojik Kriterleri (95)

1.KESİN (en az biri)
a) İki sinirde motor distal latansında NÜS>50’sinden fazla uzaması (bilekte median nöropati hariç) b) İki sinirde motor ileti hızında NAS’nın %30’undan fazla azalması c) İki sinirde F dalga latanslarının NÜS’nın %30’undan fazla uzaması (eğer BKAP amplitüdü NAS’ın %80’inin altında ise F latansının NÜS’ün %50’sinden fazla uzaması) d) İki sinirde F dalga yanıtının alınamaması ve ≥ 1 demiyelinizan özelliğin ≥ 1 farklı sinirde olması e) En az iki sinirde %50’den fazla parsiyel iletim bloğu (BKAP NAS’ın %20’sinden fazla olmak şartıyla) veya bir sinirde parsiyel iletim bloğuna ek olarak bir başka sinirde farklı bir demiyelinizan özellik olması f) En az iki sinirde anormal temporal dispersiyon (proksimal ve distal BKAP negatif pikleri arasında>%30’dan fazla süre artışı) g) En az bir sinirde distal BKAP süresi uzaması (ilk negatif pikin başlangıcı ve son negatif pikin zemine dönmesi arasındaki süre; median>6.6 msn, ulnar>6.7 msn, peroneal>7.6 msn, tibial>8.8msn) ve ek olarak başka bir sinirde farklı bir demiyelinizan özelliğin olması
2.MUHTEMEL
En az iki sinirde %30’dan fazla parsiyel iletim bloğu (posterior tibial sinir hariç) veya bir sinirde parsiyel iletim bloğu ve ek olarak bir başka sinirde farklı bir demiyelinizan özellik olması
3.OLASI
Madde 1’deki özelliklerin tek sinirde olması, (Dirsekte ulnar sinir hariç) Olası iletim bloğu için Erb ve bilek arasında en az %50 amplitüd düşüşü gerekir.

*msn: milisaniye

2021 yılında, 2010 yılında tanımlanan EFNS/PNS kriterleri için ikinci revizyon yayınlanmıştır. Elektrodiagnostik tanısal kriterlerinin doğruluğu “kesin” ve “muhtemel” için benzer olması nedeniyle “kesin, muhtemel, olası”

olarak üç ayrı sınıf yerine, elektrodagnostik tanısal kriterlerinin “KIDP” ve “olası KIDP” olarak iki sınıfta olması önerilmiştir. Eğer elektrofizyolojik anormallikler motor iki sinirde ise tanı doğrulanır, ancak tek motor sinirde ise “olası KIDP” olarak isimlendirilir. En az iki duyuşal sinirde elektrofizyolojik bulgunun olması da genel kriterlerin parçası olmuştur (93). Tablo 8’de 2021 revizyonu özetlenmiştir.

Tablo 8. 2021 EFNS/PNS KIDP Elektrofizyolojik Kriterleri İkinci Revizyon (93)

Motor Sinir ileti Kriterleri
1)Demiyelinizasyonu kuvvetle düşündürür.(en az biri)
a) İki sinirde motor distal latansın NÜS’ın >50’sinden fazla uzaması (bilekte median nöropati hariç) b) İki sinirde motor ileti hızının NAS’ın %30’undan fazla azalması c) İki sinirde F dalga latansının NÜS’nın %20’sinden fazla uzaması (eğer BKAP amplitüdü NAS’ın %80’inin altında ise F latansının NÜS’nın %50’sinden fazla uzaması) d) İki sinirde F dalga yanıtlarının alınamaması (eğer bu sinirlerde distal BKAP %20’ in üzerinde ise) ve ≥1 fazla demiyelinizan özelliğin ≥1 fazla sinirde olması e) En az iki sinirde %30’dan fazla parsiyel iletim bloğu (tibial sinir dışında) (BKAP’ın NAS’nın %20’sinden fazla olmak şartıyla) veya bir sinirde parsiyel iletim bloğuna ek olarak bir başka sinirde farklı bir demiyelinizan özellik olması (F dalgasının alınamaması dışında) f) En az iki sinirde anormal temporal dispersiyon; proksimal ve distal BKAP negatif pikleri arasında >%30’dan fazla süre artışı (tibial sinir için %100 üzerinde artış) g) En az bir sinirde distal BKAP süresi uzaması (ilk negatif pikin başlangıcı ve son negatif pikin zemine dönmesi arasındaki süre) ve ek olarak başka bir sinirde farklı bir demiyelinizan özelliğin olması
2)Zayıf demiyelinizasyonu düşündürür.
Tanımlanan motor kriterlerin tek sinirde olması
Duyusal Sinir ileti Kriterleri
1)Demiyelinizasyonu kuvvetle düşündürür.
En az iki sinirde; uzamış distal latans, DSAP amplitüd düşüklüğü ve ileti hızı yavaşlığı Duyusal KIDP için normal SİÇ ile a ve b kriterlerini yerine getirmesi a) Median, ulnar, radial ve sural duyuşal sinirde DSAP>%80 ise ileti hızının ileti hızının NAS’nın<%80 olması veya DSAP <%80 ise ileti hızının NAS<%70 olması b) Sural kurtulma paterni “normal sural, anormal median veya radial sinir” aksiyon potansiyeli (karpal tünel sendromu hariç)
2) Olası KIDP
Tanımlanan duyuşal kriterlerin tek sinirde olması

Olası KIDP düşünülen vakalarda destekleyici kriterler mevcutsa KIDP olarak değerlendirilebilir. Destekleyici kriterlerde; birinci basamak IVIG, KS, PD tedavilere en az bir özürölülük klinik ölçeği ile objektif yanıt varlığı (MRC toplam skor’da ≥2, kavrama gücünde artış)(118) BOS, sinir biyopsisi incelemesinde, MR veya ultrason ile sinir kökleri, pleksus, kauda equina ve

periferik sinirlere yönelik yapılan görüntülemelerde destekleyici bulgu olarak tavsiye edilmiştir. Eğer elektrodagnostik test ile tanı sağlanamazsa ileri bir tarihte çalışma tekrarlanmalıdır (93).

2.2.4. KIDP'te Tedavi

KIDP'de kortikosteroid, IVIG, subkutan IVIG, PD ilk basamak tedavide yer almaktadır. Hastaların %50-70'i bu tedavilere yanıt verir (119). Klinik ve elektrofizyolojik lokalizasyon ile KIDP ve varyantlarının ayırıcı tanısının yapılması; erken dönemde tedavi edilmesi olası morbidite ve özürlülükler için çok önemlidir (20). IMT ile objektif iyi yanıtın olması da 2010 EFNS/PNS KIDP A sınıfı destekleyici kriterlerindendir (95). Uygun IMT'nin seçimi hastaların komorbiditeleri, ilacın ulaşılabilirliği ve hastalık aktivitesine göre belirlenir. Tedavi yaklaşımı indüksiyon tedavisi sonrası idame tedavi şeklindedir.

IVIG, KIDP hastalarında 2008'de Amerikan İlaç ve Gıda Birliği tarafından onaylanmıştır. Başlangıç dozu 2 g/kg dozundan 2-5 güne bölünmüş olarak verildikten sonra idame tedavi 1 g/kg dozundan 3 haftada bir verilecek şekilde planlanır (95). Tedavi yanıtını değerlendirmek için en az 6 haftalık tedavi, maksimal faydanın değerlendirmesi için 12 haftalık tedavi uygulanması önerilir (120). Hasta takiplerinde klinik iyi yanıt mevcutsa IVIG dozu ve tedavinin sıklığı azaltılmalı, mümkünse IVIG tedavisini tamamen kesmek hedeflenmeli, tedavi bireyselleştirilmelidir. IVIG'e bağlı sık görülebilen yan etkiler; baş ağrısı, grip benzeri bulgular, ciltte kızarıklaktır. Daha nadir görülebilen yan etkiler venöz tromboz, hemolitik anemi ve anafilaksidir (18). Subkutan IVIG tedavisi Amerikan İlaç ve Gıda Birliği tarafından 2018 yılında KIDP hastaları için onaylanmıştır, bu tedavi daha az sistemik yan etki ve hastalara sağladığı özerklik açısından önemlidir. Subkutan IVIG'in sık görülebilen yan etkileri; lokal şişlik, eritem ve enfeksiyonlardır (18). Kortikosteroid tedavisi sıklıkla indüksiyon tedavisi olarak metilprednizolon 1 mg/kg/gün dozundan oral, 0.5 g metilprednizolon 4 hafta boyunca haftada 1 gün veya her ay 4 ardışık gün boyunca intravenöz olarak, deksametazon 40 mg/gün hafta boyunca 4 gün verilebilir (121). Bu üç tedavi rejiminin karşılaştırıldığı bir çalışmada aralarında güvenlik ve etkinlik açısından fark olmadığı görüldü (122). Kortikosteroid tedavisine bağlı yan etkiler; hipertansiyon, glukoz intoleransı, kilo alımı, psikiyatrik bozukluklar, glokom, osteoporoz gibi hastalıklar ve enfeksiyonlara eğilim

olarak sayılabilir. Bazı KIDP hastalarında periferel sinir miyelin proteini (PO antikoru) gibi hüneral mekanizma ile oluşan immün cevap PD ile daha iyi tedavi edilebilir (123). PD; klinik kötüleşme ve sakatlığı önemli ölçüde iyileştirir ancak faydası kısa ömürlüdür. PD gün aşırı olarak 5-10 kez 50 ml/kg volümden 2-4 hafta boyunca indüksiyon tedavisi olarak uygulandıktan sonra idame tedavisi için 3-4 haftada 1 veya 2 seans uygulanabilir. PD'ye ulaşmaktaki lojistik zorluklar, tedavi sürecinde vazovagal reaksiyonlar, sitrat toksisitesi ve enfeksiyona eğilim nedenleriyle PD tedavisi sıklıkla IVIG ve KS tedavisine dirençli vakalarda tercih edilir (18).

Birinci basamak KS, IVIG ve PD tedavilerinden fayda mevcutsa maksimum fayda sağlanana kadar tedaviye devam edilmelidir. Daha sonra etkili en düşük idame dozu bulmak için doz azaltılmalıdır. Birinci basamak tedavilere yetersiz yanıt varsa veya tedavinin başlangıç dozlarında yan etkiler dolayısıyla devam edilemiyorsa önce diğer birinci basamak tedavi seçenekleri denenmelidir. Daha sonra tedaviye diğer IMT ve immünsüpresan eklenmesi denenebilir. Ayak bakımı, egzersiz, diyet ve araba kullanmaya yönelik günlük yaşam tavsiyeleri, nöropatik ağrıya yönelik ilaçlar, hastanın ihtiyacına uygun orteZ, fizyoterapi ve uğraş terapisi ile psikolojik destek verebilecek bir rehabilitasyon uzmanına sevk edilmelidir. Hastaya destek grupları ile ilgili bilgiler verilmelidir (95).

2021'de EFNS/PNS kriterlerine yapılan ikinci güncellemede başlangıç tedavisi olarak KIDP ve varyantları için IVIG ve KS; IVIG ve KS ile elde edilen tedavi yanıtı yetersizse PD önerilmiştir. Motor KIDP varyantında ise IVIG, başlangıç tedavisi olarak önerilmiş, KS'nin bulguları kötüleştirdiği gözlenmiştir. KIDP'nin diğer varyantlarında idame tedavi olarak IVIG, subkutan IVIG ve KS verilmesi önerilmiştir. Eğer idame tedavilerde idame doz yüksek ise diğer IMT ve immünsüpresan tedavilerle kombine edilmesi tavsiye edilmiştir (93). Az sayıda çalışma ile birlikte klinik pratikte steroid dozu azaltılırken azatiyopürün, metotreksat, mikofenolat mofetil, rituksimab tedavisi eklenebilir ve standart tedaviye dirençli hastalarda intravenöz siklofosfomid 1 g/m²'den uygulanabilir (124). Nodal ve paranodal antikorlara bağlı KIDP vakalarında muhtemelen FcγIIb-reseptörleri ile bağlanma kapasitesinin düşük olması nedeniyle(125) IVIG tedavisi hastaların sadece %40'ında iyi klinik yanıt vermektedir, bu hastalarda kortikosteroid, plazma değişimi ve rituksimab tedavisinin erken dönemde verilmesi düşünölmelidir

(98). Metotreksat, siklosporin, etanercept, eculizumab, alemtuzumab, bortezomib, fampridin, fludrabin, immun absorbsiyon PD, abetasept, takrolimus, interferon alfa, fingolimod, natalizumab gibi pek çok IMT ve immünsüpresif ilaç ile hematopoetik kök hücre transplantasyonu KIDP tedavisinde denenmiştir. Bu ilaçların faydasını gösteren veriler sınırlıdır ve mevcut veriler önemli bir kanıt düzeyi göstermek için yetersizdir, bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (126)(93). Daha önceki klinik çalışmalardan anlaşıldığı üzere sadece klinik aktif fazdaki KIDP hastaları çalışmalara alınmalı ve klinik takipte hastalığa özgü ölçümler ile karar verilmelidir (88).

2.2.5 KIDP’te Prognoz

KIDP hastalarında klinik seyir, vakadan vakaya çok farklılık gösterir, sıklıkla motor güçsüzlük ve duyuşsal ataksi ile bulgu verir. Hastaların yarısı tipik simetrik KIDP özellikleri gösterirken diğeryarısında atipik multifokal, distal, motor veya duyuşsal dominant özellikler gösteren alt tiplere ait klinik ve elektrofizyolojik bulgular izlenir. Çoğuvakada sürekli IMT gerekirken bazı vakalar semptomatik tedavi ile izlenebilecek ölçüde iyi klinik seyir gösterebilir.

KIDP’de distal kaslardan ziyade proksimal kaslarda olan güçsüzlük önemli bir tanısal belirteçtir. KIDP hastalarında motor güçsüzlük; hareket kabiliyetinin azalması, düşmeler, azalan el becerisi ile özörlölüğe en çok sebep olan semptomdur. Motor bulgulara ek olarak uzun vadede yorgunluk hissi de çoğuvakasında bildirilmiştir (127). Hastaların yarısından fazlası takipleri boyunca yürümeye yardımcı cihaz desteğine veya tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyar (25). Hastaların %10’unda kalıcı sakatlık hatta ölüm gerçekleşir, hastaların %25’inde tam remisyon görülür (128). Postural tremor da sıklıkla görölen ancak KIDP tedavisiyle düşük oranda tedavi edilebilen özörlölük yaratıcı bir komorbiditedir (129).

Hastalığın başlangıcındaki engellilik, geç başlangıç yaşı, elektrofizyolojik olarak F latansının uzun olması ve BKAP amplitüd düşüklüğü uzun dönem için kötü prognoz göstergesidir (130,131). GBS ve KIDP gibi immün nöropatilerde MRC ve nörofilament hafif zincirin hastalık aktivitesi, aksonal hasar ve uzun dönem prognozu tahmin etmedeki önemini vurgulayan güncel çalışmalar mevcuttur (132) (133).

2.3. OTONOM SİNİR SİSTEMİ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

OSS, sinir sisteminin bilinçli kontrol mekanizmaları olmadan kendi kendine çalışan bölümünü tanımlamak için kullanılır. İstemli kaslar dışındaki tüm dokuların OSS'yle bağlantıları bulunmaktadır. OSS, merkezi sinir sistemi içerisinde oldukça geniş bir ağ yapısına sahiptir, buna merkezi otonomik ağ denilmektedir. Ayrıca merkezi sinir sisteminden çıkıp son organa ulaşan sinir yapılarına periferik otonom sinir sistemi denir.

2.3.1. Merkezi ve Periferik Otonomik Sinir Sistemi

Merkezi otonomik ağ, merkezi sinir sistemi içerisinde yer alan ve otonom sinir sisteminin preganglionik sempatik ve parasempatik nöronlarının kontrol ve modülasyonunu sağlayan bağlantıları içerir. Merkezi otonomik ağ; visceral organlardan, nosiseptör, termoreseptör ve kas reseptörlerinden gelen afferent bilgiler ile vücudun fizyolojik durumuna yönelik gerekli otonom cevabı düzenlemektedir. Ayrıca 3. ve 4. ventrikül çevresinde kan-beyin bariyeri bulunmaması nedeniyle kan içerisindeki kimyasal değişikliklere duyarlı sirkumventriküler organlarla da ilişki halindedir (134).

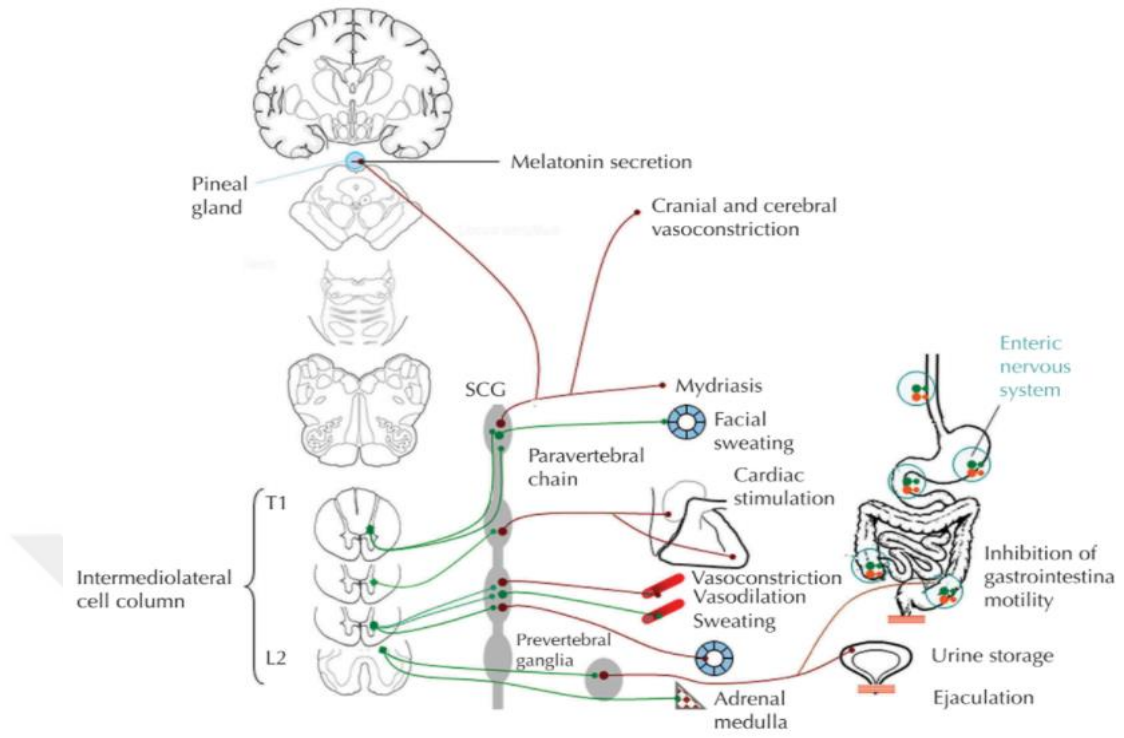
Tablo 9. Merkezi Otonomik Ağ (134)

	Görevler
Ön Beyin Anterior singulat korteks Amigdala İnsula Hipotalamus	Dış uyaranlara karşı otonomik yanıt Duygu ve davranışların otonomik yanıtları Bedensel duyumların otonomik yanıtları Homeostaz ve stres cevabı
Pontomezansefalik sistem Preakuaduktal gri madde	Uyanıklık sisteminin otonom kontrolü Ağrı modülasyonu Stres cevabının modülasyonu
Bulbopontin sistem Pelvik organ kontrol çekirdeği Parabrakial çekirdek Traktus solitarius çekirdeği Ventrolateral medulla retiküler formasyon Medulla raphe çekirdeği Barrington çekirdeği	Miksiyon defekasyon ve seksual yanıtın kontrolü Davranışsal uyanma (arousal) kontrolü, dolaşım, solunum ve GIS sistemlerin otonom reflekslerinin kontrolü Kan basıncı ve internal stresörlerin refleks kontrolü PCO ₂ aracılığıyla kemosensitif solunum kontrolü, sosyal stres ve soğuğa otonomik yanıt Pontin miksiyon merkezi
Spinal İntermediolateral hücre kolonu Sakral parasempatik çekirdekler	Segmenter sempatik ve sakral parasempatik reflekslerin kontrolü

Ön beyinde bulunan anterior singulat korteks, amigdala, insula afferent uyarılar sonrasında kognitif ve duygusal cevabın düzenlenmesi, uyanıklık, dikkat ve stres cevabı ile ilişkilendirilmişken hipotalamus homeostazdan sorumludur. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeği anti-diüretik hormon (ADH) salgılayarak su-tuz dengesinde, dorsomedial çekirdek; termoregülasyon ve kardiyovasküler kontrolde, posterolateral hipotalamus; hipokretin salgılayarak uyanıklık, beslenme ve ödül sisteminde, medial preoptik çekirdek termoregülasyonda görev alır (135). Tablo 9’da beyin ve medulla spinaliste bulunan görevli çekirdekler ve görevleri özetlenmiştir. Merkezi otonom ağın çıktıları T1-L2 medulla spinalis seviyelerinde bulunan sempatik preganglionik nöronları ve beyinsapı ve sakral medulla spinaliste bulunan parasempatik preganglionik nöronları ile periferik otonomik sinir sistemine iletilir. Parasempatik ve sempatik otonom sinir sisteminin preganglionik ve postganglionik olmak üzere iki adet nöronu bulunur. Tüm preganglionik nöronlar transmitter olarak asetilkolin (ACh) kullanırlar ve ince miyelinlidir.

Tüm postganglionik nöronlar miyelinsizdir. Parasempatik postganglionik nöronlar nörotransmitter olarak ACh kullanırken sempatik paraganglionik nöronların büyük kısmı norepinefrini kullanır. Az sayıda kolinerjik sempatik postganglionik nöronlar ter bezlerini ve piloerektör kasları innerve eder. Adrenal medullanın endokrin hücreleri, dolaşım sistemine adrenalın (A) salgılar. Bazı parasempatik postganglionik nöronlar vazoaktif intestinal polipeptit (VIP) ve nitrik oksiti (NO) nörotransmitter olarak kullanabilirler. Gangliyonlardaki reseptörler nikotinik ve transmitter Ach iken efektör organda sempatik yolakta hedef doku alfa1, alfa2, beta1, beta2 reseptörleriyle noradrenalin (NA) ile uyarılır. Parasempatik muskarinik reseptör Ach ile uyarılır. Parasempatik ganglionlar hedef organın yakınında oldukları için preganglionik nöronların aksonları uzun iken postganglionik nöronların aksonları kısadır. Ganglionları merkezi sinir sisteminin yakınında olan sempatik otonom sinir sisteminde ise preganglionik nöronların aksonları kısa iken postganglionik nöronların aksonları uzundur. Enterik otonom sinir sistemi ise gastrointestinal sistemin intrinsik otonom kontrolünü sağlar ve miyenterik ve submukozal pleksustan oluşur (134).

2.3.2. Sempatik Otonom Sinir Sisteminin Anatomisi ve Fonksiyonları



Şekil 6. Sempatik Otonom Sinir Sisteminin Anatomisi ve Fonksiyonları (136)

Sempatik otonom sinir sisteminin preganglionik nöronları T1 ile L2 medulla spinalis segmentleri arasında intermediolateral hücre kolonunda lamina VII'de bulunurlar. Bu nöronların rostrakaudal yönde segmenter organizasyonu mevcuttur. Preganglionik sempatik nöronların aksonları medulla spinalisi ön kök ile terk ederler ve hemen sonrasında beyaz birleştirici ramuslar adı verilen bağlantıya girerek paravertebral gangliona ulaşırlar. Paravertebral ganglionlar vertebranın her iki kenarında bulunurlar ve bir üstteki ve alttaki ganglion ile bağlantılıdır. Bu nedenle bu yapıya paravertebral sempatik zincir de denilmektedir. Preganglionik aksonlar bu aşamadan sonra birkaç farklı yol ile hedef organlarına ulaşırlar. Preganglionik aksonların bir kısmı, paravertebral ganglionlarda sinaps yapar. Sinaps yaptıkları paravertebral ganglion, medulla spinalisten çıktıkları segment ile aynı seviyede olabileceği gibi daha sıklıkla birkaç seviye rostral veya kaudalindeki paravertebral ganglionudur (136).

Paravertebral ganglionda sinaps yaptıkları postganglionik nöronların aksonlarıysa gangliyonu gri birleştirici ramuslar adı verilen bağlantı ile terk ederler ve tekrar spinal sinirlere karışırlar. Paravertebral ganglion ile spinal sinirin ön kökünü birbirine bağlayan bu bağlantılardan ilki preganglionik

sempatik lifleri taşır ve bu lifler ince miyelinli olduğu için beyaz olarak adlandırılmıştır. Oysa ikincisi postganglionik sempatik aksonları içerir ve bu aksonlar miyelinsiz olduklarından gri olarak isimlendirilirler (134). Spinal sinirler içerisinde seyreden sempatik lifler ilgili segmenter bölgelere (servikal, torakal ve lomber) giderek o bölgedeki sudomotor, vazomotor ve pilomotor görevleri yerine getirirler. Paravertebral ganglionlarda innerve edilen postganglionik nöronların aksonlarının bir kısmı ise spinal sinirlere katılmaz, bu aksonlar sempatik sinirler aracılığı ile paravertebral ganglionu terk eder ve baş-boyun ve torakal bölgede bulunan viseral organların sempatik innervasyonunu sağlarlar. Hedef organlara giderken ilgili damarlar ile beraber seyrederler (135). Preganglionik sempatik aksonların izlediği bir diğer yolda ise bu aksonlar paravertebral ganglionda sinaps yapmadan splanknik sinir adı verilen sempatik sinirler aracılığıyla prevertebral (kollateral) ganglionlara ulaşırlar. Bu ganglionlar; çölyak, superior ve inferior mezenterik ganglionlardır ve postganglionik aksonları, abdominal ve pelvik kavitedeki viseral organların sempatik innervasyonunu sağlarlar.

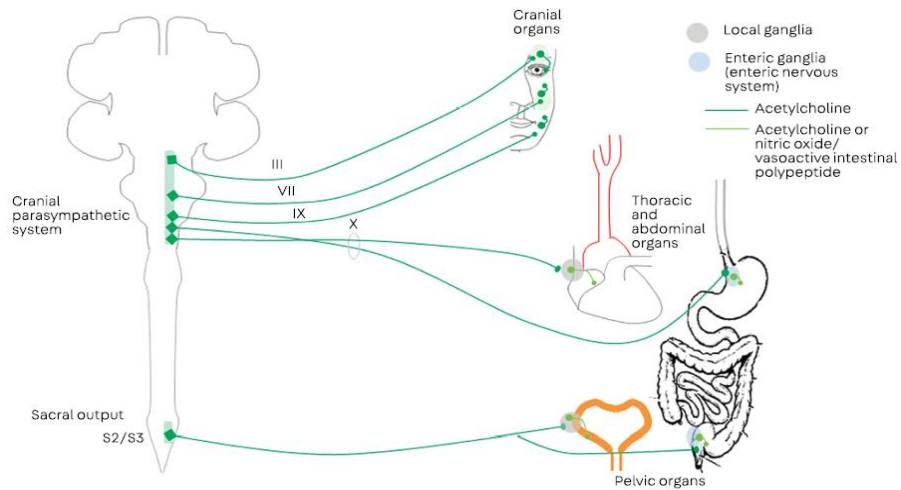
Sempatik sinir sistemi noradrenerjik, adrenarjik ve kolinerjik transmitterlerden ismini alan üç yolak üzerinden görev alır. Sempatik noradrenerjik ve kolinerjik nöronlar miyelinsiz olup yavaş iletim gösterir ve “torokalomber gangliyon” ilişkilidir. Adrenerjik nöronlar ise miyelinlidir, hızlı iletim gösterir ve adrenal medullayı innerve etmeden içinden geçer (137). T5-T12 segmentlerinden çıkan preganglionik aksonların bir kısmı ganglionlarda sinaps yapmadan doğrudan adrenal medullaya gelir ve buradaki kromaffin hücreler ile sinaps yaparlar. Bu hücreler postganglionik nöron yapısındadır ancak farklılıkları ağırlıklı olarak epinefrin salgılamalarıdır. Sonuç olarak, adrenal medulla sempatik ganglion görevi yapmaktadır. Sempatik otonom sinir sistemi stres, soğuk veya ısıya maruz kalma, emosyon, egzersiz, kanama gibi belirli uyaranlara cevap olarak aktive olur (136)(138). Tablo 10’da sempatik otonom sinir sisteminin hedef organlarda oluşturduğu cevaplar özetlenmiştir.

Tablo 10. Sempatik Otonom Sinir Sisteminin Hedef Organlarda Oluşturduğu Cevaplar (136)(138)

Spinal seviye	Gangliyon	Hedef Organ	Fonksiyon
T1-T3	Süperior servikal gangliyon	Baş boyun-spinal ve sempatik sinir, damar duvarları göz tükürük ve ter bezleri, pineal bez	Vazomotor ve sudomotor fonksiyon pupil dilatasyonu, tarsal kas kasılması tükürük salgısında protein artışı, Melatonin salınması
T1-T8	Satellit gangliyon* Torakal Paravertebral gangliyon	Torakal ve üst ekstremitte spinal ter bezleri, piloerektör kas, kalp ve solunum sistemi damar duvarları	Vazomotor, pilomotor ve sudomotor fonksiyon, kalp hızında artma, bronkodilatasyon cilt ve organ damarlarında vazokonstriksiyon, koroner ve çizgili kas damarlarında vazodilatasyon
T5-L2	Prevertebral gangliyon (Çölyak, inferior, süperior mezenterik) Adrenal medulla (T5-T12)	Abdominal ve pelvik kavite splanknik sinirler, Abdominal ve pelvik viseral organlar	Gastrointestinal sistem motilitesinde azalma, KC* ve kasta glikojenoliz, rektal inhibisyon, üriner retansiyon, ejakülasyon, epinefrin salınımı
T10-L2	Lomber paravertebral gangliyon	Lomber spinal sinirler	Vazomotor pilomotor ve sudomotor fonksiyon

*Satellit ganglion, inferior servikal ve 1. torakal paravertebral ganglionun birleşmesi ile oluşur, insanların %80'inde vardır. *KC: karaciğer

2.3.3. Parasempatik Otonom Sinir Sisteminin Anatomisi ve Fonksiyonları



Şekil 7. Parasempatik Otonom Sinir sisteminin Anatomisi ve Fonksiyonları (139)

Parasempatik preganglionik nöronlar beyin sapında kranial parasempatik çekirdeklerde ve sakral medulla spinaliste (S2-S4) intermediolateral hücre

kolonunda bulunurlar. Parasempatik sistem, sempatik sisteminin aksine belirli durumlarda aktive olmaz, duysal girdilere yanıt olarak çeşitli refleks cevapları oluştururlar. Parasempatik OSS ganglionları hedef organın yakınında bulunur ve nörotransmitter olarak ACh, NO veya VIP kullanabilir. ACh hedef organda solunum yolunda vazokonstriksiyon, kardiyak inhibisyon, özofageal ve gastrik kontraksiyon, gastrointestinal (GIS) sekresyonlarda artış, mesane ve rektal düz kaslarda kasılmaya neden olur. VIP ve NO aracılığıyla solunum yolu dilatasyonu, gastrik ve internal sfinkter gevşemesi, düz kaslarda gevşeme sağlanır. Ayrıca ACh, NO ve VIP glandular organlarda salgı üretimini ve vazodilatasyonu ile genitoürüner organda ereksiyonu sağlar (136). Kraniyal üçüncü sinir yoluyla Edinger Westpal çekirdeği, yedinci sinir süperior salivatuvar çekirdek ve inferior salivatuvar çekirdek aracılığıyla, onuncu kraniyal sinir dorsal motor çekirdek ve Ambiguus çekirdeği aracılığıyla parasempatik sistem görevlerini yerine getirir. Tablo 11'de parasempatik otonom sinir sisteminin anatomik bağlantıları ve fonksiyonları özetlenmiştir.

Tablo 11. Parasempatik Otonom Sinir Sisteminin Anatomik Bağlantıları ve Fonksiyonları (136)

Pregangliyonik Nöron	Gangliyon	Hedef organ	Fonksiyonu
Edinger Westpal çekirdeği 3. kraniyal sinir	Siliyer Gangliyon	İris sfinkter kası, Silier kas	Pupil konstriksiyonu, akomodasyon
Süperior Salivatuvar Çekirdek 7. kraniyal sinir	Pterigoplatin gangliyon Submandibular gangliyon	Sublingual Lakrimal Submandibular bezler, Nazal mukoza, Damar duvarı	Salya artışı, lakrimasyon vazodilatasyon
İnferior Salivatuvar çekirdek	Otik gangliyon	Parotis bezi Damar duvarı	Salya artışı, vazodilatasyon
Vagusun dorsal motor çekirdeği 10. kraniyal sinir	Özofageal Pulmoner Miyenterik Submukozal	Gastrointestinal sistem Pulmoner yapılar	Bronkokonstriksiyon, sekresyonlarda artış, peristaltizmde artış, sfinkterlerde gevşeme
Ambiguus çekirdek, 10. kraniyal sinir	Kardiyak pleksus	Kalp	Kalp hızında azalma, atrioventriküler iletimde azalma
S2-S4 intermedial kolon	İntramural gangliyon	Mesane Rektum Penis	Detrusor kasta kasılma, mesane boyunda gevşeme, rektum boşaltımı, Penil düz kasta gevşeme

2.3.4. Otonom Sinir Sisteminin Değerlendirilmesi

Disotonominin değerlendirilmesi sırasında anamnez, muayene ve klinik bulgular ile patolojinin lokalizasyonu yapılabilir. OD iyi bilinen fokal bir sendrom (Horner sendromu veya Sicca sendromu gibi) mu yoksa jeneralize bir disfonksiyon mu sorgulanmalıdır. Disotonomi'ye neden olan bir ilaç kullanımı veya eşlik eden başka bir nörolojik sendrom, ek hastalıklar değerlendirilir. Hastanın ilk değerlendirilmesinde serotonin sendromuna yol açabilecek antikolinerjik etkisi olan antidepresanlar, semptomimetik ilaçların kötüye kullanımı, izole ortostatik hipotansiyon durumunda antihipertansif ilaçlar, alkol, nikotin, kafein ve tein aşırı kullanımı, yakın zamanda geçirilen hastalıklar, toksik maddelere maruziyet, yakın zamanda bilinç kaybı veya kaza öyküsü ile genetik hastalıklar sorgulanmalıdır (135)(137).

Yaygın disotonomi bulguları olan hastada, OD'nin merkezi veya periferik sinir sisteminin etkilenmesi sonucu mu oluştuğu, sempatik, parasempatik veya enterik otonom sistemlerden hangisinin ön planda etkilendiği, akut, subakut veya kronik başlangıçlı oluşu, stabil, dalgalı veya progresif klinik seyir özellikleri ile araştırılır. Sempatik ve parasempatik sinir sistemine ait yetmezlik ve hiperaktivite bulguları Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Sempatik ve Parasempatik Sinir Sistemine Ait Yetmezlik ve Hiperaktivite Bulguları (136,138),(137)

KRANİYAL		KARDİYOVASKÜLER		GASTROİNTESTİNAL	
Parasempatik -Azalmış Midriazis Salgılarda azalma Pupil ışık cevabının azalması Bulanık görme	Parasempatik -Artmış Miyozis Göz yaşında ve tükürük salgılarında artma	Parasempatik -Azalmış Kalp hızı değişkenliğinin (KHD) azalması	Parasempatik -Artmış Bradikardi	Parasempatik -Azalmış Ağız kuruluğu GIS motilite azalması Hazımsızlık, şişkinlik Erken doygunluk hissi Konstipasyon	Parasempatik -Artmış Salya artışı GIS motilite artışı Diyare Bulantı kusma
Sempatik-Azalmış NA (Horner Sendromu) Miyozis Pitozis Anhidrozis	Sempatik-Artmış NA Midriazis Salgı artışı Artmış A Yüzde solukluk, palmar terleme	Sempatik NA Azalmış Ortostatik hipotansiyon Taşikardi gelişmemesi Azalmış A* Yorgunluk	Sempatik NA Artmış Sistolik hipertansiyon Taşikardi Artmış A Anksiyete	Sempatik Azalmış Hipoglisemi	Sempatik A Artmış GIS motilite azalması Hiperglisemi
SUDOMOTOR-TERMOREGÜLASYON		PULMONER		GENİTO-ÜRİNER SİSTEM	
Sempatik-Azalmış Ach Azalmış terleme	Sempatik-Artmış NA Terleme, soğuk el, piloereksiyon Artmış A Solukluk, soğuk el Sempatik Artmış Ach Artmış terleme	Parasempatik -Artmış Bronko kontstriksiyon	Sempatik-Artmış NA Takipne Bronko dilatasyon	Parasempatik -Azalmış Üriner retansiyon Erektile disfonksiyon (Ereksiyon/Ejekülasyon bozukluğu) Vajinal kayganlıkta azalma	Parasempatik -Artmış Ürinyasyon sıklığında artış (Noktüri, urgency, Üriner inkontinans Enürezis)

*A:Adrenalin

Enterik OSS, nörogelişimsel olarak bağırsak duvarının iki yüzü arasında yer alan nöral krest hücrelerinden kaynaklanan enterik nöronlar ve iki adet ganglion da içeren pleksustan oluşur. Bunlar miyenterik pleksus (Auerbach pleksusu) ve submukozal pleksus (Meissner pleksusu)'tur. Bu iki pleksus merkezi sinir sisteminden bağımsız olarak bağırsak duvarının gerilmesi, distorsiyonu veya içeriğinin kimyasal yapısına bağlı aktive olur. Ayrıca parasempatik ve sempatik OSS ile bağlantı halindedir. Parasempatik OSS'ye benzer şekilde enterik sistemde nörotransmitter olarak ACh, NO ve VIP kullanır. GIS motiliteyi vagus sinir ve sempatik postgaglionik nöronlar aracılığıyla miyenterik pleksus düzenler. Submukozal pleksus da sadece parasempatik sistem aracılığıyla sekretomotor salgıları düzenler (137). Enterik sistem yetmezlik bulguları; anoreksi, erken doyumluk hissi, şişkinlik, reflü, gastroparezi, kusma, hazımsızlık, kabızlık, enterik hiperaktivite bulguları; abdominal kramp, diyare bulgularıdır (138).

Anatomik yerleşimi ve fizyolojik özellikleri nedeniyle T6 seviyesi üstünde servikal ve üst torakal omurilik yaralanmalarının %90'ında sempatik preganglionik nöronlara üst yapılardan gelen kontrolün kaybı nedeniyle ortostatik hipotansiyon, gastrointestinal sistem dismotilitesi, mesane ve cinsel disfonksiyon, termoregülasyon bozuklukları ile otonomik disrefleksi bulguları görülür. Bu hastalarda spinal refleksler ve periferik reseptörlerin azalmış inhibisyonu söz konusudur (140).

Parasempatik ve sempatik sinir sistemleri, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynar. En iyi karakterize edilen; vagus sinirinin kolinerjik yolak üzerinden antiinflamatuvar etkisidir. Dalak ve diğer bağışıklık organlarının sempatik ve parasempatik otonom innervasyonu ile inflamasyon baskılanır. Buna karşılık, inflamatuvar sitokinler (IL-6: interlekin 6, TNF- α :tümör nekroz faktörü- α) ve visseral afferentler merkezi sinir sistemine vücuttaki inflamasyon hakkında bilgi sağlar. Otonom tepkiler karmaşıktır. Kronik inflamasyon sempatik aktivitenin aktivasyonunun yanı sıra kolinerjik aktivasyon ile anti-inflamatuvar yanıt oluşturur (141).

Kan basıncını artıran nikotinik alfa1 reseptör agonisti, mineralokortikoid, ergot, sodyum klorür, alkol çekilme sendromu; kan basıncı düşmesine sebep olan alfa¹ reseptör antagonist, alfa2 reseptör agonist, nitrat, kalsiyum kanal antagonisti, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, fosfodiesteraz 5

antagonisti, trisiklik antidepresan ilaçlar sayılabilir. Kalp hızını artıran sempatomimetik, Muskarinik₂ antikolinerjik, alkol çekilme sendromu; kalp hızını düşüren beta reseptör antagonistleridir. KHD artıranlar bilinmezken, KHD azaltanlar antikolinerjik ve sempatomimetiklerdir. Terlemeyi artıran opiat, serotonin noradrenalin reseptör geri alım inhibitörleri (SNRI), kolinerjik agonistler iken; terlemeyi azaltan Muskarinik₃ antikolinerjikler (atropin, hiyosamin, oksibutin, glikopirolat), karbonik anhidraz inhibitörleri (topiramet, zonizamid, asetazolamid), trisiklik antidepresan, nöroleptik, antihistaminik, antiemetik, botulinum toksin sayılabilir. Persitalizmi artıran asetilkolin esterase inhibitörleri, azaltan ise; opiat, Muskarinik₃ antikolinerjik, kalsiyum kanal antagonist ajanlar sorgulanmalıdır. İlaçların sudomotor yanıtları değiştirme derecesi kişiden kişiye değişir, bu yan etkiden kaçınmak için disotonomik testlerin hazırlık döneminde 3-5 yıl ömründen uzun süre önce ilaçların kesilmesi tavsiye edilir (137). Disotonominin görülebildiği akut ve kronik dönemlere göre merkezi ve periferik sinir sistemi kaynaklı hastalıklar tablo 13'te sınıflandırılmıştır.

Tablo 13. Disotonominin Görülebildiği Akut ve Kronik Dönemlere Göre Merkezi ve Periferik Sinir Sistemik Kaynaklı Hastalıklar (142)(136) (135) (143)

DİSOTONOMİ			
YAPISAL			FONKSİYONEL
Merkezi Sinir Sistemi Kaynaklı Otonomik Disfonksiyon			
Akut -Subakut Santral otonomik bağlantı noktalarında Serebrovasküler Olay İmmün veya Enfeksiyöz ensefalitler Miyelopati-Miyelit ve Medulla spinaliste yer kaplayan lezyonlar	Kronik İdiopatik Parkinson hastalığı, Multisistem Atrofi (Shy Drager), Lewy Cisimcikli Demans Temporal fokal nöbetler Genetik (Rett; Konjenital hipoventilasyon sendromu) Metabolik (dopamin beta hidroksilaz eksikliği, Menkes Kinky Hair'e bağlı bakır eksikliği trikopolidistrofi)		Migren Otonomik Sefalji Siklik Kusma Sendromu
Periferik Sinir Sistemi Kaynaklı Otonomik Disfonksiyon			
YAPISAL			FONKSİYONEL
Akut -Subakut (Metabolik) Diyabet Üremi Enfeksiyöz (lepra, HIV, influenza, hepatit C) (İmmün) GBS Bağdokusu hastalıkları ile ilişkili nöropati (Çölyak Lupus, Romatit Artrit, Sjögren, Sarkoidoz..) Akut gangliyonopati Paraneoplastik Otonomik Nöropati (Toksik ve ilaç ilişkili) Nöropati (Genetik) Porfiri KIDP (nadiren)	Afferent Baroreseptör yetmezliği HSAN III	Kronik Eferent İnce lif nöropatisi; (Metabolik) Diyabetik, bozulmuş glukoz toleransı, hızlı glukoz kontrolü, üremi, hipotiroidi, B12 eksikliğine bağlı nöropati (İmmün) Paraneoplastik Otonomik Nöropati (Genetik) Hereditör saf otonom disfonksiyon, a-TTR Amiloidoz, Fabry, Porfiri, Hemokromatozis, Hereditör spastik paraparezi, SCN9A-10A-11A mutasyonu*, Mitokondriyal hastalıklar (Toksik) ajanlarla ilişkili (Nöromusküler bileşke) Lambert-Eaton Miyastenik Morvan Stiff Person Sendromu	Postural Taşikardi Sendromu (POTS), Refleks Senkop, Terleme bozuklukları, Fibromiyalji, Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu, Kronik Fatigue Sendromu, Fibromiyalji, Raynould Sendromu, Fonksiyonel GIS Hastalıkları, İrritabl Bağırsak Sendromu, İnterisyel Sistit

HSAN III: Hereditör Sensöril Otonomik nöropati, *SCN9A: Sodyum kanal mutasyonu

Tablo 13'teki bilgiler ışığında ayrııcı tanılara yönelik beyin ve medula spinalisin değerlendirildiği MRI ve PSS'ye yönelik elektrofizyolojik inceleme yapılabilir. Otoimmün otonomik ganglionopati ise subakut yerleşimli ganglionik tip nikotinik ACh reseptörlerine karşı gelişen otoantikorlar ile jeneralize sempatik ve parasempatik OD ile giden bir hastalıktır. Klinik olarak ortostatik hipotansiyon, ağız ve göz kuruluğu, impotans, konstipasyon görülürken duysal ve motor sinirlerde bozukluk izlenmez. Enfeksiyon veya cerrahi sonrası gelişebilir. Tedavisinde immünsupresyon, IVIG veya PD uygulanabilir (135). Paraneoplastik otonom ganglionopati, sıklıkla küçük hücreli akciğer kanseri ile birlikte, ANNA-1 (anti Hu), NMDA (N-metil D aspartat) reseptör antikoru pozitifliği görülebilir ve klinik olarak jeneralize disotonomiye eşlik eder (144).

2.3.4.1. Otonomik Fonksiyonların Değerlendirildiği Klinik Testler

OD'nin tespit edilmesi ve klinik bulgularının iyi tanınması hastadan alınan iyi bir anamnez ile mümkündür. Bu amaçla çeşitli klinik anketlerden faydalanılabilir. Bu anketlerden en yaygın olarak kullanılanları COMPASS-31 (Birleşik otonomik semptom skalası) ve ince lif nöropatisi semptom değerlendirme anketi (SFN-SIQ)'dir(135).

COMPASS; otonomik semptomların dağılımı, şiddeti ve fonksiyonellik ile ilişkisini değerlendiren iyi dizayn edilmiş bir skaladır. 169 soru ve 11 bölüm olarak 1999'da Suarez ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (145). Daha sonra 84 soru ile kliniğin değerlendirildiği yeni bir anket oluşturulmuştur. Bu ankette; ortostatik intolerans (OT) (9), sekretomotor (SM) (8), erkekte seksüel disfonksiyon (8), üriner sistem (3), gastroparezi (5), kabızlık (4), diyare (4), pupilomotor (PM) (7), vazomotor (VM) (11), refleks senkop (5), uyku (8), yetersiz ifade indeksi (6), psikosomatik indeksi (6) sorgulayan sorular mevcuttu ve anket yaygın olarak kullanılmaktaydı. Bu anket için yıllar içinde skorumanın oldukça karışık olduğu ve bilgisayar analizi gerektirdiği, anketin tamamlanmasının çok zaman aldığı, bölümlere ait soruların kendi içindeki tutarlılığın değerlendirilmediği, bazı soruların OD semptom şiddetini değerlendirirken daha az anlamlı olduğu yönünde eleştiriler olmuştur (146). Bu nedenle COMPASS skalası soruları basit ve homojen bir skorumaya ile yeniden dizayn edilmiştir. Yeni puanlama sisteminde OT ile örtüştüğü için refleks senkop yer almamıştır. Uyku ve OSS etkilenimi için düşük özgüllük

gösteren erektil disfonksiyon sorgulaması yeni skorlamada anketten çıkarılmıştır (147).

COMPASS-31; ayağa kalkınca sersemlik hissi, göz kuruluğu, ağız kuruluğu, ciltte renk değişikliği, terleme değişikliği, yemek yerken doyumluk süresi, yemek sonrası kusma, ishal, kabızlık, karın ağrısı, idrar yaparken güçlük, mesaneyi boşaltamama hissi, ışık hassasiyeti, bulanık görme- odaklanamama gibi semptomları sorgulayan ve her semptomun sıklığı ve günlük yaşam aktivitelerini ne kadar etkilediğini sınavan 31 sorudan oluşan bir ankettir. Bu şekilde OD varlığı, şiddeti skor ve yüzde verilerek kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir. Semptomun varlığı; “evet” veya “hayır” soruları, “0” veya “1” olarak, semptomların sıklığı; “ara sıra” 0, “bazen” 1, “sıklıkla” 2, “neredeyse her zaman” 3, şiddeti; “hafif” 1, “orta” 2, “şiddetli” 3, klinik seyri için; “biraz daha iyi oldu/tamamen geçti” 1, “aşağı yukarı aynı” 2, “biraz daha kötü/çok daha kötü” 3 olarak skorlanmaktadır. Böylelikle COMPASS-31 “OT”, “VM”, “SM”, diyare ve kabızlık birlikte “GIS”, “mesane (M)”, “PM” olarak 6 bölüm ve 31 soru ile revize edilmiştir.(146) Tablo 14’te tanımlanan semptom grupları, soru sayıları ve maksimum puanlar, yüzdelik dilimdeki Cronbach katsayıları verilmiştir.

Tablo 14. COMPASS-31 Testinde Yüzde Puan için Cronbach Katsayıları (146)

Domain	No. of questions	Max raw score	Weighting factor	Max weighted score	Cronbach α
Orthostatic intolerance	4	10	4.0	40	0.92
Vasomotor	3	6	0.83333333	5	0.91
Secretomotor	4	7	2.1428571	15	0.48
Gastrointestinal ^b	12	28	0.8928571	25	0.78
Bladder	3	9	1.1111111	10	0.62
Pupillomotor	5	15	0.3333333	5	0.84
Total	31	75		100	

^a Appropriate weighting factors for each domain result in appropriately balanced autonomic domains and a total score between 0 and 100. Max = maximum.
^b Combines former constipation, diarrhea, and gastroparesis domains into one domain.

SFN-SIQ ise ince lif nöropatilerinin değerlendirilmesinde kullanılır. Skorlamada duyuşal; periferik ağrı, parestezi, allodini, ağrı ve ısı hassasiyeti ile otonom; akomodasyon kusuru, hiper/hipohidro, miksiyon bozuklukları, impotans, gastroparezi, diyare/konstipasyon, yüzde kızarıklık, göz ve ağız kuruluğu, ortostatik yakınmalar, çarpıntıyı içeren değerlendirmeler mevcuttur. Bu skorlamada iki ve daha fazla semptomun bulunması ince lif nöropatisini düşündürür.(143)

2.3.4.2. Otonomik Fonksiyonların Değerlendirildiği Laboratuvar Testleri

OD olduğu düşünülen hastada patofizyolojik bilgiler ışığında ayrıntılı öykü ve fizik muayene sonrasında birinci basamak laboratuvar testleri ile başlanarak tam kan sayımı, serum elektrolit, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, HBA1c, B12, folik asit düzeyi, sedimentasyon hızı, serum protein elektroforez, sabah kortizol, tiroid stimulan hormon (TSH), 30 dakika dinlenmiş yatar pozisyonunda ve 10 dakika ayakta bekledikten sonra serum katekolomin düzeyi, feokromasitoma için plazma serbest metanefrin düzeyi, karsinoid sendrom için 24 saatlik idrarda 4-hidroksiindolasetik asit, mast hücre degranülasyon sendromu düşünülüyorsa plazma histamin düzeyi çalışılmalıdır (135,137). Ağrılı bir sendrom varlığında amiloidoz hafif zincir düzeyi için serum idrar immünfiksasyon elektroforezi ve transtretin genetik incelemesi yapılması önerilir. Genetik ve immünfiksasyon elektroforezi normal çıksa bile klinik olarak amiloidoz tanısı düşünülmekte ise deri, rektal mukoza veya subkutan yağlı doku biyopsisi yapılabilir. Ağrılı nöropati şikayetleri varlığında HIV nöropatisi ve Fabry hastalığı da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (137).

Polinöropatinin motor ve duyuşsal klinik bulguları eşlik ediyorsa OSS'yi değerlendiren elektrofizyolojik inceleme yapılmalıdır. Otonomik gangliyonik nöropati için alfa3 gangliyonik nikotik asetilkolin reseptör antikolları, akut-subakut başlangıçlı paraneoplastik nöropatileri için paraneoplastik otoantikollar araştırılmalıdır (135). Göz ve ağız kuruluğu olan hastada Sjögren sendromu için Schimer testi yapılabilir, anti-Ro/La antikolları istenebilir. Bağ doku hastalığı klinik şüphesi varsa ANA ve ENA profili çalışılabilir. Enterik sistem tutulumunu araştırmak için GIS motilite testleri, nörojenik mesane araştırılabilir. Nörojenik mesane için miksiyon sonrası rezidüel mesane volümü üriner kateterizasyon veya suprapubik ultrason ile hızlıca ölçülebilirken ayrıntılı değerlendirme için ürodinamik çalışmalar da yapılabilir (137). Merkezi sinir sistemi tutulumuyla birlikte OD ile karşı karşıya olunan durumlarda, lezyonun lokalizasyonu için ince kesitli kontrastlı kranial ve medulla spinalis görüntülemesi yapılmalıdır. Lokalize bir disotonomi varlığında ise lokalizasyona uygun fizyolojik veya nörokimyasal görüntüleme tetkikleri uygulanabilir.

Yukarıda sayılan incelemelerin yanında disotonomiye tespit etmek, kantitatif tutulum derecesini belirlemek, merkezi ve periferik sinir sistemi ayırımı için çeşitli elektrofizyolojik testler yapılabilmektedir. Bu elektrofizyolojik testlerin bir kısmı rutin EMNG laboratuvarlarında yapılabilirken bir kısmı özel cihaz gerektirir. Sudomotor (sempatik kolinerjik), kardiovagal (parasempatik), noradrenerjik (sempatik kardiyovasküler) sistemin incelendiği Nöroloji pratiğine yerleşmiş olan elektrofizyolojik testlerden bu bölümde bahsedilecektir.

2.3.4.2.1. Eğik Masa Testi ve Ortostatik Hipotansiyon

Ortostatik hipotansiyon sempatik noradrenerjik sistemin yetmezliğine bağlı olarak ciddi fonksiyon kaybına yol açabilir. Birey ayağa kalktığında intravasküler 500-800 mililitre kan splanknik ve proksimal alt ekstremitedeki venöz alana göç eder. Bu durum sağlıklı kişilerde baroreseptörler vasıtasıyla NA ile periferik vazokonstriksiyon ve kalp debisinde artış ile telafi edilir. Bu sistemdeki yetmezliğin yol açtığı en sık semptomlar; baş dönmesi, sersemlik, “dizziness”, yorgunluk, solukluk, senkop, bulanık görme, odaklanmada güçlük, baş-ense-omuzda ağrı olarak sayılabilir. Bazı kişilerde bu durum semptoma yol açmadan yeterli serebral perfüzyonu sağlayacak kan basıncını elde etmek için oturma isteği ile bulgu verir (148).

Ortostatik testte; üç dakika ayakta bekletildikten sonra sistolik kan basıncında 30 mm Hg ve/veya diastolik kan basıncında 10 mm Hg’den fazla düşüş olması “nörojenik ortostatik hipotansiyon” olarak adlandırılır.(135) CASS skalasına göre sistolik tansiyonda 30 mmHg, ortalama tansiyonda $\{2(\text{Diastolik TA}) + \text{Sistolik TA}\} / 3$ 20 mmHg üzerinde düşüş ortostatik hipotansiyon olarak kabul edilir.(149) Bir başka tanımda ise 60° eğik masa testinde veya ayakta üç dakika bekledikten sonra sistolik kan basıncında 20 mm Hg, diastolik kan basıncında 10 mm Hg’den fazla düşüş ortostatik hipotansiyon olarak tanımlanmıştır. Sırtüstü pozisyonda hipertansiyonu olan kişiler içinse 30 mm Hg’nın üzerinde sistolik tansiyon düşüşü anlamlı kabul edilmiştir (150). Bu mekanizmada baroreseptör aracılı sempatik vazokonstriksiyonun bozulması nörojenik ortostatik hipotansiyonun patofizyolojisini oluşturmaktadır. Baroreseptör aracılı sempatik aktivitenin yetmezliği nedeniyle kalp hızında artış beklenmez. Ancak bir grup hastada

taşikardi ve yemeklerden yaklaşık 30 dakika-2 saat sonra postprandial hipotansiyon da görülebilir. Semptomlar sıcak havada, uzun süre ayakta kalma ve aşırı egzersiz ile tetiklenebilir (135). Bazı hastalarda, ortostatik hipotansiyon 5 dakikadan sonra görülebilir, bu durumda gecikmiş ortostatik hipotansiyondan bahsedilir. Ortostatizmden şüphelenilen hastalarda test süresi 5 dakikaya uzatılmalıdır. Şikayetlerin sıcağa maruziyet, egzersiz ve yemek ile ilişkisi sorgulanmalıdır (137). Çalışmamızda hastalar en az on dakika supin pozisyonda dinlendikten sonra üçüncü ve beşinci dakikalarda ayakta tansiyonu ölçülmüş, sistolik tansiyonda 20 mm Hg üzerinde veya diastolik tansiyonda 10 mm Hg üzerindeki düşüş anormal kabul edilmiştir. Bu testte başlıca vazomotor sempatik liflerin barorefleks mekanizmayı etkilemesi ile yanıt gelişir (151).

Hastalar dehidrate kaldığında ve gündüz saatlerinde şikayetler artış gösterebilir. Özellikle yaşlı bireylerde vazodilatör, alfa bloker ve diüretik özellikli antihipertansif ilaçlar bu dengeyi bozabilir veya kötüleştirebilir (137). Ortostatik hipotansiyonun tedavisinde yatar pozisyonundan ayağa kademeli olarak kalkılması, su ve tuz tüketiminin artırılması, ayaktayken şikayetler oluşursa bacaklarda çaprazlanma pozisyonu yapılmasının öğretilmesi, abdominal elastik band ile baldırı yüksekte saran basınçlı çorap gibi nonfarmakolojik öneriler ve semptomların şiddetine göre semptomimetik ajanlardan midodrin (2-3 kez günde 5-10 mg), droksidopa veya fludrokortizon asetat tedavisi önerilebilir (137)(135). Ayırıcı tanıda vertigo, postural insitabilite, ataksi ve alt ekstremitte güçsüzlüğüne yol açabilecek sebepler araştırılmalı; sempatik sinir sisteminin etkilendiğini düşündüren göz kapağı pitozu, soğukta piloereksiyon yanıtı yokluğu, erkekte ejakulatuvar yetmezlik gibi başka ipuçları sorgulanmalıdır (137).

Sağlıklı bireyde fizyolojik koşullarda ayağa kalkmakla birlikte kan basıncında düşme ve kalp hızında artma görülebilir. Belirli bir süre ayakta bekletildikten sonra kan basıncında beklenenden fazla düşüş gibi kalp hızında beklenenden fazla artış anormal olarak kabul edilir. Bu hastalarda tipik olarak kalp hızı artışı olmaz ancak bazı hastalarda kalp hızında artış izlenebilir. Eğer kan basıncında düşme olmaksızın kalp hızında dakikadan 30 atımdan fazla artış oluyor ve/veya ayakta iken kalp hızı dakikada 120 atımın üzerine çıkıyorsa bu duruma postüral taşikardi sendromu denilmektedir. Bir diğer patern ise refleks senkop (vazovagal senkop)'tur. Refleks senkopta başlangıçta normal

olan kan basıncı ve kalp hızı, sonrasında ani bir düşüş gösterir. Eğik masa testinde vazomotor adrenerjik yetmezlik; baş 70-90° yükseltilerek daha duyarlı olarak değerlendirilebilir (135)(137).

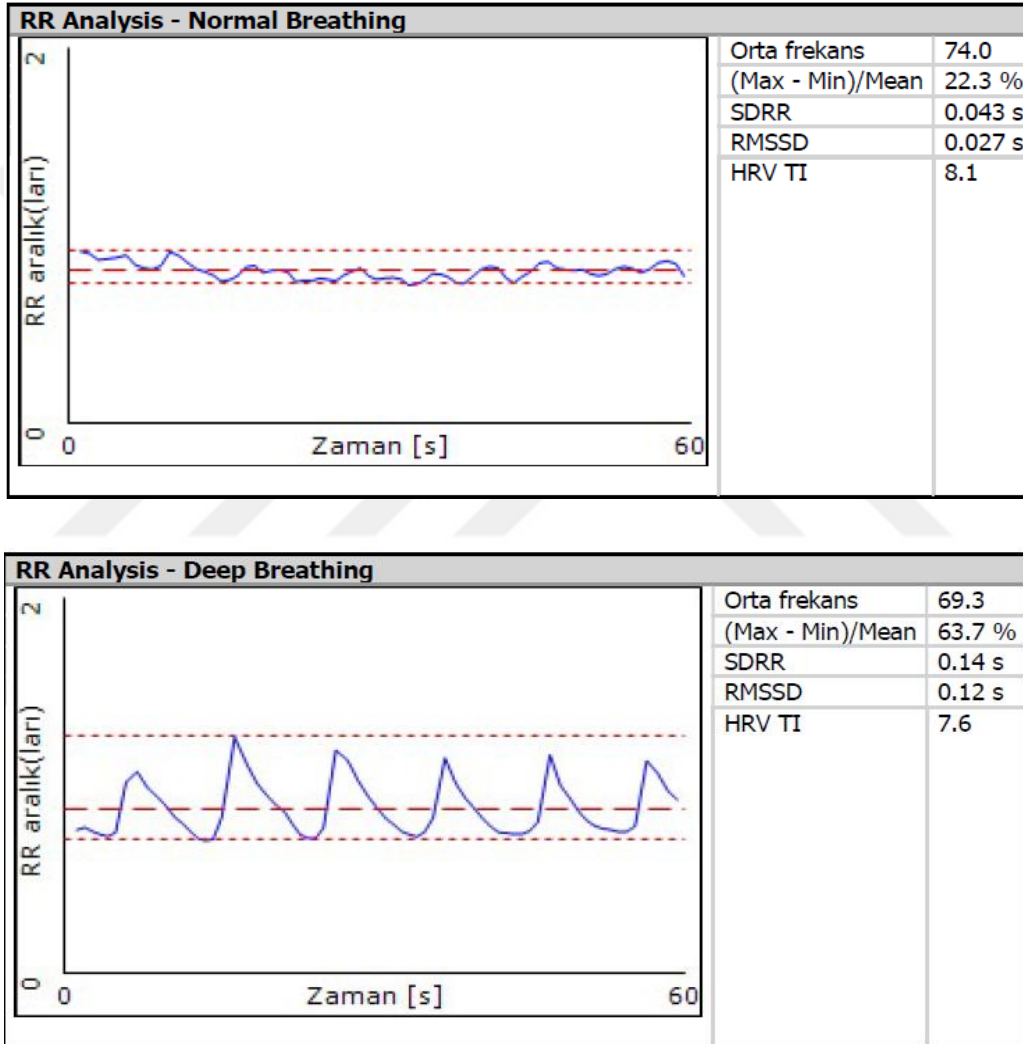
2.3.4.4. Otonomik Fonksiyonların Değerlendirildiği Elektrofizyolojik Çalışmalar ve Diğer Laboratuvar Testleri

2.3.4.4.1. Kardiyovasküler Otonomik Elektrofizyolojik Testler

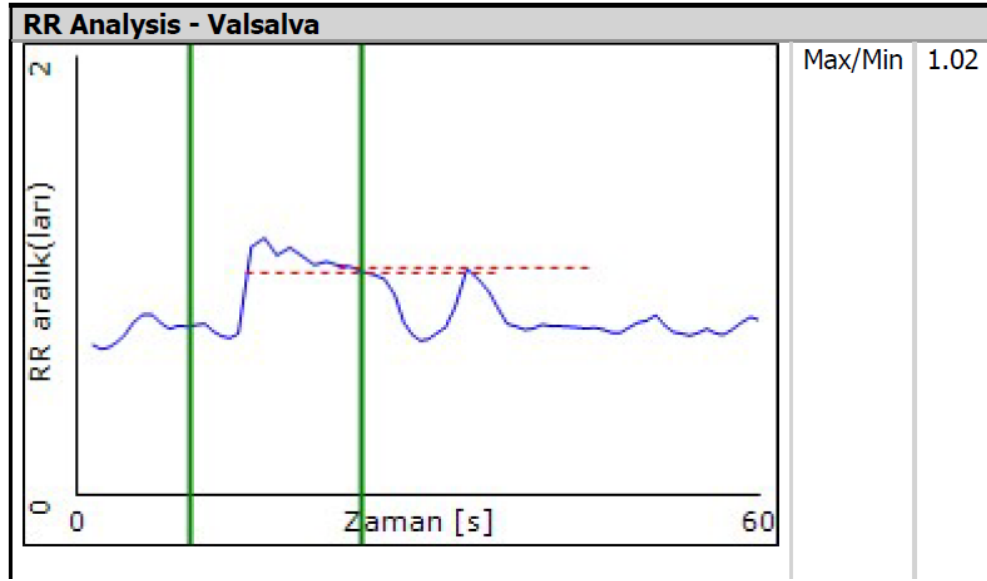
Bireylerde uzun süreli elektrokardiogram (EKG)'ın kaydını sağlayan cihazların kullanılmaya başlaması ile kardiyak otonomik sistemin sebep olduğu gün içindeki KHD analiz edilebilmiştir. Kardiyak otonomik nöropatinin (KON) değerlendirilmesinde kalp vurularında RR tepeleri interval varyasyon analizi Ewing'in tanımladığı çok kullanışlı noninvaziv bir indekstir (152). Daha sonra yapılan çalışmalarda KHD'nin iki cinsiyet arasında farklılık göstermediği ancak ilerleyen yaş ile birlikte azaldığı gösterilmiştir (153). Vagus siniri, her bir kalp atımında kalp hızının kontrolünü sağlar. Hiperventilasyonda; inspiryum ile vagal aktivitede azalma taşikardiye, ekspiryumda ise tam tersi bradikardiye neden olur. Baroreseptörler arkus aorta, karotis sinüsleri, kalp atriumu ve vena kava duvarlarında bulunan gerime duyarlı mekanoreseptörlerdir. Bu reseptörler kan basıncındaki değişimleri takip ederek 9. ve 10. kranial sinir aracılığı ile beyin sapında bulunan sempatik ve parasempatik kontrol merkezleri üzerinden baroreseptör refleks yanıtı oluştururlar. Denekler sırtüstü yattığında parasempatik aktivite baskınken minimal sempatik aktivite mevcuttur. Valsalva manevrası veya ayakta kalma ile kalbe venöz dönüşün azalması baroreseptör refleks aracılığı ile vagus inhibisyonuna ve sempatik aktivitede aktivasyona yol açar.

Günlük normal aktivite sırasında KHD veya RR interval uzunluğundaki değişim parasempatik yavaşlatıcı, sempatik hızlandırıcı, kardiyak intrinsik pacemaker aktivite ve humoral mekanizmaların sağladığı denge ile gerçekleşir. Solunuma bağlı fizyolojik sinüs aritmisi, barorefleks mekanizmaları ve renin-anjiyotensin sistemi üzerinden daha düşük oranda kan basıncı dalgalanmaları, termoregülasyon farkı ve gece-gündüz arasında çok hafif RR interval varyasyonunda farklılık gözlenir (154). Bu nedenle RR değişkenliğinin yaşa göre normal değerlerin altında olması parasempatik disfonksiyona işaret eder. "Time domain" teknik ile istirahat halinde ve çeşitli

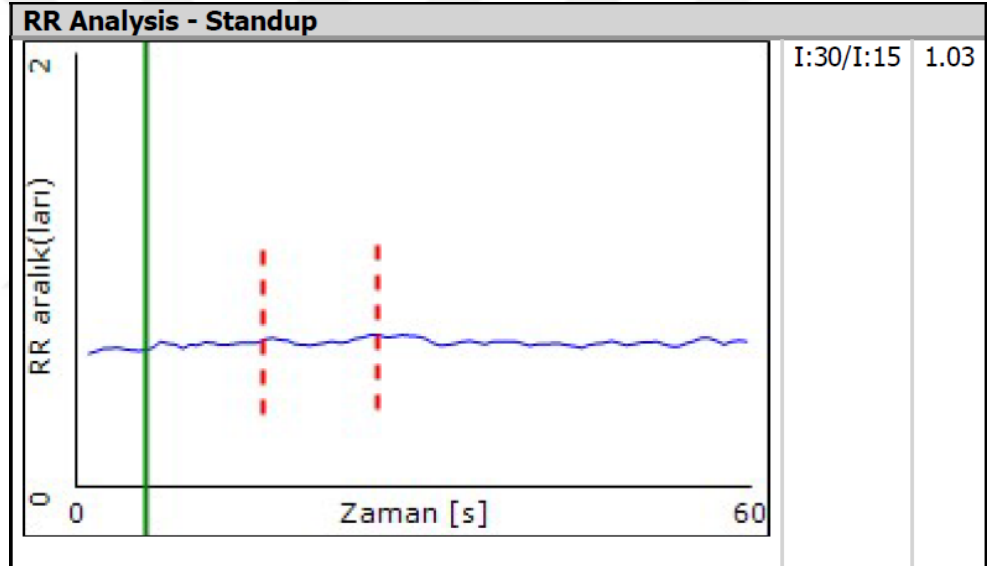
manevralar sırasında kısa süreli KHD incelenebilir. Alternatif olarak “frekans alanı” analizi için 24 saatlik holter cihazı ile uzun süreli kayıt gereklidir. Çalışmamızda da kullanılan “time domain” teknik ile kısa süreli EKG kaydı ile istirahatte, derin nefes alıp verirken, valsalva manevrası ile ve ayakta KHD değerlendirilmiştir. EMNG cihazında EKG vurularını kayıt altına alabilen mikroişlemci yardımıyla kardiyovasküler refleks test minimal ekipmanla kolayca kaydedilebilir. Valsalva manevrası için bir ağızlık ile basınç göstergesini gösteren bir cihaza ihtiyaç vardır.



Şekil 8. 42 Yaşındaki Sağlıklı Kontrolün İstirahat ve Derin Nefes ile KHD Analizi



Şekil 9. 42 Yaşındaki Sağlıklı Kontrolün Valsalva Manevrası ile KHD Analizi



Şekil 10. 42 Yaşındaki Sağlıklı Kontrolün Ayakta KHD Analizi

2.3.4.4.2. Kalp Hızı Değişkenliği Formülleri

Tek derivasyonlu EKG trasesi ile vurdan vuruya istirahat, hiperventilasyon, valsalva manevrası, ayakta EKG kaydı ile “time domain” tekniği ile değerlendirilen RR interval varyasyon analizi yani KHD’den bu bölümde bahsedilecektir. Bu test için sadece sinüs ritmindeki denekler çalışmaya alınmalıdır, ektopik atım ve aritmiler dışlanmalıdır. KHD’yi etkileyebilecek ilaçlar testten makul bir süre öncesinde kesilmelidir. Nefes alıp verme sırasında derin ve eşit nefes alıp vermeye özen gösterilmelidir. Obstriktif veya

restriktif akciğer hastalığı olan kişilerde bu solunum sıklıkla gerçekleştirilemez.

İstirahatte: KHD farklı yöntemle değerlendirilebilir. Bir dizi RR intervalin veya RR interval farkı varyasyonunun ortalaması hesaplanır. Denekler en az 5 dakika supin pozisyonda kalp hızı ve RR aralıkları EKG’de kaydedilerek dinlendirilir. Bilgisayar programı ile RR dizileri arasındaki SD ve ortalama RR intervalin varyasyon katsayısı (CV) hesaplanır ($CV = SD / \text{mean} \times 100$). Alternatif bir yaklaşımda ardışık RR interval farklarının karekökü hesaplanır (RMSSD). Bu yaklaşımın teorik avantajı kalp atım hızından bağımsız olmasıdır.

Derin nefes alıp verme: sırasında RR interval; sinüzoidal olarak nefes alma esnasında uzarken nefes verirken kısalır. Parasempatik kardiyak sinirler aracılığıyla bu varyasyon dakikada yaklaşık 5 saniye boyunca nefes alıp 5 saniyede nefes vererek 6 nefes alıp verme sonunda en yüksek orana ulaşır. Her nefes alıp verme ile 10 saniyede maksimum ve minimum RR interval farkının takip eden 3 siklustaki ortalaması alınır (E-I). Aynı şekilde ardışık 3 adet 10 saniyelik siklustaki maksimum ve minimum RR intervalin oranının ortalaması hesaplanır (E/I). Çalışmamızda istirahat ve derin nefeste KHD etkilenimi aşağıdaki formül ile değerlendirilmiştir. (E-I)

$$\frac{\text{En uzun RR interval} - \text{en kısa RR interval}}{(\text{En uzun RR interval} + \text{en kısa RR interval})/2} \times 100$$

Eğer gönüllü iki dakika boyunca derin nefes alıp verme yaparsa CV ve RMSSD değerleri hesaplanabilir. Bu analizler kalbin başlıca parasempatik sistem fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılır (151).

Ayağa kalkma: Gönüllüden bir dakika boyunca sessizce uzanması ve komut verildiğinde mümkün olduğunca yarımsız ve hızlıca ayağa kalkması istenir. Ayağa kalkma manevrası sırasında verilen komut ile birlikte kaydın başlatılması ve hastanın komuta uyarak kalkması doğru hesaplama için önemlidir. Kalp vurusunda hızlı bir artış ve takiben yatar pozisyonda daha hızlı olacak şekilde göreceli bir yavaşlama gelişir. Normal bireylerde kalp hızı ayakta durmaya başladıktan sonra on beşinci vuruda en hızlı iken otuzuncu vuruda göreceli bradikardi gelişir. Otuzuncu vurudaki en uzun RR interval ile on beşinci vurudaki en kısa RR intervalin oranı hesaplanır (30:15).

$$\frac{30.\text{vurudaki RR interval}}{15.\text{vurudaki RR interval}}$$

Ayakta KHD’inde parasempatik yolaklar ön planda rol oynamışken sempatik yolaklar görece daha az etkilidir (151). KHD değerleri ilerleyen yaş ile azalmaktadır.

Valsalva manevrası: basınç oluşturmak için 10 ± 20 saniye zorlu ekspiryum sırasında kalp ritmi ve kan basıncı kaydedilir. Faz 1’de intratorasik basınçta ani bir artışa bağlı olarak kan basıncında yükselme ve 2-3 saniye süren kalp hızında azalma olur. Zorlanmanın devam ettiği faz 2’de erken dönemde venöz dönüş azalır, kardiyak yük ve kan basıncı azalır. Buna bağlı olarak kalp hızı artar ve periferik vazokonstriksiyon gelişir. Faz 2’nin geç döneminde sempatik aktivite artışına bağlı gelişen kan basıncında normale dönme izlenir. Faz 3 zorlu üfleminin bırakılmasından hemen sonra olur, intratorasik basıncın azalmasına bağlı olarak pulmoner venöz kapasitans artar ve kardiyak debide daha fazla düşüşe yol açar. 3-4 vuruş için kalp hızı ve kan basıncı artar, ilk yanıt benzer ancak ters bir yanıt görülür. Faz 4’te artmış kardiyak yük rebound hipertansiyona yol açar; çünkü faz 2’de düşük kan basıncına yanıt olarak sistemik vasküler direnç hala yüksektir. Takiben refleks bradikardi ve periferik vazodilatasyon ile kardiyovasküler hemodinamikler normale döner (154)(135). Valsalva manevrasını takiben kalp tepe atımı ve kan basıncında izlenen değişim şekil 9’da şemalaştırılmıştır (Şekil 9).

Bu yanıt içerisinde faz 2’nin geç kısmının izlenmemesi sempatonöral noradrenerjik yetmezlik ile ilişkilidir ve adrenomedullar adrenerjik fonksiyondan ayırt edilmelidir. Bu nedenle nörojenik ortostatik hipotansiyonda valsalva manevrası da etkilendiği için ortostatizmin diğer nedenlerini ayırt etmede valsalva manevrası oldukça önemlidir. Valsalva manevrasında barorefleks-sempatovagal yetmezlik mevcutsa kan basıncının eski haline dönme süresi gecikmiştir (148). Valsalva manevrasındaki refleks yollar karmaşıktır ancak KHD’nin esas olarak parasempatik sinir uyarısından etkilendiğini bildiren yayınlar da mevcuttur (154). Valsalva manevrası ile KHD ise manevra başlangıcından kısa bir süre sonra en uzun RR interval ve faz 2 veya faz 3’te görülen en kısa RR intervalin oranı ile hesaplanır. Valsalva oranı parasempatik ve sempatik sistem işlevleri ile ilişkilidir (151).

En uzun RR interval
En kısa RR interval

Standart bir kardiyak otonomik disfonksiyon test bataryasında istirahat ve derin nefes alıp-verirken E-I, CV ve RSMMD, ayağa kalkma ve valsalva manevrası uygulanması önerilir. Elde edilen değerlerin %50'sinden fazlası patolojikse sonuç patolojik olarak yorumlanmalıdır. Bu testlerin OD'nin değerlendirildiği diğer testlerle birlikte kullanılması daha verimli olacaktır (154).

NORMAL VALUES^a

	Age (years)									
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
CV (rest)	3.43	3.15	2.90	2.66	2.45	2.25	2.07	1.91	1.75	1.61
RSMMD (rest)	16.39	14.54	12.89	11.43	10.13	8.98	7.96	7.06	6.26	5.55
E-I (DB)	136.0	127.4	119.4	111.9	104.8	98.2	92.0	86.2	80.8	75.7
CV (DB)	4.79	4.47	4.18	3.91	3.65	3.41	3.19	2.98	2.78	2.60
RSMMD (DB)	19.27	17.71	16.27	14.95	13.74	12.63	11.60	10.66	9.80	9.01
30:15	1.15	1.14	1.12	1.11	1.10	1.09	1.08	1.07	1.07	1.06
VR	1.22	1.22	1.21	1.20	1.19	1.19	1.18	1.17	1.17	1.16

Şekil 11. Yaşları 15-67 arasında değişen 120 sağlıklı gönüllü ile yapılan KHD değerlerinin normalin alt sınır değerleri (155)

DB: derin nefes, E-I:ms, CV:%, RSMMD: milisaniye(msn), Değerler 2.3 sentildedir.

2.3.4.4.3. Sodomotor Fonksiyonları Değerlendiren Testler

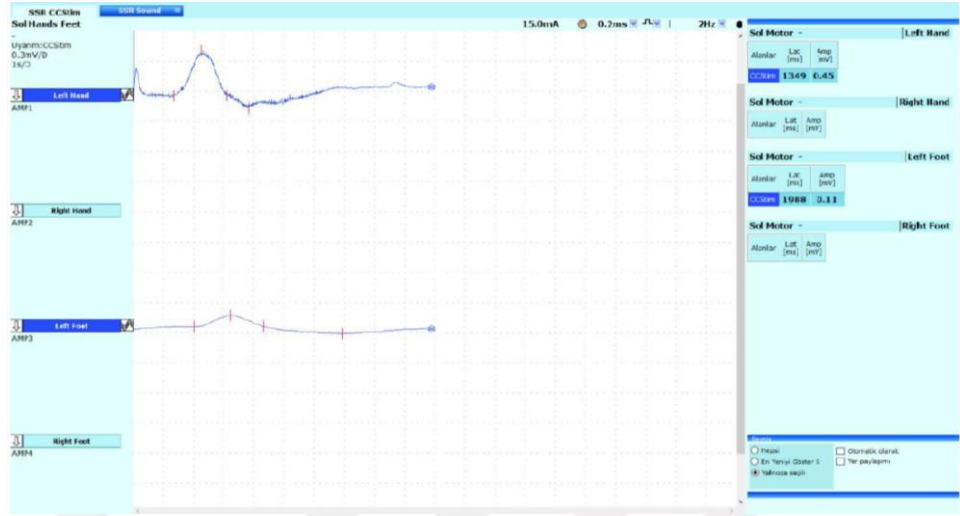
2.3.4.4.3.1. Sempatik deri yanıtı (SDY)

SDY oda sıcaklığında senkronize bir uyarının avuç içi ve/veya ayak tabanı kaydı ile ter bezlerini aktive etmesiyle elde edilir. İlk olarak 1890 yılında Tachanoff tarafından tarif edilmiştir (156). Öncelikle galvanik deri yanıtı veya psikogalvanik refleks olarak adlandırılmıştır. 1970 ve 1980'lere gelindiğinde bu yanıt endosomatik; elektriksel deri potansiyelleri olarak kaydedilen ya da eksosomatik; eksternal olarak uygulanan elektrik akımına deri direncinde değişiklik olarak tanımlanmıştır. Klinik nörofizyoloji literatüründe ise periferik otonomik yüzey potansiyelleri ya da daha yaygın olarak SDY olarak bilinmektedir. Shahani, 1984'te ilk kez SDY adını kullanmıştır.(157)

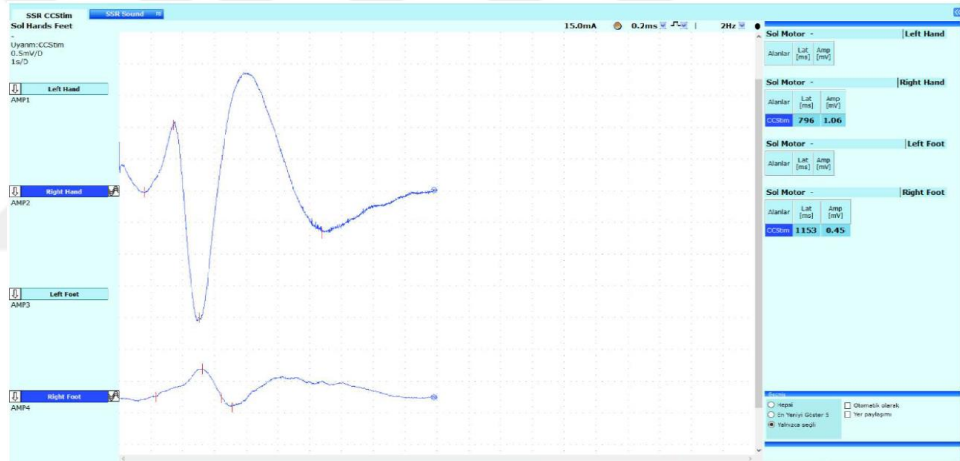
SDY'nin merkezi organizasyonu premotor, temporal ve frontal korteks, bazal gangliyon, hipotalamus, limbik sistem ve retiküler formasyondan etkilenmektedir. Refleks arkının efferent kısmını ise hipotalamus ile spinal kordda anterior lateral traktus ve primidal taraktus arasında lateral kolon boyunca çaprazlanmadan aşağıya inen küçük bir lif demeti oluşturur. Bu demet intermediolateral hücre kolonunda preganglionik sempatik nöronlarda sonlanır. Sempatik lifler üst ekstremité için T5- T7, alt ekstremité için T10-L2'de ayrılır. Bu lifler periferik sempatik sudomotor C-liflerin kaynaklandığı sempatik gangliyonuna ulaşır. Bu nedenle sempatektomi veya atropin sonrasında ipsilateral SDY kaybolur. SDY psikolojik stres, ani ses gibi çeşitli uyarılarla da aktive edilebilen polisinnaptik bir reflekstir. Bu nedenle hasta rahatlamış ve zaman sıkıntısı olmadan gevşek bir haldeyken rahat bir ortamda kayıt yapılmalıdır. Cilt yüzey sıcaklığı 32⁰ C civarı olmalı ve kayıt kılsız deriden yapılmalıdır. SDY cildin derin katmanlarındaki ter bezlerinin kolinerjik sudomotor sempatik preganglionik ve postganglionik liflerinin innervasyonu ile elde edilen efferent yanıtıdır. SDY'nin elde edilebilmesi için merkezi sistemdeki posterior hipotalamus, üst beyin sapı retiküler formasyon ve spinal kord ile periferik otonom sinir sisteminin birlikte çalışıyor olması gereklidir; bu nedenle ikisinin birindeki patolojiyi birbirinden ayırt etmez (158). Üst ve alt ekstremitelerde çeşitli bölgelerden yanıt kaydedilebilir ve uzunluğa bağımlı bir etkilenme tespit edilebilir.

Teknik olarak standart bir SDY, ter bezlerinin en yoğun olup deri direncinin en düşük olduğu el ve ayak ayası üzerine aktif yüzeyel gümüş klorür kayıt elektrodu, el ve ön kol ile ayak dorsumuna referans elektrotlar yerleştirilir. Toprak elektrotlar kayıt bölgesine yakın yerleştirilir. Elektriksel veya sesli uyarı median veya tibial sinir üzerinde eş zamanlı kayıt ile yapılır. Cihazın filtrasyonu 0.1 Hz-30 Hz arasında, süpürme hızı 1-5 saniye, sensivite 500 µV-2 mV olarak ayarlanır. Süpürme hızı ve sensivite değerleri alt ve üst ekstremité için farklıdır. On ardışık uyarı ile yanıt elde edilemediyse “yanıt yok” kabul edilebileceğini söyleyen kaynaklar vardır (151). Elektrik uyarısı sabit akım ile 0.2 msn 10-30 mA supramaksimal olarak yavaş yavaş artırılabilir (158). Uyarıların median, posterior tibial, peroneal, sural veya supraorbital gibi farklı sinirlerde 30-60 saniyeyi aşan düzensiz aralıklarla verilmesine ve aynı şiddette olmamasına özen gösterilmelidir (151). Bir bölgeden yanıt elde edilemezse başka sinirler denenmelidir. Elektriksel

uyarana yanıt yoksa akustik veya inspiratuar nefes alma gibi uyarılar denenmelidir (157). Uyarı güçlü ancak tolere edilebilir düzeyde olmalıdır.



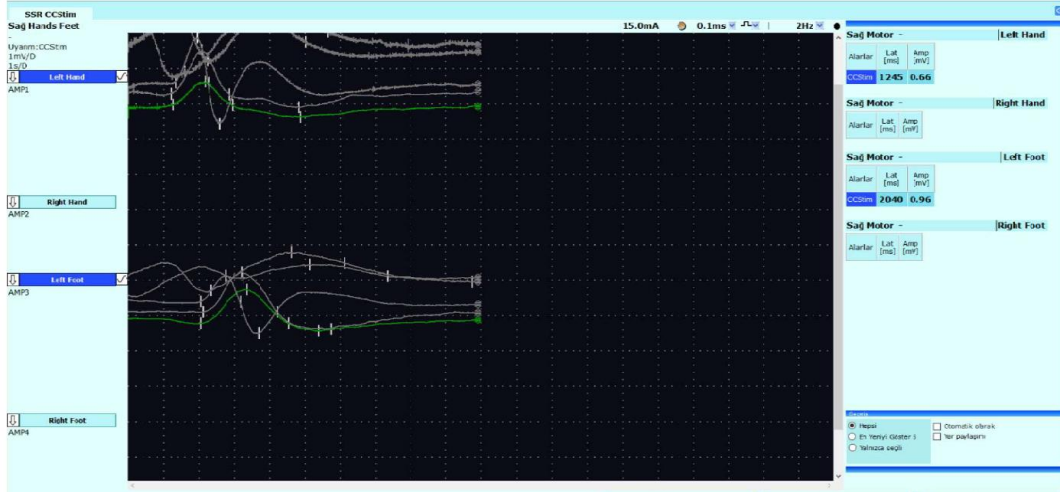
Şekil 12. 45 Yaşındaki Sağlıklı Kontrolün Sol El ve Ayaktaki SDY



Şekil 13. 67 Yaşındaki Sağlıklı Kontrolün Sağ El ve Ayaktaki SDY

Sudomotor liflerin ortalama iletim hızı yani “SDY latansı” 1-2 metre/sn’dir ve afferent liflerin iletkenliğini gösterir. Merkezi işlem süresi birkaç milisaniye iken pregangliyonik ve postgangliyonik C lifleri ile ter bezlerinin aktivasyonu iletimdeki gecikmenin %95’ini oluşturur (158). Morfolojisi monofazik, bifazik veya trifazik özellik gösteren yanıtların amplitüdü ve latansı ölçülür. Latans; uyarıdan ilk defleksiyona kadar geçen süre, amplitüd ise negatif ve pozitif pik (tepeden tepeye) arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanmaktadır. Amplitüd, ter bezlerindeki iyon hareketine bağlı olarak gelişen cilt yüzeyindeki voltaj değişimidir; sıklıkla önce düşük amplitüdlü negatif bir dalga ve bunu izleyen daha yüksek amplitüdlü pozitif dalgadan oluşmaktadır. Makroelektrotlarla yapılan kayıtlarda ilk elde edilen dalganın kaynağı adrenal medulladır, alınan

pozitif dalgaının ise kaynağı henüz bilinmemektedir (151). SDY uyarılırken hata kaynaklarının ana sebepleri; stimulasyon alt frekansının 2 Hz üzerinde olması, süpürme zamanının yeterince uzun olmaması, habituasyon, hastanın üşümesi, terlemesi veya rahat olmaması, uyarı bölgesinde periferik sinir hasarı olması, uyarının çok düşük olmasıdır (158).



Şekil 14. 36 Yaşındaki Sağlıklı Kontrolün Uyarılar ile Değişkenlik Gösteren SDY'ı

Multisinaptik refleks sonucu oluşan yanıtın latans amplitüd ve dalga formu, değişkenlik göstererek ardısıra uyarılar ile habituasyona uğrayabilir. Farklı uyarılar ile farklı latans ve amplitüd değerleri olabilen SDY'nin bu nedenle en az dört veya beş yanıtının ortalaması ile değerlendirilmesi mantıklı bir yaklaşım olabilir. Ayrıca ter bezleri ile etrafındaki epidermal dokunun ilişkisi kişiden kişiye ve günün farklı saatlerinde farklılık gösterebilmekte olduğu için farklı SDY değerleri gözlenebilir. Yanıt kullanılan semptomimetik ilaçlar, alkol, kafeinden etkilenebilir (135)(158)(157). Bu nedenle bazı araştırmacılar sadece yanıtın elde edilememesini patolojik kabul eder (159). Çeşitli çalışmalardaki SDY'nin normal değerleri tablo 15'te özetlenmiştir. Palmar yanıtla göre plantar yanıtın alınamaması daha sık iken, yanıtın amplitüdü palmar kayıta, plantar kayıta elde edilenlere göre genelde daha yüksek bulunmaktadır.

Tablo 15. Çeşitli Çalışmalarda SDY'nin Normal Değer Aralıkları (158)NORMAL VALUES AFTER ELECTRICAL STIMULATION^a

Site of stimulation	Site of recording	Frequency band (Hz)	No. of normals	Age (years)	Latency (s)	Amplitude (mV)	Limit of norm (mV)	Reference
El. stim. hand or foot	Hand	0.5–2000	30	13–62	1.39 ± 0.1	0.8 ± 0.3	Absent SSR	Shahani et al. 1984
	Foot				1.9 ± 0.1	0.6 ± 0.3		
El. stim. at wrist	Hand	2–5000	30	21–64	1.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1		Knezevic and Bajada 1985
	Foot				2.1 ± 0.2	0.1 ± 0.04		
El. stim. wrist	Hand		30	25–56	1.5 ± 0.08	3.1 ± 1.8		Elie and Guiheneuc 1990
	Foot				2.05 ± 0.1	1.4 ± 0.8		
El. stim. Median nerve, posterior tib. nerve supra-orbital	Foot	0.3–3000	60	17–72	2.16 ± 0.2			Dettmers et al. 1993 Oh 1993
	Hand		20	27–74	1.5 ± 0.2			
Wrist	Foot	2–5000	35	32–70 Mean 49	2.0 ± 0.3			Tzeng et al. 1993
	Hand				1.2 ± 0.2	0.9 ± 0.4		
Ankle	Foot				1.8 ± 0.2	0.5 ± 0.2		
	Hand				1.3 ± 0.1	0.8 ± 0.4		
Shin	Foot	0.5–20	20 in 100% responses	26–68 Median 52.5	1.9 ± 0.2	0.4 ± 0.2		Spitzer et al. 1997
	Hand				1.45 ± 0.18	0.2–5.5		
					0.8–2.1	Median 1.7		
Shin	Foot		20 in 100% responses		Median 1.3			
					2.13 ± 0.31	0.1–2.6		
					1.1–2.6	Median 1.0		
					Median 1.9			
El. stim. hand or foot	Hand				1.5 ± 0.2	Median 2		Jörg and Boucsein 1998
	Foot				2.1 ± 0.3	Median 1		

^a For further normal results see Arunodaya and Taly 1995; Schondorf 1997.

2.3.4.4.3.2. Termoregülatuar Terleme Testi (TTT)

Isıtılan bir oda içerisinde hastanın terleme cevabı, vücuduna sürülen bir işaretleyici ile kaydedilir. Oda sıcaklığı 43-46⁰ C'de tutulup hasta 30-40 dakika bekletilir. İşaretleyici, terleme ile kırmızı veya mor renk alır. Terleme paternine göre merkezi veya periferik sinir sistemi kaynaklı sempatik disfonksiyon ayrımı yapılabilir. Örneğin, eldiven-çorap tarzı distal anhidroz, periferik patolojileri gösterirken dermatomal anhidroz radiküler bir tutulum gösterir. Hemianhidroz ise tek taraflı beyin sapı tutulumu lehine değerlendirilir. Global anhidroz ise merkezi sinir sistemi patolojileri veya ilaçlarla ilişkili sendromları akla getirir (135).

2.3.4.4.3.3. Kantitatif Sodomotor Akson Refleks Testi (QSART)

Postganglionik aksonun elektriksel veya kimyasal olarak uyarılması sonrasında ter bezlerindeki yanıtın kaydedilmesi ile ölçülür. Uyarı antidromik olarak periferik sinirde bir dal noktasına ulaşır ve ortodromik olarak ekrin bezlerde distal sodomotor yanıtı oluşturur. Cilt üzerine yerleştirilmiş bir kapsül üzerinden ciltte oluşan nemlenmenin zamanı ölçülür (137). QSART yanıtları erkek deneklerde daha büyük ve her iki cinsiyette yaşlı grupta daha düşüktür. Ancak ilerleyen yaş ile sempatik sodomotor yanıtlardaki düşüklüğün ilişkisi, yaş ile kardiyak vagal disfonksiyon arasındaki ilişkiye kıyasla daha düşük bulunmuştur (153). QSART özel ekipman ve deneyim gerektirir. Duyarlı ve kantitatif bir test olmakla birlikte merkezi veya periferik otonomik patolojilerinin ayrımında kullanılamaz.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. GEREÇ

Bu çalışmada S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göztepe Prof. Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Nöroloji kliniği Nöromusküler polikliniği takipli inflamatuvar demiyelinizan polinöropati hastaları 2010 EFNS/PNS KIDP ile 2017 Uncini ve arkadaşları GBS varyantları için elektrofizyolojik kriterleri ile değerlendirilerek prospektif olarak alınmıştır. Kronik dönemde, ilk şikayetlerden en az 8 hafta sonra saf KIDP, KIDP-DM ve GBS geçirmiş olan toplam 30 hasta ve 30 kontrol grubu çalışmaya alınmış olup otonomik sinir sistemi etkilenimi; klinik anketler ve elektrofizyolojik testler ile incelenmiştir. Çalışmaya alınacak tüm bireylere testlerden önce yapılacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verilip “gönüllü onam formu” imzalatılmıştır.

Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş, kullandığı ilaçları testlerden en az 24 saat öncesinde kesmiştir. Son 8 saat içinde alkol, nikotin kafein ve tein kullanılmaması, ağır egzersiz yapılmamış olması istenmiştir. Hasta ve kontrol grupta regüle esansiyel hipertansiyon ve diyabetes mellitus hariç tutularak; kalp yetmezliği, iskemik kardiyomiyopati, kardiyak aritmi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, kontrol altında olmayan metabolik hastalığı bulunmayan, beyin ve spinal vasküler, inflamatuvar veya yer kaplayıcı lezyonu olmayan, otonom sinir sistemi etkileyebilecek ilaç kullanımı olmayan bireyler çalışmaya alınmıştır.

Hastaların ilk şikayetlerinden en az 8 hafta sonra ayrıntılı anamnez ile şikayetlerin başlangıç zamanı, ataklar, kullandığı ilaçlar, nörolojik muayenesi ile daha önce tetkik edilmiş olan kan, idrar ve BOS tahlilleri muayene formuna not edilmiştir. Fonksiyonel etkilenimin değerlendirildiği MRC Total Skoru Tablo 4(80) ve MRS (Tablo 3(69)) doldurulmuştur. Daha önce çalışılmış olan polinöropati protokolü EMNG çalışmasında 2010 EFSN/PNS ve 2021’de güncellenen ikinci revizyon ile de KIDP kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya alınmıştır. GBS hastalarında polinöropati

protokolünde kontrol EMNG çalışılarak elektrofizyolojik bulguların normalleştiği gösterilmiştir.

Otonomik sinir sistemi etkilenimi; COMPASS-31 bataryası sorgulanarak klinik olarak araştırılacak ve muayeneden sonra hastaların en az 10 dakika yatırılarak istirahatinde kalp hızında koldan ölçülen arteriyel tansiyon ve ayakta bekletildikten sonra 3. ve 5. dakikada ortostatik arteriyel tansiyon ölçülecektir. Elektrofizyolojik olarak SDY ve istirahat, derin nefes alıp verme, ayakta ve valsalva manevrasında RR interval varyasyon analizi ile KHD çalışılmıştır.

Çalışmanın primer amacı kontrol grubu ile KIDP ve GBS varyantlarının klinik, laboratuvar destekli ve/veya elektrofizyolojik yöntemlerle otonomik sinir sistemi etkilenimini ve alt tiplerini (sempatik/parasempatik) karşılaştırmaktır. Disotonomi bulguları ile nörolojik fonksiyonel engelliliğin ilişkisinin karşılaştırılması sekonder olarak amaçlanmıştır.

3.2.1. Kabul Edilme ve Dışlama Kriterleri

- 18-88 yaş aralığında olan KIDP ve GBS ve varyantlarını geçirmiş, hastalığın ilk semptomu üzerinden en az 8 hafta (iki ay) geçmiş, regüle esansiyel hipertansiyon ve diyabetes mellitus dışında ek hastalığı olmayan nöromusküler polikliniğinden takipli hastalar,
- GBS ve varyantları için Uncini ve arkadaşlarının tanımladığı 2017 GBS kriterlerini, KIDP hastaları için (EFNS/PNS) 2010 elektrofizyolojik ve destekleyici kriterleriyle 2021 ikinci revizyon kriterlerini karşılayan hastalar,
- 10 adet saf KIDP, 10 adet KIDP-DM, 10 adet daha önce GBS geçirmiş olan toplamda 30 adet kontrol hastasının ve 60 adet gönüllünün onam formunu okuyarak çalışmaya katılmayı kabul etmesi, kooperasyonu engelleyecek nöropsikiyatrik hastalıkları olmaması,
- Hasta ve kontrol grubunda kardiyak aritmi, kalp pili cihazı olmaması, diğer kronik organ yetmezliği veya metabolik hastalığının bulunmaması
- Otonomik disfonksiyona yol açabilecek nörolojik primer veya sekonder sebeplerin olmaması

- Son 24 saat içinde otonomik sinir sistemini etkileyebilecek herhangi bir ilaç, son 8 saat içinde alkol, nikotin kafein ve tein kullanılmaması, ağır egzersiz yapılmamış olması,
- Kadın gönüllülerin gebelik ve laktasyon döneminde olmaması olarak kabul edilmiştir.

3.2. YÖNTEM

Yapılan çalışmayla ilgili olarak çalışmaya başlamadan önce İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığından onay alınmıştır. Çalışma Eylül 2021-Şubat 2022 tarihleri arasında Nöroloji kliniğinde yürütülmüştür. EMG ve otomatik testler için Natus Keypoint EMNG cihazı kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların iki yanlı üst ve alt ekstremitelerinden elde edilen SDY'leri ile istirahat halinde, derin solunum, valsalva manevrası ile ve ayakta elde edilen KHD değerleri incelenmiştir. Testler sırasında oda sıcaklığının 22-23⁰ C olmasına, cilt sıcaklığının 34⁰ C'nin altına düşmemesine, kaydı etkileyebilecek herhangi bir dış uyaran ve stresör faktör olmamasına, testlerin günün hep aynı saatlerinde (10.00-14.00 saatleri arasında) yapılmasına özen gösterilmiş, teste alınan bireylere testten önceki 8 saat içinde sigara, çay, kahve gibi maddeleri tüketmemesi, ağır egzersiz yapmaması ve otonomik sinir sistemi üzerinde etkisi olabilecek kullandıkları ilaçları 24 saat öncesinden kesmesi konusunda bilgi verilmiştir. Test sırasında hastaların uyanık ve gözlerinin açık olması, verilen komutlara anında uyarak derin solunum, ıkınma ve ayağa kalkma manevralarını yerine getirmeleri, öksürmemeleri, konuşmamaları ve komutlar haricinde hareket etmemeleri sağlanmıştır.

Sinir ileti çalışmalarında polinöropati protokolü için her iki median, ulnar, tibial, peroneal motor sinir, farklı sinirlerde F yanıtları ve her iki ulnar, median, sural, superficial peroneal duyuşal sinirde ileti yanıtları çalışılmıştır. Otonom Sinir Sistemi fonksiyonları değerlendirilmeden önce denek en az 10 dakika sakin bir ortamda yatar pozisyonda istirahat ettirildikten sonra RR interval varyasyon analizi için aktif disk elektrodu deneğin sol meme orta hatta 5. interkostal aralığına, referans kayıt elektrodu ise 4-5 cm uzağa 4. interkostal aralıkta sternum komşuluğuna yerleştirilmiştir ve kayıt

başlatılmıştır. Referans elektrodu el veya ayağın dorsumuna yerleştirilmiştir. Cihazın filtre ayarı 5-100 Hz, hassasiyet 1 mV/Divizyon(D), süpürme aralığı 500 ms/D olarak ayarlanmıştır.

Elde edilen EKG kaydında QRS kompleksindeki ilk R tepesi, tetikleyici potansiyel olarak alınmış ve takip eden QRS kompleksindeki R tepe noktasına kadar olan mesafedeki değişkenliğin ise KHD'yi temsil ettiği kabul edilmiştir. İstirahatte ve 6 defa nefes alıp (5 saniye) verme (5 saniye) ile KHD, değerlendirmiştir. Valsalva manevrası sırasında hasta oturtulur ve hastanın nefesini tutması ve takiben ıkınması komutu verilerek EKG kaydı sırasında en uzun ve en kısa süreli RR mesafesinin oranı “valsalva manevrası ile KHD” olarak hesaplanmıştır. Daha sonra elektrotlar hastanın üzerindeyken hasta tekrar sedyeye yatırılarak dinlendirilmiştir. Hastaya komut verilerek ayağa kalkması ile 30. Vuru ile 15. Vurudaki RR mesafesi oranlanarak “ayakta KHD” hesaplanmıştır. Hesaplamalar Natus Keypoint EMNG cihazındaki mikroişlemci ile otomatik olarak yapılmıştır.

SDY'de hasta yatar pozisyonda iken cilt alkol ile temizlendikten sonra el ayası ve ayak tabanına aktif disk elektrotları, el ve ayak sırtına ise referans disk elektrotları yerleştirilerek önce sağ palmar ve plantar yanıt birlikte, daha sonra sol palmar ve plantar yanıt birlikte olacak şekilde eş zamanlı kayıt yapılmıştır. Kayıtlama öncesinde filtre ayarı 0,5 Hz-2 kHz, hassasiyet 0,5 mV/D, süpürme hızı ise 1 sn/D olarak ayarlanmıştır. El bileği düzeyinde median sinir üzerinden uyarı verilmiş, eğer yanıt alınamazsa habituasyondan kaçınılarak tibialis posterior gibi farklı sinirler düşükten başlayarak 10 ile 50 mA'e kadar artırılan stimuluslarla uyarılmıştır. SDY latansı, stimulusun başlangıcı ile negatif defleksiyonun başlangıç noktası; amplitüd ise negatif defleksiyon ile pozitif defleksiyonun tepe noktaları arası olarak hesaplanmıştır. Habitüasyonu önlemek amacı ile uyarılar arasında 45-60 saniye kadar beklenilerek irregüler aralıklarla uyarılmıştır. SDY'de sıklıkla bifazik veya trifazik potansiyeller elde edilerek amplitüd değerlerinde daha belirgin olmak üzere oldukça değişken yanıtlar elde edilebilir. Çalışmamızda habituasyondan kaçınılarak elde edilen 3-5 yanıtın amplitüd ve latanslarının ortalaması alınmış, kontrol grubundaki kişilerin ortalama değerleri ile istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmıştır. En az 5 uyarıda yanıt elde edilememişse “yanıt yok” kabul edilmiştir. Kontrol grubundaki gönüllüler yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna benzer özellikte 30 gönüllüden

oluşmaktadır. Hastalar tek tek değerlendirildiğinde, kontrol grubundaki bireylerin istatistiksel ortalama ve SD değerlerine göre SDY latansının uzaması veya SDY'nin alınamaması sudomotor yanıt olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunun ortalama ve SD değerlerinden düşük KHD değerleri ise kardiyak disotonomi olarak kabul edilmiştir.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel değerlendirmede SPSS versiyon 25.0 kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Veriler değerlendirilirken, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılması mean ve SD değerleri kullanılarak Student t testiyle; normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise medyan ve çeyrekler arası aralıklar kullanılarak Mann Whitney U testiyle karşılaştırılmıştır.

Normal dağılım göstermeyen gruplarda üç veya daha fazla sayıda grubun ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığı, Kruskal Wallis testiyle karşılaştırılmıştır. Değişkenler oransal ya da aralıklı ölçek ile elde edilmiş ancak normal dağılıma uygunluk göstermiyorsa Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. İstatistiksel olarak %95 güven aralığında $p \leq 0,05$ olan sonuçlar anlamlı, $p \leq 0,01$ bulunan sonuçlar ise güçlü derecede anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

4.1. EPİDEMİYOLOJİK KLİNİK ve NÖROLOJİK MUAYENE BULGULARI

Çalışmamıza kabul edilme kriterlerini karşılayan 11 kadın (%36,7), 19 erkek (%63,3) 30 hasta ve 16 kadın (%53,3), 14 erkek (%46,7) 30 kontrol dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımı benzerdir ($p=0.194$). “Saf KIDP”, “KIDP-DM”, “GBS geçirmiş” hastalarda cinsiyet dağılımı istatistiksel açıdan benzerdir ($p=0.342$). Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılması tablo 16’da özetlenmiştir.

Tablo 16. Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Açısından Mukayesesi

		KONTROL		HASTA		TOTAL		P
		N	%	N	%	N	%	
CİNSİYET	Kadın	16	53,3	11	36,7	27	45,0	0.194
	Erkek	14	46,7	19	63,3	33	55,0	
	Total	30	100,0	30	100,0	60	100,0	
Saf KIDP	Kadın			2	20	10	33,3	0.342
	Erkek			8	80			
KIDP-DM	Kadın			5	50	10	33,3	
	Erkek			5	50			
GBS geçirmiş	Kadın			4	40	10	33,3	
	Erkek			6	60			

Hasta grubunun yaş ortalaması “51,70±13,98” iken kontrol grubunun yaş ortalaması “51,47±13,55” olup benzer ($p=0.948$) bulunmuştur. Ancak hastalık alt grupları ile kontrol grubunun yaş özellikleri karşılaştırıldığında “kontrol” ve “GBS geçirmiş” gruplar benzer iken “saf KIDP” grubunun daha genç, “KIDP-DM” grubunun ise daha ileri yaş ortalamasına sahip olduğu gözlenmiştir ($p=0.017$). Tablo 17’de hastalık alt gruplarına göre yaş ortalamaları ve hastalara test yapıldığındaki hastalık sürelerinin (ay) ortalamasının karşılaştırıldığı veriler özetlenmiştir.

Tablo 17. Hastalık Gruplarına Göre Yaş ve Test Yapıldığındaki Hastalık Sürelerinin (Ay) Mukayesesi

				Percentiles			
	HASTALIK	N	Mean±SD	25th	Median	75th	P
YAŞ	Saf KIDP	10	40,50±11,757 ^a	33,75	40,50	50,25	0.017
	KIDP-DM	10	62,50±11,227 ^b	51,50	62,50	69,50	
	GBS Geçirmiş	10	52,50±12,782 ^{a,b}	41,75	52,50	61,00	
	Kontrol	30	50,00±13,556 ^{a,b}	41,00	50,00	63,00	
Test Yapıldığındaki Hastalık Süresi Ay	Saf KIDP	10	79,50±70,277	26,50	79,50	157,50	0.171
	KIDP-DM	10	42,00±60,146	27,00	42,00	87,00	
	GBS geçirmiş	10	29,00±20,757	17,50	29,00	58,50	

Hasta gruplarında sıklıkla “Saf KIDP” hastaları relapsing remitting, “KIDP-DM” hastaları progresyon, GBS hastaları remisyon klinik özelliği göstermektedir (**p=0.001**). Test sırasındaki hastalık aktivitesi açısından hastalar karşılaştırıldığında “saf KIDP” ve “KIDP-DM” benzer dağılım göstermekte olup “GBS geçirmiş” olan gruptaki hastaların tamamı remisyon döneminde çalışmaya alınmıştır (**p=0.009**). İlk atak özellikleri değerlendirildiğinde “KIDP-DM” grubunda duyuşal, “GBS geçirmiş” grupta motor şikayetlerin daha sık görüldüğü (**p=0.013**), “saf KIDP” grubunda ise motor-duyuşal şikayetlerin olduğu izlenmiştir. İkinci atak bulgularında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. “GBS geçirmiş” grupta 2 hasta, takiplerinde rekürren atak geçirmiştir. Tablo 18’de hastalık alt gruplarına ait klinik özellikler özetlenmiştir.

Tablo 18. Hastalık Gruplarına Ait Klinik Özellikler

			Saf KIDP n=10	KIDP-DM n=10	GBS Geçirmiş n=10	Total	P
TEST SİRASINDA HASTALIK AKTİVİTESİ	REMİSYON	N	5 ^a	3 ^a	10 ^b	18	0.009
		%	50,0	30,0	100,0	60,0	
	ATAK	N	3 ^a	3 ^a	0 ^a	6	
		%	30,0	30,0	0,0	20,0	
	PROGRESYON	N	2 ^{a,b}	4 ^b	0 ^a	6	
		%	20,0	40,0	0,0	20,0	
İLK ATAK	MOTOR BAŞLANGIÇ	N	2 ^a	2 ^a	7 ^b	11	0.013
		%	20,0	20,0	70,0	36,7	
	DUYUSAL BAŞLANGIÇ	N	1 ^{a, b}	5 ^b	0 ^a	6	
		%	10,0	50,0	0,0	20,0	
	MOTOR-DUYUSAL	N	7 ^a	3 ^a	3 ^a	13	
		%	70,0	30,0	30,0	43,3	
İKİNCİ ATAK	YOK	N	3	4	8	15	0.200
		%	30,0	40,0	80,0	50,0	
	MOTOR	N	4	1	1	6	
		%	40,0	10,0	10,0	20,0	
	DUYUSAL	N	1	1	0	2	
		%	10,0	10,0	0,0	6,7	
HASTALIK KLİNİK TİPİ	MOTOR-DUYUSAL	N	2	4	1	7	0.001
		%	20,0	40,0	10,0	23,3	
	İLK ATAK	N	0 ^a	1 ^a	0 ^a	1	
		%	0,0	10,0	0,0	3,3	
	RELAPSİNG REMİTTİNG	N	6 ^a	1 ^b	2 ^{a, b}	9	
		%	60,0	10,0	20,0	30,0	
HASTALIK KLİNİK TİPİ	PROGRESYON	N	2 ^a	7 ^b	0 ^a	9	0.001
		%	20,0	70,0	0,0	30,0	
	REMİSYON	N	2 ^a	1 ^a	8 ^b	11	
		%	20,0	10,0	80,0	36,7	
	REMİSYON	N	2 ^a	1 ^a	8 ^b	11	
		%	20,0	10,0	80,0	36,7	

“Saf KIDP” ile “KIDP-DM” hastaların geçmişte kullandığı ilaçların dağılımları benzer olduğu görülmüştür. Saf KIDP hastaları (20) en sık IVIG %40 sonra steroid %25 ve AZA %5 olmak üzere hastaların %55’i immün tedavi almaktadır. %30 hasta semptomatik tedavi almakta olup %15 hasta tedavisiz takip edilmektedir. “KIDP-DM” grubunda sadece semptomatik tedavi alanlar ise diğer hasta grupları ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde yüksektir. GBS hastalarında %70 hasta daha önce sadece IVIG almış olup %30 hasta IVIG ve PD tedavisi almıştır (**p=0,039**). Hastaların şu anda kullandığı ilaçlar karşılaştırıldığında “saf KIDP” ve “KIDP-DM” hastalarındaki tedavilerin dağılımı benzerdir. Tüm KIDP hastalarının %50’si semptomatik tedavi ile veya tedavisiz takip edilmektedir. “GBS geçirmiş” grupta %70 hasta tedavisiz takip edilirken %30 hasta semptomatik tedavi almaktadır (**p=0,008**). Tablo 19’da özetlenmiştir.

Tablo 19. Hastaların Kullandığı İlaçların Mukayesesi

			Saf KIDP n=10	KIDP- DM n=10	GBS Geçirmiş n=10	Total	P
DAHA ÖNCE KULLANDIĞI İLAÇLAR	Semptomatik tedavi	N	2 ^{a, b}	4 ^b	0 ^a	6	0.039
		%	20,0	40,0	0,0	20,0	
	Steroid	N	2 ^a	1 ^a	0 ^a	3	
		%	20,0	10,0	0,0	10,0	
	IVIG	N	3 ^{a, b}	2 ^b	7 ^a	12	
		%	30,0	20,0	70,0	40,0	
	IVIG ve steroid	N	0 ^a	1 ^a	0 ^a	1	
		%	0,0	10,0	0,0	3,3	
	IVIG ve PD	N	1 ^a	0 ^a	3 ^a	4	
		%	10,0	0,0	30,0	13,3	
	Yok	N	1 ^a	2 ^a	0 ^a	3	
		%	10,0	20,0	0,0	10,0	
	Steroid IVIG ve AZA	N	1 ^a	0 ^a	0 ^a	1	
		%	10,0	0	0	3,3	
ŞU ANDA KULLANDIĞI İLAÇLAR	Semptomatik tedavi	N	4 ^a	5 ^a	3 ^a	12	0,008
		%	40,0	50,0	30,0	40,0	
	Steroid	N	1 ^a	1 ^a	0 ^a	2	
		%	10,0	10,0	0,0	6,7	
	IVIG	N	2 ^{a, b}	4 ^b	0 ^a	6	
		%	20,0	40,0	0,0	20,0	
	Steroid ve semptomatik tedavi	N	1 ^a	0 ^a	0 ^a	1	
		%	10,0	0,0	0,0	3,3	
	IVIG ve AZA	N	1 ^a	0 ^a	0 ^a	1	
		%	10,0	0,0	0,0	3,3	
	Yok	N	1 ^a	0 ^a	7 ^b	8	
		%	10,0	0,0	70,0	26,7	

Hastalarda fonksiyonel motor kas gücünün test edildiği MRC skoru ortalama değerleri “saf KIDP” grubunda “58,00±5,35”, “KIDP-DM” grupta “57,50±5,12” olup benzerdir. “GBS geçirmiş” grubunda ise bu skor “60,00±0,31” olup KIDP hastalarından anlamlı derecede yüksektir (**p=0,003**). MRS skoru/Hughes’in fonksiyonel engellilik skoru hastalık grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemekte olup (p=0,207) hastaların %76.7’si MRS/HGS 1; günlük işleri, koşmayı etkilemeyen nöropatiye ait minör semptom ve bulgular, %13.3’ü MRS/HGS 2; yardım olmadan kendi ihtiyaçlarını karşılayabilen, 5 metre desteksiz yürüyebilen ancak koşamaz olarak sınıflandırılmıştır. Hastalar duyuşal dizabilite bulgularının yaygınlığına göre sınıflandırıldığında hastalık grupları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,123). Hastaların %43.3’ünde uzun eldiven çorap gibi “dirsek ve dize kadar”, %13.2 hastada el ve ayak bileklerine kadar %23.3’sinde el ve ayak parmaklarında duyuşal şikayetler mevcuttur.

Tablo 20. Hastalık Gruplarında Nörolojik Muayene Bulguları 1

	HASTALIK	N	Mean $\pm$ SD	Percentiles			P*
				25th	Media n	75th	
MRC SKOR	Saf KIDP	10	58,00 $\pm$ 5,355 ^a	49,75	58,00	60,00	0.003
	KIDP-DM	10	57,50 $\pm$ 5,121 ^a	55,75	57,50	58,25	
	GBS Geçirmiş	10	60,00 $\pm$ 0,316 ^b	60,00	60,00	60,00	
VİBRASYON ÜST ORTALAMA	Saf KIDP	10	13,40 $\pm$ 3,950	11,50	13,00	16,50	0.074
	KIDP-DM	10	13,00 $\pm$ 3,682	10,50	13,50	15,00	
	GBS Geçirmiş	10	16,40 $\pm$ 4,195	13,75	18,00	19,25	
VİBRASYON ALT ORTALAMA	Saf KIDP	10	4,90 $\pm$ 4,954 ^a	0	5,00	8,50	0.014
	KIDP-DM	10	3,60 $\pm$ 4,326 ^a	0	2,00	7,00	
	GBS Geçirmiş	10	9,80 $\pm$ 3,994 ^b	8,50	10,50	12,25	

Vibrasyon duyusu ortalaması, bilateral üst ve alt ekstremitelerde en distal parmak ucundan ölçülüp ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Üst ekstremitelerde vibrasyon duyusu ortalaması hastalık alt tiplerine göre farklılık göstermemiş ($p=0,074$) olup “saf KIDP” ile “KIDP-DM” hastalarında benzer ve hafif kısalmış, “GBS geçirmiş” hastalarda daha uzun/normale bulunmuştur. “GBS geçirmiş” hastaların %70’inde normal (20-16 saniye) tüm KIDP hastaların %45’inde hafif uzamış (16-12 saniye), 5 %25’inde normal bulunmuştur. Vibrasyon duyusu ortalaması alt ekstremitelerde için hastalık alt gruplarında anlamlı farklılık göstermektedir (**$p=0,007$**). Tüm KIDP hastalarının %50’sinde çok ağır uzamış (4-0 saniye) olup GBS geçirmiş hastaların %60’ında orta seviyede (12-8 saniye) uzamıştır. Tendon reflekslerinin etkilenimi hastalık grupları arasında benzer dağılım göstermektedir ($p=0.736$). Hastaların %43,3’ünde aşıl refleksi alınamamış olup diğer refleksler azalmış bulunmuştur. Hastaların %36,7’sinde aşıl refleksi azalmış olup diğer refleksler alınabilmiştir. Nörolojik muayene bulguları ile hastalık gruplarının karşılaştırıldığı bulgular tablo 20, 21, 22 ve 23’te özetlenmiştir.

Tablo 21. Hastalık Gruplarında Nörolojik Muayene Bulguları 2

			Saf KIDP	KIDP-DM	GBS Geçirmiş	Total	P
MRS SKOR (Hughes'in Fonksiyonel Engellilik Skoru)	0	N	0	0	1	1	0.207
		%	0,0	0,0	10,0	3,3	
	1	N	6	8	9	23	
		%	60,0	80,0	90,0	76,7	
	2	N	3	1	0	4	
		%	30,0	10,0	0,0	13,3	
	3	N	1	0	0	1	
		%	10,0	0,0	0,0	3,3	
	4	N	0	1	0	1	
		%	0,0	10,0	0,0	3,3	
DUYUSAL DİZABİLİTE	NORMAL	N	0	0	2	2	0.123
		%	0,0	0,0	20,0	6,7	
	SEMPATOM YOK BULGU VAR	N	0	1	2	3	
		%	0,0	10,0	20,0	10,0	
	EL VEYA AYAK PARMAĞINDA	N	4	2	1	7	
		%	40,0	20,0	10,0	23,3	
	EL VE AYAK BİLEKLERİNE KADAR	N	2	0	2	4	
		%	20,0	0,0	20,0	13,2	
	DİRSEK VE DİZE KADAR	N	4	6	3	13	
		%	40,0	60,0	30,0	43,3	
	SEMPATOMLAR DİRSEK-DİZ ÜZERİNDE	N	0	1	0	1	
		%	0,0	10,0	0,0	3,3	

Tablo 22. Hastalık Gruplarında Nörolojik Muayene Bulguları 3

			Saf KIDP	KIDP-DM	GBS Geçirmiş	Total	P
VİBRASYON DUYUSU ÜST (SANİYE)	20-16 “NORMAL”	N	3	2	7	30	0.330
		%	30,0%	20,0%	70,0%	100,0	
	16-12 “HAFİF UZAMIŞ”	N	4	5	1	10	
		%	40,0%	50,0%	10,0%	33,3	
	12-8 “ORTA UZAMIŞ”	N	2	2	1	5	
		%	20,0%	20,0%	10,0%	16,7	
	8-4 “AĞIR UZAMIŞ”	N	1	1	1	3	
		%	10,0%	10,0%	10,0%	10,0	
VİBRASYON DUYUSU ALT (SANİYE)	20-16 “NORMAL”	N	1 ^a	0 ^a	1 ^a	2	0.007
		%	10,0%	0,0%	10,0%	6,7	
	16-12 “HAFİF UZAMIŞ”	N	2 ^a	0 ^a	2 ^a	4	
		%	20,0%	0,0%	20,0%	13,3	
	12-8 “ORTA UZAMIŞ”	N	0 ^a	2 ^{a,b}	6 ^b	8	
		%	0,0%	20,0%	60,0%	26,7	
	8-4 “AĞIR UZAMIŞ”	N	3 ^a	2 ^a	1 ^a	6	
		%	30,0%	20,0%	10,0%	20,0	
TENDON REFLEKSİ	4-0 “ÇOK AĞIR UZAMIŞ”	N	4 ^a	6 ^a	0 ^b	10	0.736
		%	40,0%	60,0%	0,0%	33,3	
	NORMAL	N	1	0	2	3	
		%	10,0%	0,0%	20,0%	10,0	
	AŞİL AZALMIŞ	N	4	3	4	11	
		%	40,0%	30,0%	40,0%	36,7	
	AŞİL KAYIP	N	0	0	1	1	
		%	0,0%	0,0%	10,0%	3,3	
	AŞİL KAYIP DİĞERLERİ AZALMIŞ	N	4	6	3	13	
		%	40,0%	60,0%	30,0%	43,3	
	REFLEKSLER KAYIP	N	1	1	0	2	
		%	10,0%	10,0%	0,0%	6,7	

Hastalık grupları ile üst ekstremitedeki tremor bulguları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,873$). Hastaların %43,3’ünde üst ekstremitede aksiyon sırasında postural veya kinetik tremor izlenmiştir. Ağrı duyusu hastalık gruplarında benzerlik göstermekte olup hastaların %73,3’sinde ağrı şikayeti bulunmamaktadır. Ortostatik hipotansiyon sıklığı ise hastalık grupları arasında farklılık göstermemektedir ($p=0,847$). Hastaların %17,2’sinde ortostatik hipotansiyon mevcuttur, bu hastaların 2’si “saf KIDP”, 2’si “KIDP-DM”, 1’i “GBS geçirmiş” hastadır. 1 hasta ayağa kalkamadığı için ölçüm yapılamamıştır. (Tablo 23)

Tablo 23. Hastalık Gruplarında Nörolojik Muayene Bulguları ve HBA1c düzeyi

			Saf KIDP	KIDP-DM	GBS Geçirmiş	Total	P
TREMOR	YOK	N	6	6	5	17	0.873
		%	60,0%	60,0%	50,0%	56,7%	
	VAR	N	4	4	5	13	
		%	40,0%	40,0%	50,0%	43,3%	
AĞRI DUYUSU	NORMAL	N	6	7	9	22	0.230
		%	60,0%	70,0%	90,0%	73,3%	
	EL VE AYAK BİLEĞİNE KADAR	N	1	0	1	2	
		%	10,0%	0,0%	10,0%	6,7%	
	DİRSEK-DİZ	N	3	3	0	6	
		%	30,0%	30,0%	0,0%	20,0	
ORTOSTATİK HİPOTANSİYON	YOK	N	8	7	9	24	0.847
		%	80,0%	70,0%	90,0%	80,0%	
	VAR	N	2	2	1	5	
		%	20,0%	20,0%	10,0%	16,7%	
	YAPILAMADI	N	0	1	0	1	
		%	0,0%	10,0%	0,0%	3,3%	
HBA1c DÜZEYİ	Diyabeti yok, HBA1c<6,5	N	10 ^a	0 ^b	6 ^c	16	0.001
		%	100,0	0,0	60,0	53,3	
	Diyabeti var, HBA1c<6.5	N	0 ^a	5 ^b	1 ^{a, b}	6	
		%	0,0	50,0	10,0	20,0	
	Diyabeti var, HBA1c: 6,5-7,4	N	0 ^a	0 ^a	3 ^a	3	
		%	0,0	0,0	30,0	10,0	
	Diyabeti var, HBA1c: 7,5-8,4	N	0 ^a	1 ^a	0 ^a	1	
		%	0,0	10,0	0,0	3,3	
	Diyabeti var, HBA1c: 8,5-9,4	N	0 ^a	1 ^a	0 ^a	1	
		%	0,0	10,0	0,0	3,3	
	Diyabeti var, HBA1c: 9,5-10,5	N	0 ^a	3 ^a	0 ^a	3	
		%	0,0	30,0	0,0	10,0	

Hastalar 3 aylık kan şekeri düzeyini yansıtan serum HBA1c düzeyleri yani kan şekeri regülasyonlarına göre sınıflandırıldıklarında anlamlı düzeyde farklılık görülmemiştir (**p=0,001**). Hastaların önemli bir kısmında, %73.3 HBA1c<6,5 olup 3 aylık kan şekeri regüledir. “Saf KIDP” grubunda %100 hastada HBA1c<6,5 olarak bulunmuştur. “KIDP-DM” hasta grubunda %50 hasta DM nedeniyle ilaç kullanmakta ve HBA1c<6.5 olup üç aylık kan şekeri iyi regüle seyretilmektedir. “KIDP-DM” hastalarının %50’si HBA1c:7.5-10,5 arasında seyretilmekte olup kan şekeri regüle değildir. “GBS geçirmiş” olan hastaların 6 hastada DM yoktu, 1’nin DM’si olup hastada HBA1c:6.6 bulunmuş ve 3’ünde asemptomatik HBA1c (6.5-7.1) yüksekliği mevcuttu (Tablo 23).

KIDP hastalarında (n:20) rutin tarama amaçlı daha önce istenmiş olan serum ve idrar laboratuvar verileri karşılaştırılmıştır. Hastaların %65’inde protein elektroforezinde “M bandı yok” iken %35 hastada protein elektroforezi çalışılmamıştır. %5 KIDP hastasında 2016’da IgG lambda monoklonal band

pozitifliği izlenmiş olup MGUS ilişkili KIDP olarak değerlendirilmiştir. Hasta tedavi edildikten sonra 2021’de çalışmaya alındığında protein elektroforezinde M bandı yoktur. Serum immünfiksasyon elektroforezinde %90 hastada “M bandı yok” iken %10 hastada bu test çalışılmamıştır. İdrar immünfiksasyon elektroforezinde %85 hastada “M bandı yok” iken %15 hastada bu test çalışılmamıştır. ENA %100 hastada negatif saptanmış iken 2 %10 hastada ANA zayıf pozitif olarak görülmüştür. Kappa ve lambda hafif zincir düzeyi %95 hastada çalışılmış olup yükseklik saptanmamıştır, %5 hastada bu test çalışılmamıştır. Biyopsi %10 hastada yapılmış olup “hafif demiyelinizasyon ve akson kaybını” desteklemiştir. Kan ve BOS’tan gangliyozid paneli %53,6 hastada istenerek %43,3 hastada negatif sonuç alınmış, %6,6 hastada test sonuçlanmamıştır. %3,3 “GBS geçirmiş” ve MFS varyantı olan hastada akut dönemde anti-GM1 ve anti-GM2 IgG antikor, sınırdan pozitif saptanmıştır. Hastalık alt gruplarında test sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

2010 EFNS/PNS KIDP elektrofizyolojik kriterleri ve 2021’deki ikinci revizyonuna göre değerlendirilen KIDP hastalarının (n:20) %95’i kuvvetli demiyelinizasyonu destekli, %5’i zayıf demiyelinizasyon destekli kriterleri karşılar. GBS hastalarının (n:10) %90’ı elektrofizyolojik tanı kriterlerini karşılamaktayken %10 hasta erken dönemde EMNG yapıldığı için elektrofizyolojik kriterleri karşılamamış, klinik bilgiler desteğiyle tanı konulmuştur.

Hastalık alt tipleri arasında BOS protein düzeyi ile istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0.280$). “GBS geçirmiş” olan grubun akut dönemindeki BOS protein düzeyi ortalaması ($82,30 \pm 45,45$) yüksek bulunmuştur. “KIDP-DM” hastalarının yaş ve BOS protein düzeyi ortalaması “saf KIDP” hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 24).

4.2. OTONOMİK KLİNİK ÖLÇEKLER VE ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLER

COMPASS-31 anketinde “OT”, “VM”, “SM”, “GIS”, “M”, “PM” alana ait disotonomik semptom ve şikayetler sadece hasta bireylerde değerlendirilmiştir. (Tablo 14(146)) Anket alt bölümlerinden alınan puanlar hastalık alt grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. “COMPASS-

31 total skor” “saf KIDP” ve “GBS geçirmiş” hasta grubunda benzer olup “KIDP-DM” hasta grubunda ise anlamlı düzeyde yüksektir (**p=0,052**). “GIS” bölümünden alınan puanlar “KIDP-DM” hastalarında daha yüksek bulunmuştur ($p=0,088$). “COMPASS yüzdelik puan” hesaplandığında ise anlamlı farklılık bulunmamış olup “saf KIDP” ile “KIDP-DM” hasta grubunun puanları birbirine yakın, “GBS geçirmiş” grubun ise daha düşük bulunmuştur ($p=0,119$) (Tablo 24).

Tablo 24. Hastalık Gruplarında COMPASS-31 Puanları ve BOS Protein Düzeylerinin Mukayesesi

	HASTALIK	N	Mean	SD	Percentiles			P
					25th	Median	75th	
BOS PROTEİN	Saf KIDP	7	50,00	38,62	28,0	50,00	71,10	0.280
	KIDP-DM	8	55,95	42,07	36,5	55,95	99,75	
	GBS Geçirmiş	9	82,30	45,46	48,8	82,3	105,5	
OT	Saf KIDP	10	3,50	2,406	0	3,50	5,00	0.557
	KIDP-DM	10	4,00	2,068	2,00	4,00	4,50	
	GBS Geçirmiş	10	0	2,749	0	0	5,00	
VM	Saf KIDP	10	0	1,476	0	00	1,50	0.167
	KIDP-DM	10	1,50	2,541	0	1,50	5,00	
	GBS Geçirmiş	10	0	1,080	0	0	0,50	
SM	Saf KIDP	10	1,50	1,430	0,00	1,50	3,00	0.255
	KIDP-DM	10	3,00	1,776	0,75	3,00	4,00	
	GBS Geçirmiş	10	1,50	1,509	0,00	1,50	3,00	
GIS	Saf KIDP	10	0,50	4,926	0,00	0,50	9,00	0.088
	KIDP-DM	10	6,00	4,790	2,75	6,00	10,25	
	GBS Geçirmiş	10	0,50	3,293	0,00	0,50	4,25	
M	Saf KIDP	10	0	1,886	0,00	0	1,25	0.310
	KIDP-DM	10	1,00	3,393	0,00	1,00	5,75	
	GBS Geçirmiş	10	0,50	1,687	0,00	0,50	2,25	
PM	Saf KIDP	10	3,00	2,767	0,00	3,00	5,25	0.617
	KIDP-DM	10	4,00	4,142	0,00	4,00	8,50	
	GBS Geçirmiş	10	5,00	2,627	0,00	5,00	6,00	
COMPASS31 TOTAL SKOR	Saf KIDP	10	10,50	10,00	2,75	10,5	22,00	0.052
	KIDP-DM	10	21,00	10,53	15,0	21,0	31,50	
	GBS Geçirmiş	10	9,50	7,810	5,00	9,50	17,75	
COMPASS31 YÜZDELİK PUAN	Saf KIDP	10	26,05	15,68	3,84	26,05	29,83	0.119
	KIDP-DM	10	32,07	16,79	18,8	32,07	44,29	
	GBS Geçirmiş	10	13,24	14,79	1,91	13,24	28,13	

Daha önce yapılmış olan polinöropati protokolü elektrofizyolojik çalışmalar ile klinik KIDP ve GBS varyantları sınıflandırıldığında, “saf KIDP” grubunda 9 tipik, 1 DADS varyant, “KIDP-DM” grubunda 7 tipik, 2 MADSAM, 1 motor varyant bulunmaktadır. “GBS geçirmiş” grupta 3 AİDP, 3 AMAN, 3 AMSAN, 1 MFS varyantı bulunmaktadır. “Sural amplitüd” ve “peroneal amplitüd”ün etkilenimi hastalık alt gruplarına göre yüzdesel olarak karşılaştırılmıştır. “GBS geçirmiş” gruptaki hastaların sural ve peroneal sinirdeki amplitüd değerleri veya aksonal etkileniminin dağılımı KIDP hastaları ile güçlü düzeyde farklılık göstermektedir (**p=0,001**) (**p=0,002**). “GBS geçirmiş” hastaların

tamamında peroneal ve sural amplitüd normal sınırlarda elde edilmiştir. KIDP hastalarında (n:20) sural ve peroneal sinirlerdeki aksonal etkilenimin dağılımı istatistiksel olarak benzerdir. KIDP hastalarında sural ve peroneal amplitüd 5 (%25) hastada normal aralıkta bulunmuştur. Tüm KIDP hastalarında sural sinirde ileri düzeyde etkilenim (NAL%0-25) %45 hastada; peroneal sinirde ağır düzeyde etkilenim (NAL%0-25) ise %50 hastada görülmüştür (Tablo 25).

Tablo 25. Hastalık Gruplarına göre Elektrofizyolojik Peroneal ve Sural Amplitüd Etkileniminin Mukayesesi

			Saf KIDP	KIDP- DM	GBS Geçirmiş	Total	P
SURAL AMPLİTÜD	NAL-%5	N	2 ^a	3 ^a	10 ^b	15	0.001
		%	20,0%	30,0%	100,0%	50,0%	
	NAL %51-75	N	2 ^a	0 ^a	0 ^a	2	
		%	20,0%	0,0%	0,0%	6,7%	
	NAL %26-50	N	1 ^a	3 ^a	0 ^a	4	
		%	10,0%	30,0%	0,0%	13,3%	
	NAL %0-25	N	5 ^a	4 ^a	0 ^b	9	
		%	50,0%	40,0%	0,0%	30,0%	
PERONEAL AMPLİTÜD	NAL-%5	N	2 ^a	3 ^a	10 ^b	15	0.002
		%	20,0%	30,0%	100,0%	50,0%	
	%95-76	N	1 ^a	0 ^a	0 ^a	1	
		%	10,0%	0,0%	0,0%	3,3%	
	%75-51	N	2 ^a	1 ^a	0 ^a	3	
		%	20,0%	10,0%	0,0%	10,0%	
	%50-26	N	0 ^a	1 ^a	0 ^a	1	
		%	0,0%	10,0%	0,0%	3,3%	
	%25-0	N	5 ^a	5 ^a	0 ^b	10	
		%	50,0%	50,0%	0,0%	33,3%	

Otuz kontrol ve otuz gönüllünün elektrofizyolojik olarak elde edilen KHD ve SDY latans, amplitüd mean, “mean değer ile SD farkı” değerleri karşılaştırılmıştır. KHD’nin “istirahat”, “derin soluma”, “derin soluma ile istirahat farkı”, “derin soluma ile istirahat oranı”, “valsalva manevrası”, “ayakta”ki mean değerleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark göstermemiştir (p*). “Mean ile SD farkı” iki grup için karşılaştırıldığında ise sadece valsalva değeri hasta grubunda anlamlı düzeyde olmasa da düşük bulunmuştur (**p**0,068**). (Tablo 26)

Tablo 26. Hasta ve Kontrol Gönüllülerin KHD Ortalama Değerlerinin Mukayesesi

	Grup	N	Mean	SD	Percentiles			P*	P**
					25	Median	75		
KHD İSTİRAHAT	Kontrol	30	17,162	9,451	9,050	17,55	21,375	0.162	0.530
	Hasta	30	15,440	11,535	8,250	14,00	17,275		
KHD DERİN NEFES	Kontrol	30	35,487	16,820	22,925	34,30	39,55	0.515	0.663
	Hasta	30	33,370	20,482	15,975	30,90	41,225		
DERİN NEFES – İSTİRAHAT KHD	Kontrol	30	18,3353	11,0025	10,225	15,10	26,10	0.802	0.819
	Hasta	30	19,1933	17,195	6,1250	15,35	24,975		
DERİN NEFES / İSTİRAHAT KHD	Kontrol	30	2,3470	0,87922	1,6875	2,31	2,880	0.982	0.236
	Hasta	30	2,9490	2,6094	1,5325	1,99	3,6175		
VALSALVA	Kontrol	30	1,1277	0,14253	1,0200	1,065	1,2325	0.346	0.068
	Hasta	30	1,0410	0,21165	1,0275	1,055	1,095		
AYAKTA	Kontrol	30	1,0090	0,07971	0,9775	1,000	1,030	0.223	0.705
	Hasta	29	0,9938	0,2032	0,9800	1,010	1,055		

Hasta ve sağlıklı kontrollerin dört ekstremitede elde edilen SDY latans ve amplitüd ortalama değerleri karşılaştırıldığında latanslar güçlü düzeyde uzamış, amplitüdlere düşük bulunmuştur (**p*=0,001, p**=0.001**). (Tablo 27)

Tablo 27. Hasta ve Kontrol Gönüllülerin SDY Ortalama Değerlerinin Mukayesesi

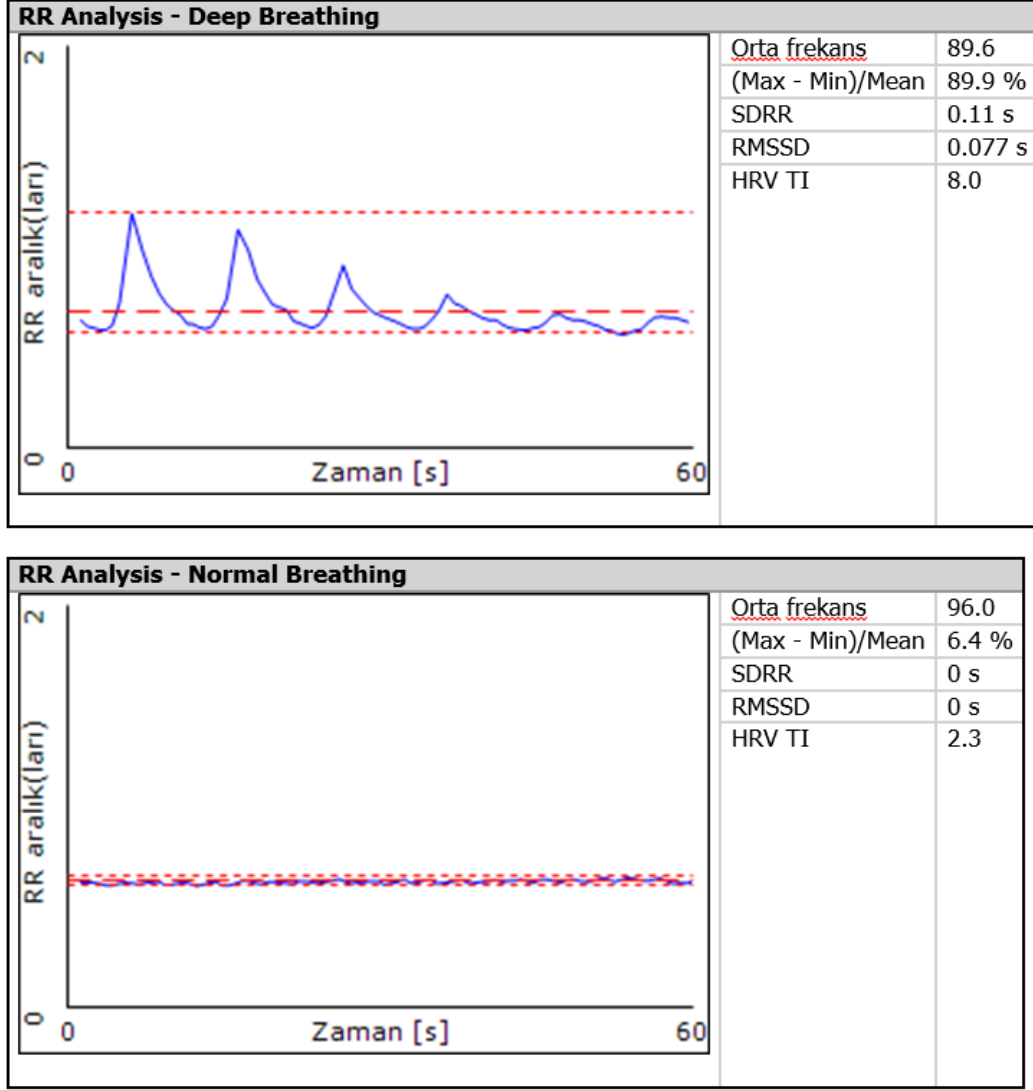
	Grup	N	Mean	SD	Percentiles			P*	P**
					25	Median	75		
SAĞ EL LATANS	Kontrol	30	1100,23	226,55	957,000	1113,5	1230,5	0.001	0.001
	Hasta	27	1364,185	276,87	1160,00	1293,0	1567,00		
SAĞ EL AMPLİTÜD	Kontrol	30	1,426	1,187	0,535	1,065	1,758	0.001	0.001
	Hasta	27	0,573	0,581	0,220	0,440	0,720		
SAĞ AYAK LATANS	Kontrol	30	1607,43	396,99	1401,50	1677,5	1851,75	0.001	0.001
	Hasta	26	2089,154	319,83	1874,00	2055,0	2269,0		
SAĞ AYAK AMPLİTÜD	Kontrol	30	0,628	0,550	0,245	0,440	0,818	0.001	0.001
	Hasta	26	0,239	0,247	0,065	0,175	0,280		
SOL EL LATANS	Kontrol	30	1051,30	239,47	861,750	1082,5	1209,50	0.001	0.001
	Hasta	29	1375,759	318,51	1143,00	1364,0	1527,00		
SOL EL AMPLİTÜD	Kontrol	30	1,351	0,933	0,570	1,220	1,963	0.001	0.001
	Hasta	29	,648	0,726	0,205	0,390	0,845		
SOL AYAK LATANS	Kontrol	30	1678,933	340,92	1514,00	1706,0	1957,75	0.001	0.001
	Hasta	28	2170,68	309,36	1993,75	2161,5	2382,0		
SOL AYAK AMPLİTÜD	Kontrol	30	0,410	0,174	0,268	0,395	0,515	0.001	0.001
	Hasta	28	0,235	0,200	0,100	0,170	0,310		

KHD ile SDY değerleri hastalık grupları ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. İstirahatteki KHD ortalama değerleri “KIDP-DM” grubunda daha düşük bulunmuştur (**p=0,033**). Diğer KHD manevralarda hastalık ve kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel farklılık görülmemiştir. (Tablo 28)

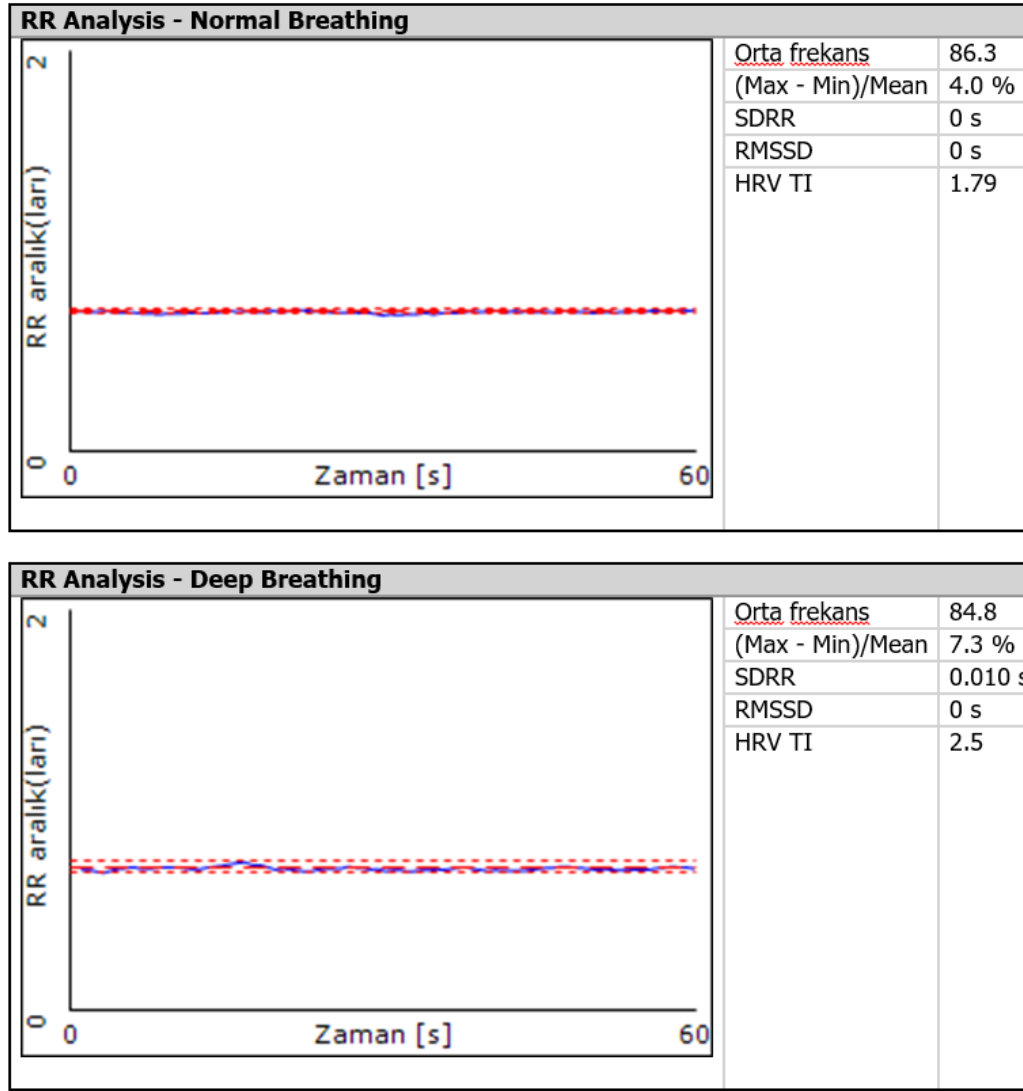
Tablo 28. Hastalık ve Kontrol Gruplarında KHD Değerlerinin Mukayesesi

	HASTALIK	N	Mean	SD	Percentiles			P
					25th	Median	75th	
İSTİRAHAT KHD	Saf KIDP	10	15,5500 ^b	11,11266	9,0250	15,5500	20,7500	0.033
	KIDP-DM	10	9,4500 ^a	3,56676	5,9250	9,4500	11,4000	
	GBS Geçirmiş	10	16,2500 ^b	14,87093	13,1000	16,2500	20,7750	
	Kontrol	30	17,5500 ^b	9,45123	9,0500	17,5500	21,3750	
DERİN NEFES KHD	Saf KIDP	10	35,9000	24,57218	23,7250	35,9000	56,6500	0.305
	KIDP-DM	10	16,1500	16,91556	9,0250	16,1500	41,2250	
	GBS Geçirmiş	10	32,1500	17,61332	29,2750	32,1500	39,1500	
	Kontrol	30	34,3000	16,81973	22,9250	34,3000	39,5500	
DERİN NEFES İLE İSTİRAHAT KHD FARKI	Saf KIDP	10	26,6400	23,80477	11,7000	18,3000	39,1250	0.494
	KIDP-DM	10	15,1600	14,54466	3,2250	9,7000	28,5000	
	GBS Geçirmiş	10	15,7800	9,05315	6,1250	15,3500	21,9750	
	Kontrol	30	18,3353	11,00258	10,2250	15,1000	26,1000	
DERİN NEFES İLE İSTİRAHAT KHD ORANI	Saf KIDP	10	4,1460	4,01016	1,6225	2,5450	5,0975	0.444
	KIDP-DM	10	2,5470	1,29673	1,4975	2,1600	3,6575	
	GBS Geçirmiş	10	2,1540	1,30538	1,3550	1,8850	2,1750	
	Kontrol	30	2,3470	0,87922	1,6875	2,3100	2,8800	
VALSALVA İLE KHD	Saf KIDP	10	0,9930	0,36551	1,0100	1,0550	1,1500	0.822
	KIDP-DM	10	1,0640	0,05582	1,0275	1,0550	1,0825	
	GBS Geçirmiş	10	1,0660	0,06150	1,0250	1,0550	1,0950	
	Kontrol	30	1,1277	0,14253	1,0200	1,0650	1,2325	
AYAKTA KHD	Saf KIDP	10	0,9610	0,34745	0,9925	1,0350	1,1100	0.234
	KIDP-DM	9	1,0256	0,06106	0,9850	1,0100	1,0650	
	GBS Geçirmiş	10	0,9980	0,04709	0,9575	0,9950	1,0425	
	Kontrol	30	1,0090	0,07971	0,9775	1,0000	1,0300	

Ayrıca hastalar tek tek kontrol grubun (Mean $\pm$ SD) değerleriyle karşılaştırılarak normalin dışındaki değerler kaydedilmiştir. KHD etkilenimi açısından hastalar tek tek değerlendirildiğinde “Saf KIDP” grubunda %20 (2) hastanın istirahat, 1 (%10) hastanın derin nefes ile KHD değerleri düşük iken “KIDP-DM” hastalarının %40’ı istirahat, %60’ı derin nefes ile KHD kontrol gruba kıyasla düşük bulunmuştur. Çalışmamızda GBS geçirmiş hastaların %80 (8)’i 18 aydan daha geç dönemde değerlendirilerek özellikle HbA1c yüksekliği olmayan “GBS geçirmiş” hastalarda KHD normal aralıkta bulundu. Valsalva ve ayakta KHD değerlerinde kontrol gruba göre normalin dışında sonuçlar izlenmedi.



Şekil 15. 33 Yaşındaki KIDP Hastası İstirahatte KHD Etkilenimi

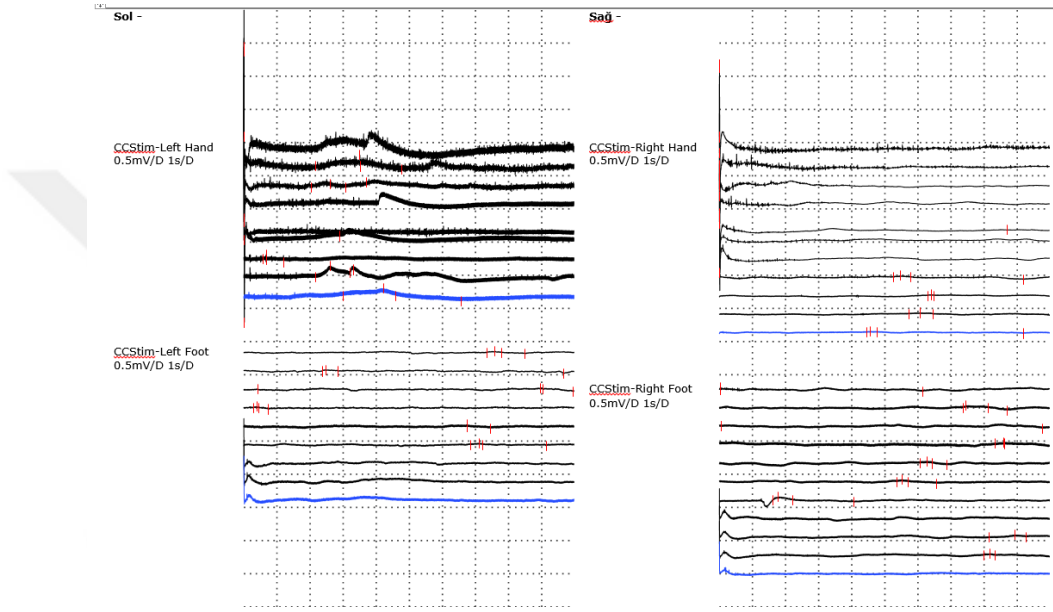


Şekil 16. 44 Yaşındaki KIDP-DM Hastası İstirahat ve Derin Nefeste KHD Etkilenimi

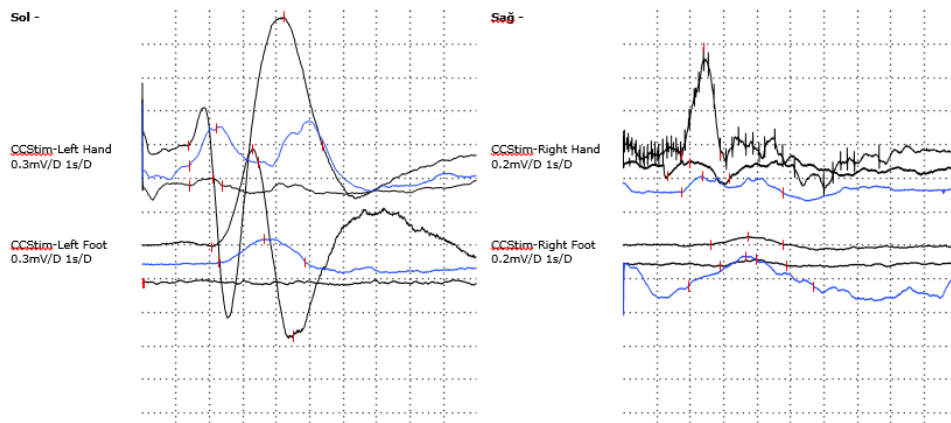
“Saf KIDP” hastalarının tamamında (n:10) dört ekstremitede SDY elde edilmiştir. “Saf KIDP” hastalarında sağ ayak, sol el ve sol ayaktaki SDY latansı uzamış (**p<0.001, p<0.001, p<0.001**) ve dört ekstremitedeki SDY amplitüdü düşüktür. (**p=0.003, p=0,001, p=0.002, p<0.001**).

“KIDP-DM” hastalarında dört ekstremitede SDY latansları uzamış (**p<0.001**) ve amplitüdlere düşük bulunmuştur (**p=0.003, p=0,001, p=0.002, p<0.001**). “KIDP-DM” (n:10) grubunda %20 hastada sağ ayak, %10 hastada sağ elde yanıt elde edilememiştir. Bu hastalardan %20’sinin kan şekeri iyi regüle seyretnmekte olup hastalar 47 ve 62 yaşlarındadır. %10’unda kan şekeri kötü regüle seyretnmekte ve hasta 44 yaşındadır.

“GBS geçirmiş” hastaların dört ekstremitede elde edilen SDY latansı güçlü düzeyde uzamış ($p<0.001$), amplitüd ise sağ el, sol el ve sol ayakta düşük bulunmuştur ($p=0.003$, $p=0.002$, $p<0.001$). (Tablo 29) “GBS geçirmiş” (n:10) hastaların %20’sinde SDY, üç ve dört ekstremitede alınamamıştır. 42 yaşında GBS AMAN varyantı geçirdikten 9 ay sonra çalışmaya alınan hastada üç ekstremitede SDY alınamamış olup hastaya subakut dönemde kompleks bölgesel ağrı sendromu tanısı konulmuştur. Dört ekstremitede de yanıt alınamayan GBS hastası AIDP varyantı geçirmiş ve 71 yaşındadır.



Şekil 17. 42 Yaşındaki GBS Geçirmiş Hastada Üç Ekstremitede SDY Yanıtsız



Şekil 18. 42 Yaşındaki KIDP Hastası Plantar Kayıtlı SDY Ortalama Latansı Uzamış

Tablo 29. Hastalık ve Kontrol Gruplarında SDY Değerlerinin Mukayesesi

	HASTALIK	N	Mean	SD	Percentiles			P
					25th	Median	25th	
SAĞ EL LATANS	Saf KIDP	10	1158,00 ^{bc}	203,405	1076,50	1158,00	1307,00	<0.001
	KIDP-DM	9	1240,00 ^{ab}	336,984	1175,00	1240,00	1516,00	
	GBS Geçirmiş	8	1507,50 ^a	205,073	1315,25	1507,50	1677,75	
	Kontrol	30	1113,50 ^c	226,552	957,00	1113,50	1230,50	
SAĞ EL AMPLİTÜD	Saf KIDP	10	0,4800 ^b	0,36641	0,2400	0,4800	0,8200	0.003
	KIDP-DM	9	0,3200 ^b	0,44825	0,2250	0,3200	0,7300	
	GBS Geçirmiş	8	0,4950 ^b	0,90490	0,2125	0,4950	0,6950	
	Kontrol	30	1,0650 ^a	1,18662	0,5350	1,0650	1,7575	
SAĞ AYAK LATANS	Saf KIDP	10	2144,50 ^a	462,599	1694,25	2144,50	2587,75	<0.001
	KIDP-DM	8	2183,50 ^a	178,612	1927,00	2183,50	2247,50	
	GBS Geçirmiş	8	1934,00 ^a	154,765	1868,25	1934,00	2064,50	
	Kontrol	30	1677,50 ^b	396,997	1401,50	1677,50	1851,75	
SAĞ AYAK AMPLİTÜD	Saf KIDP	10	0,1700 ^b	0,23777	0,0475	0,1700	0,2800	0.001
	KIDP-DM	8	0,1350 ^b	0,10939	0,0720	0,1350	0,2050	
	GBS Geçirmiş	8	0,2550 ^{ab}	0,32792	0,1175	0,2550	0,5425	
	Kontrol	30	0,4400 ^a	0,54975	0,2450	0,4400	0,8175	
SOL EL LATANS	Saf KIDP	10	1255,00 ^a	295,191	1058,75	1255,00	1526,75	<0.001
	KIDP-DM	10	1250,50 ^a	340,641	1062,00	1250,50	1489,75	
	GBS Geçirmiş	9	1468,00 ^a	290,206	1285,00	1468,00	1778,50	
	Kontrol	30	1082,50 ^b	239,475	861,75	1082,50	1209,50	
SOL EL AMPLİTÜD	Saf KIDP	10	0,5500 ^b	0,34527	0,3625	0,5500	0,9425	0.002
	KIDP-DM	10	0,2800 ^b	0,75036	0,1725	0,2800	0,8025	
	GBS Geçirmiş	9	0,2800 ^b	1,03164	0,1150	0,2800	0,8700	
	Kontrol	30	1,2200 ^a	0,93326	0,5700	1,2200	1,9625	
SOL AYAK LATANS	Saf KIDP	10	2144,00 ^a	423,425	1658,25	2144,00	2421,25	<0.001
	KIDP-DM	10	2165,50 ^a	260,363	1963,75	2165,50	2496,25	
	GBS Geçirmiş	8	2191,00 ^a	200,509	2031,00	2191,00	2380,75	
	Kontrol	30	1706,00 ^b	340,920	1514,00	1706,00	1957,75	
SOL AYAK AMPLİTÜD	Saf KIDP	10	0,2150 ^b	0,20400	0,1500	0,2150	0,3875	<0.001
	KIDP-DM	10	0,1250 ^b	0,06772	0,0735	0,1250	0,2025	
	GBS Geçirmiş	8	0,1900 ^b	0,26796	0,1025	0,1900	0,4800	
	Kontrol	30	0,3950 ^a	0,17403	0,2675	0,3950	0,5150	

Hastaların tek tek değerlendirildiğinde SDY değerlerinde “saf KIDP” (n:10) grubunda SDY latansları; %10 hastada bir ekstremitede, %40 hastada iki ekstremitede, %20 hastada dört ekstremitede kontrol grubuna göre uzamış olup toplamda hastaların %70’inde görüldü.

“KIDP-DM” hastalarında (n:10) SDY latansları; %10 hastada bir ekstremitede, %30 hastada iki ekstremitede, %40 hastada 3 ekstremitede, %10 hastada dört ekstremitede uzamış, hastaların %90’ında değişen derecelerde etkilenmiştir. “GBS geçirmiş” hastalarda ise SDY latansı; %40 (4) hastada iki ekstremitede, %20 (2) hastada üç ekstremitede, %40 (4) hastada dört ekstremitede uzamış olup %100’ünde değişen derecelerde SDY etkilenimi görülmüştür.

Tablo 30. Hastalarda Ortalama KHD ve SDY Değerleri

Hasta	Yaş	İstirahat KHD	Derin nefes	Derin nefes - istirahat	Derin nefes / istirahat	Valsalva KHD	Ayakta KHD	Sağ el latans (ms)	Sağ el amplitüd (mV)	Sağ ayak latans (ms)	Sağ ayak amplitüd (mV)	Sol el latans (ms)	Sol el amplitüd (mV)	Sol ayak latans (ms)	Sol ayak amplitüd (mV)
KIDP	25	15.9	31.1	15,2	1.95	1,03	1,00	1098	0,45	1614	0,16	775	1,07	1539	0,2
KIDP	33	6.4	89.9	83,5	14,04	-	-	1346	1,17	2568	0,31	1749	0,42	2566	0,16
KIDP	34	9.9	28.5	18,6	2,87	1,01	1,06	1148	0,18	2647	0,06	1577	0,42	1698	0,33
KIDP	38	15.2	62.5	47,3	4,11	1,37	1,01	994	0,26	1595	0,27	1128	0,34	2005	0,23
KIDP	40	28.1	46.1	18	1,64	1,01	1,24	1699	0,73	2897	0,04	1364	1,27	2315	0,77
KIDP	41	13.4	50	36,4	3,73	1,14	1,17	1156	0,51	1721	0,18	959	0,9	1481	0,37
KIDP	42	18.3	40.7	22,4	2,22	1,07	1,09	1160	0,29	2459	0,05	1092	0,68	2118	0,44
KIDP	47	17.1	27.3	10,2	8,06	1,08	1,03	1294	1,09	2290	0,21	1265	0,85	2170	0,18
KIDP	60	4.5	7.1	2,6	1,57	1,04	0,97	1220	0,1	1962	0,035	1510	0,29	2373	0,08
KIDP	63	42.5	54.7	12,2	1,27	1,18	1,04	1012	0,51	1999	0,83	1245	0,37	2734	0,12
KIDP ve DM	44	4	7.3	3,3	1,83	1,02	1,02	1164	0,23	-	-	1230	0,23	2121	0,1
KIDP ve DM	47	14.9	42,5	27,9	2.85	1,07	1,15	-	-	2262	0,1	1444	0,18	1980	0,09
KIDP ve DM	53	8,4	7,9	-0,5	0,94	1,03	0,99	1567	0,32	2170	0,066	1239	0,84	2484	0,078
KIDP ve DM	58	6.4	9.4	3	1,46	1,12	-	1393	1,48	1877	0,21	1070	2,58	2315	0,2
KIDP ve DM	62	10,5	40,8	30,3	3,89	1,0	0,98	2211	0,08	-	-	2176	0,06	2565	0,15
KIDP ve DM	63	7.8	15,6	7,8	2	1,03	1	1465	0,22	2197	0,021	1030	0,15	2210	0,06
KIDP ve DM	66	4,5	16,1	11,6	3,58	1,04	1,01	1154	0,5	1844	0,17	1038	0,79	1915	0,21
KIDP ve DM	67	10.7	16.2	5,5	1,51	1,07	1,09	1186	0,96	2204	0,37	1262	0,39	2045	0,25
KIDP ve DM	77	13.2	30.7	17,5	2 32	1,19	0,95	1224	0,41	2345	0,09	1487	0,25	2533	0,06
KIDP ve DM	77	10,8	55.0	44,2	5,09	1,07	1,04	1240	0,24	2077	0,19	1498	0,31	1865	0,15
GBS geçirmiş	29	17.8	33.0	15,2	1,85	1,21	1,05	1577	0,21	1683	0,14	1158	0,18	2049	0,16
GBS geçirmiş	41	19.4	25.9	6,3	1,34	1,07	1,04	1659	0,62	2074	0,27	1824	0,66	2368	0,22
GBS geçirmiş	42	59,9	81,2	21,3	1,36	1,04	1	-	-	-	-	2039	0,11	-	-
GBS geçirmiş	43	7,2	40,8	33,6	5,67	1	0,99	1684	0,22	1984	0,49	1366	0,11	2229	0,39
GBS geçirmiş	49	15.8	31.3	15,5	1,98	1,03	0,98	1438	0,55	2186	0,24	1204	1,08	2385	0,1
GBS geçirmiş	56	14.6	38,60	2	2,64	1,11	0,96	1382	2,89	1878	1,03	1544	3,32	1990	0,83
GBS geçirmiş	59	16,7	33,8	17,1	2,02	1,01	0,93	1824	0,091	2036	0,023	1733	0,12	2548	0,51
GBS geçirmiş	60	15,8	30.4	14,6	1,92	1,09	0,95	1245	0,72	1865	0,11	1468	0,54	2025	0,04
GBS geçirmiş	64	24.9	30,5	5,6	1,22	1,07	1,08	1293	0,44	1884	0,56	1423	0,28	2153	0,11
GBS geçirmiş	71	8.6	13.2	4,6	1,54	1,03	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 31. Kontrol Grubunda Ortalama KHD ve SDY Değerleri

Kontrol	Cinsiyet	Yaş	İstirahat KHD	Derin nefes	Derin nefes - istirahat	Derin nefes / istirahat	Valsalva KHD	Ayakta KHD	Sağ el latans (ms)	Sağ el amplitüd (mV)	Sağ ayak latans (ms)	Sağ ayak amplitüd (mV)	Sol el latans (ms)	Sol el amplitü d (mV)	Sol ayak latans (ms)	Sol ayak amplitüd (mV)
1	K	25	25,40	35,70	10,30	1,41	1,01	,98	939	1,04	1370	0,66	1179	1,95	1535	0,84
2	K	29	21,10	27,90	6,80	1,32	1,24	1,00	1446	0,29	1860	0,14	1151	0,58	1847	0,27
3	E	32	33,50	64,70	31,50	1,93	1,39	1,00	737	0,89	1482	1,20	900	0,83	1454	0,61
4	K	36	29,80	39,10	9,30	1,31	1,13	1,05	1427	1,04	2219	0,80	1104	0,78	1794	0,37
5	E	38	10,50	36,50	26,00	3,48	1,27	1,09	814	1,30	1035	1,48	670	1,68	1338	0,23
6	K	40	16,80	40,90	24,10	2,43	1,01	0,93	1167	5,10	1739	1,68	822	2,25	1531	0,66
7	E	41	19,55	52,30	32,75	2,68	1,02	1,00	1127	2,67	1588	1,12	1074	1,38	1740	0,53
8	E	41	21,00	58,00	37,00	2,76	1,02	1,00	1107	1,46	1436	0,84	1200	0,94	1845	0,47
9	E	42	22,30	63,70	41,40	2,86	1,02	1,03	1086	0,24	691	0,56	1325	0,50	1949	0,40
10	K	43	22,20	38,50	16,30	1,73	1,03	0,99	723	1,60	1088	1,00	597	2,40	821	0,61
11	K	44	30,70	33,80	3,10	1,10	1,03	0,98	1221	3,31	2077	0,49	1172	2,25	1814	0,39
12	K	45	19,90	34,80	14,90	1,75	1,02	1,38	1034	0,24	1849	0,13	1358	0,38	1995	0,22
13	E	47	19,80	34,80	15,00	1,76	1,23	0,96	1235	0,37	1627	0,47	1380	0,49	2011	0,40
14	E	47	19,70	34,80	15,10	1,77	1,43	,96	1435	0,49	1849	0,81	1402	0,60	2032	0,57
15	K	49	13,40	20,90	7,50	1,56	1,13	1,06	1194	0,55	1824	0,23	1091	0,37	1607	0,31
16	E	51	19,60	46,00	26,40	2,35	1,13	1,03	1430	1,09	1989	0,36	1409	0,43	1984	0,26
17	K	54	8,90	29,60	20,70	3,33	1,13	0,99	708	1,56	698	0,41	805	0,76	854	0,82
18	E	57	45,60	91,30	45,70	2,00	1,03	1,04	1155	0,37	1786	0,33	1017	0,40	1570	0,28
19	K	58	6,60	16,60	10,00	2,52	1,00	1,00	824	1,50	2223	0,11	1069	1,34	2089	0,20
20	K	59	11,40	25,90	14,50	2,27	1,09	1,01	1070	2,23	1540	0,25	905	2,00	1672	0,38
21	E	60	10,30	31,00	20,70	3,00	1,30	0,99	1282	1,39	1636	0,32	1164	1,55	1789	0,31
22	K	62	9,10	36,00	26,90	3,96	1,50	0,97	1493	0,56	1731	0,39	1423	1,10	1906	0,23
23	E	63	5,20	22,10	16,90	4,25	1,00	1,00	1120	3,33	1719	2,60	875	1,24	1589	3,30
24	E	63	14,40	29,50	15,10	2,05	1,07	0,90	748	0,39	2147	0,22	680	0,61	2207	0,17
25	K	64	7,90	23,20	15,30	2,94	1,03	1,00	1229	1,52	1935	0,30	1017	1,49	2189	0,44
26	K	67	8,60	21,10	12,50	2,45	1,04	0,98	977	3,58	1422	0,73	879	3,17	1538	0,44
27	K	67	4,00	16,60	12,60	4,15	1,03	1,03	1064	0,67	1412	0,15	1109	0,54	1599	0,22
28	K	71	7,60	20,50	12,90	2,70	1,10	0,96	963	2,53	1155	0,47	1238	2,25	1463	0,51
29	E	74	11,70	15,10	3,41	1,29	1,34	1,00	1192	0,83	1763	0,23	774	1,66	1279	0,40
30	E	75	18,30	23,70	5,40	1,30	1,06	0,96	1060	0,65	1333	0,37	750	0,61	1327	0,42

KHD ve SDY değerleri hastaların test sırasındaki “remisyon”, “atak”, “progresyon” dönemlerine göre karşılaştırılmıştır. KHD değerlerinde hastalık dönemlerine göre istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir. (Tablo 30)

Tablo 32. Remisyon, Atak, Progresyon Dönemlerine göre KHD Değerlerinin Mukayesesi

	Test sırasında hastalık durumu	N	Mean	SD	Percentiles			P
					25th	Median	75th	
İSTİRAHAT KHD	Remisyon	18	18,150	13,296	10,350	15,800	18,200	0.143
	Atak	6	9,783	4,117	5,925	9,600	13,850	
	Progresyon	6	12,967	9,030	5,800	10,500	20,750	
	Kontrol	30	17,162	9,451	9,050	17,550	21,375	
DERİN NEFES KHD	Remisyon	18	33,717	16,264	26,950	31,200	40,800	0.701
	Atakta	6	40,733	33,313	11,725	35,550	69,350	
	Progresyon	6	24,967	16,548	8,875	23,150	42,050	
	Kontrol	30	35,487	16,820	22,925	34,300	39,550	
DERİN NEFES İLE İSTİRAHAT KHD FARKI	Remisyon	18	15,5722	9,15942	6,1250	15,2000	21,9750	0.284
	Atakta	5	37,2500	29,3174	8,8250	40,3000	56,3500	
	Progresyon	6	12,0000	8,35153	3,2250	12,6500	19,1000	
	Kontrol	30	18,3353	11,0025	10,2250	15,1000	26,1000	
DERİN NEFES İLE İSTİRAHAT KHD ORANI	Remisyon	18	2,5283	1,77042	1,4725	1,9350	2,8550	0.126
	Atakta	6	5,2483	4,52249	2,9200	3,9200	7,3275	
	Progresyon	6	1,9117	0,33289	1,5950	1,9150	2,2450	
	Kontrol	30	2,3470	0,87922	1,6875	2,3100	2,8800	
VALSALVA İLE KHD	Remisyon	18	1,0633	0,05770	1,0250	1,0550	1,0825	0.775
	Atakta	6	0,9417	0,47822	0,7725	1,0550	1,1975	
	Progresyon	6	1,0733	0,07005	1,0175	1,0500	1,1375	
	Kontrol	30	1,1277	0,14253	1,0200	1,0650	1,2325	
AYAKTA KHD	Remisyon	18	1,0167	0,05584	0,9775	1,0000	1,0525	0.585
	Atakta	6	0,8700	0,43114	0,7425	1,0100	1,0725	
	Progresyon	5	1,0600	0,11247	0,9750	1,0200	1,1650	
	Kontrol	30	1,0090	0,07971	0,9775	1,0000	1,0300	
	Kontrol	30	1678,93 ^b	340,920	1514,00	1706,00	1957,750	

Sağ el, sağ ayak ve sol ayakta SDY latansı “remisyon” ve “progresyon” döneminde uzamıştır (**p=0,004, p<0,001, p<0,001**). Sol elde “remisyon” döneminde SDY latansı uzamış ve amplitüd düşük bulunmuştur (**p<0,001, p=0,002**). Sağ el ve sağ ayakta SDY amplitüdü bütün hastalık dönemlerinde düşük bulunmuştur (**p=0,003, p<0,001**). Sol ayak amplitüdü ise “remisyon” ve “atak” döneminde düşük bulunmuştur. (**p=0,001**) (Tablo 31)

Tablo 33. Remisyon, Atak, Progresyon Dönemlerine göre SDY Değerlerinin Mukayesesi

	Test sırasında hastalık durumu	N	Mean	SD	Percentiles			
					25th	Median		
SAĞ EL LATANS	Remisyon	15	1418,067 ^a	321,113	1186,0	1294,00	1659,00	0.004
	Atakta	6	1242,83 ^{ab}	196,512	1114,00	1198,00	1401,25	
	Progresyon	6	1350,833 ^a	211,397	1163,00	1308,50	1523,50	
	Kontrol	30	1100,233 ^b	226,552	957,000	1113,50	1230,50	
SAĞ EL AMPLİTÜD	Remisyon	15	0,655 ^b	0,717	0,180	0,510	0,960	0.003
	Atakta	6	0,380 ^b	0,121	0,255	0,385	0,503	
	Progresyon	6	0,560 ^b	0,489	0,228	0,350	0,918	
	Kontrol	30	1,426 ^a	1,187	0,535	1,065	1,758	
SAĞ AYAK LATANS	Remisyon	15	2037,867 ^a	257,818	1878,00	1999,00	2204,00	<0.001
	Atakta	6	1995,83 ^{ab}	353,143	1689,50	1960,50	2269,50	
	Progresyon	5	2355,00 ^a	373,540	2037,00	2345,00	2678,00	
	Kontrol	30	1607,433 ^b	396,997	1401,50	1677,50	1851,75	
SAĞ AYAK AMPLİTÜD	Remisyon	15	0,309 ^b	0,300	0,100	0,210	0,490	<0.001
	Atakta	6	0,198 ^b	0,085	0,144	0,185	0,280	
	Progresyon	5	0,082 ^b	0,076	0,031	0,050	0,150	
	Kontrol	30	0,628 ^a	0,550	0,245	0,440	0,818	
SOL EL LATANS	Remisyon	17	1471,353 ^a	338,740	1253,50	1444,00	1655,00	<0.001
	Atakta	6	1268,50 ^{ab}	301,025	1018,25	1183,50	1560,75	
	Progresyon	6	1212,16 ^{ab}	182,615	1060,00	1161,00	1394,75	
	Kontrol	30	1051,300 ^b	239,475	861,750	1082,50	1209,50	
SOL EL AMPLİTÜD	Remisyon	17	0,590 ^b	0,775	0,150	0,370	0,755	0.002
	Atakta	6	0,600 ^{ab}	0,271	0,333	0,605	0,855	
	Progresyon	6	0,860 ^{ab}	0,941	0,210	0,465	1,598	
	Kontrol	30	1,351 ^a	0,933	0,570	1,220	1,963	
SOL AYAK LATANS	Remisyon	16	2178,18 ^a	314,86	1998,75	2161,5	2382,00	<0.001
	Atakta	6	2052,66 ^{ab}	408,12	1769,0	1960,0	2504,50	
	Progresyon	6	2268,66 ^a	156,278	2120,25	2262,50	2369,50	
	Kontrol	30	1678,93 ^b	340,92	1514,0	1706,0	1957,75	
SOL AYAK AMPLİTÜD	Remisyon	16	0,235 ^b	0,202	0,103	0,170	0,310	0.001
	Atakta	6	0,200 ^b	0,099	0,132	0,185	0,265	
	Progresyon	6	0,272 ^{ab}	0,283	0,060	0,150	0,523	
	Kontrol	30	0,410 ^a	0,174	0,268	0,395	0,515	

KHD ve SDY değerlerinin yaş ile ilişkisi karşılaştırıldığında; kontrol grubunda artan yaş ile istirahat, derin nefeste KHD düşüklüğü arasında korelasyon görülmüştür (**p=0,001**). Hasta grupta ise KHD'nin yaşa göre değişkenlik göstermemesi kardiyak otonomik etkilenim yönünde değerlendirilebilir. SDY'de yaş ile hem kontrol grupta {sağ ayak amplitüd (**p=0,019**)}, hem hasta grupta {sol ayak amplitüd (**p=0,035**)} plantar yanıtta amplitüd düşüklüğünün korelasyon göstermesi önemli bulunmuştur. (Tablo 32)

Tablo 34. Hasta ve Kontrol Grubun KHD, SDY Ortalama Değerlerinin Yaş ile Mukayesesi

		Kontrol			Hasta		
		YAŞ			YAŞ		
		R	P	N	R	P	N
Spearman's rho	KHD İSTİRAHAT	-0,688	0,001	30	-0,239	0,204	30
	DERİN NEFES	-0,686	0,001	30	-0,247	0,188	30
	DERİN NEFES İLE İSTİRAHAT FARKI	-0,235	0,212	30	-0,312	0,128	25
	DERİN NEFES İLE İSTİRAHAT ORANI	0,248	0,187	30	-,0135	0,502	27
	VALSALVA	0,074	0,698	30	0,373	0,079	23
	AYAKTA	-0,224	0,234	30	-0,254	0,210	26
	SAĞ EL LATANS	-0,026	0,892	30	0,002	0,992	27
	SAĞ EL AMPLİTÜD	0,100	0,598	30	-0,048	0,812	27
	SAĞ AYAK LATANS	0,002	0,990	30	0,033	0,875	26
	SAĞ AYAK AMPLİTÜD	-0,426	0,019	30	0,040	0,846	26
	SOL EL LATANS	-0,165	0,382	30	0,102	0,600	29
	SOL EL AMPLİTÜD	0,109	0,568	30	-0,202	0,294	29
	SOL AYAK LATANS	-0,026	0,891	30	0,199	0,310	28
	SOL AYAK AMPLİTÜD	-0,246	0,190	30	-0,400	0,035	28

BOS protein ile COMPASS-31 anketi ve KHD ve SDY elektrofizyolojik ölçümleri karşılaştırıldığında sadece “derin nefes alma” ve “derin nefes ile istirahat KHD farkı” arasında pozitif korelasyon görüldü (**p=0,045, p=0,005**). BOS proteini ile ayakta KHD arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da $p<0,1$ negatif korelasyon görüldü (Tablo 33)

Tablo 35. BOS Protein Düzeyi ile COMPASS-31 Anket Skorları, KHD ve SDY Ortalama Değerlerinin Mukayesesi

	Grup		BOS PROTEİN		
			R	P	N
Spearman's rho	Hasta	OT	-0,140	0,524	23
		VM	-0,296	0,160	24
		SM	0,020	0,926	24
		GIS	-0,070	0,743	24
		M	0,106	0,622	24
		PM	0,020	0,925	24
		COMPASS-31 TOTAL SKOR	-0,072	0,737	24
		COMPASS-31 YÜZDE SKOR	-0,042	0,846	24
		KHD İSTİRAHAT	0,034	0,875	24
		DERİN NEFES	0,413	0,045	24
		DERİN NEFES İLE İSTİRAHAT FARKI	0,553**	0,005	24
		DERİN NEFES İLE İSTİRAHAT ORANI	0,355	0,089	24
		VALSALVA	-0,044	0,837	24
		AYAKTA	-0,370	0,083	23
		SAĞ EL LATANS	0,165	0,462	22
		SAĞ EL AMPLİTÜD	-0,323	0,142	22
		SAĞ AYAK LATANS	-0,154	0,493	22
		SAĞ AYAK AMPLİTÜD	-0,185	0,409	22
		SOL EL LATANS	0,305	0,147	24
		SOL EL AMPLÜTÜD	-0,292	0,166	24
		SOL AYAK LATANS	-0,203	0,354	23
		SOL AYAK AMPLÜTÜD	0,047	0,830	23

Klinik motor ve duyuşsal muayenelerle hesaplanan skorlar, sural, peroneal amplitüd değerleri ile COMPASS-31 test skorları, KHD, SDY değerleri arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Duyusal dizabilite ile SM puan ve COMPASS-31 yüzdelik skor arasında pozitif klinik korelasyon görülmüştür (**p=0,008, p=0,043**). Alt ekstremitede vibrasyon duyusu ile PM skorda istatistiksel negatif korelasyon klinik açıdan anlamlı bulunmadı. (Tablo 34)

İstirahatte KHD düşüklüğü ile MRC skoru düşüklüğü ile fonksiyonel motor dizabilite (**p=0,05**), alt ekstremitede vibrasyon duyusu etkilenimi ve derin tendon refleksi etkilenimi korelasyon göstermiştir (**p=0,059, p=0,01**). Ağrı duyusu ile “derin nefeste KHD” arasındaki istatistiksel anlamlı düzeyde olmasa da $p<0,1$ altında pozitif korelasyon klinik olarak anlamlı değildir. (**p=0,081**) (Tablo 35)

Tablo 36. Klinik Motor ve Duyusal Muayenelerle Hesaplanan Skorlar, Sural, Peroneal Amplitüd ile COMPASS-31 Test Skorları Ortalama Değerlerinin Mukayesesi

		MRC	MRS	DUYUSAL DİZABİLİTE	AĞRI	VİB.ÜS T	VİB. ALT	TENDON REFLEKS	SURAL AMP.	PERONEAL AMP.
OT	R	-0,138	0,227	0,126	-0,001	0,186	0,080	-0,314	-0,075	0,099
	P	0,474	0,237	0,516	0,995	0,335	0,681	0,097	0,701	0,610
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29
VM	R	-0,069	0,124	0,196	-0,128	0,057	0,121	0,072	0,028	0,108
	P	0,717	0,515	0,300	0,501	0,763	0,524	0,704	0,883	0,570
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
SM	R	-0,215	0,105	0,476	0,137	0,004	0,023	-0,053	-0,034	-0,161
	P	0,254	0,580	0,008	0,472	0,984	0,903	0,780	0,857	0,395
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
GIS	R	-0,268	0,199	0,341	0,113	-0,074	0,021	0,337	-0,027	-0,169
	P	0,152	0,292	0,065	0,551	0,696	0,911	0,068	0,887	0,371
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
M	R	-0,107	0,158	0,317	0,286	-0,0057	0,092	-0,078	-0,067	0,041
	P	0,574	0,406	0,088	0,125	0,763	0,628	0,681	0,724	0,828
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
PM	R	0,012	-0,139	-0,207	-0,007	-0,284	-0,359	0,075	0,013	-0,187
	P	0,951	0,462	0,273	0,97	0,128	0,052	0,693	0,945	0,324
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
COMPASS -31 TOTAL SKOR	R	-0,170	0,118	0,321	0,204	-0,069	-0,011	0,026	-0,064	-0,164
	P	0,371	0,534	0,084	0,280	0,715	0,955	0,890	0,736	0,386
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
COMPASS -31 YÜZDE SKOR	R	-0,153	0,172	0,371	0,219	0,039	0,142	-0,148	-0,089	-0,066
	P	0,421	0,364	0,043	0,246	0,838	0,455	0,434	0,639	0,729
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30

*VİB: Vibrasyon, *AMP: Amplitüd

Tablo 37. Klinik Motor ve Duyusal Muayenelerle Hesaplanan Skorlar, Sural, Peroneal Amplitüd ile KHD Ortalama Değerlerinin Mukayesesi

		MRC	MRS	DUYUSAL DİZABİLİTE	AĞRI	VİB. ÜST	VİB. ALT	TENDON REFLEKS	SURAL AMP.	PERONEAL AMP.
İSTİRAHAT KHD	R	0,357	-0,106	-0,091	-0,041	0,106	-0,348	-0,564	-0,115	-0,234
	P	0,050	0,575	0,631	0,828	0,578	0,059	0,001	0,545	0,214
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
DERİN NEFES KHD	R	0,069	0,114	0,161	0,323	-0,106	-0,192	-0,271	0,081	-0,127
	P	0,715	0,549	0,395	0,081	0,576	0,309	0,147	0,670	0,505
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
DERİN NEFES - İSTİRAHAT KHD	R	-0,040	0,142	0,180	0,343	0,013	-0,012	0,113	0,032	-0,040
	P	0,832	0,454	0,341	0,064	0,944	0,950	0,551	0,865	0,832
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
DERİN NEFES/ İSTİRAHAT KHD	R	-0,329	0,302	0,068	0,313	-0,269	0,270	0,256	0,266	-0,329
	P	0,076	0,105	0,723	0,092	0,150	0,149	0,172	0,156	0,076
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
VALSALVA KHD	R	-0,012	-0,007	0,161	0,059	-0,188	-0,238	0,132	0,330	-0,012
	P	0,951	0,970	0,395	0,756	0,320	0,205	0,486	0,075	0,951
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30
AYAKTA KHD	R	-0,194	-0,015	0,204	0,158	-0,198	-0,155	0,113	0,188	-0,194
	P	0,313	0,938	0,289	0,414	0,304	0,422	0,559	0,328	0,313
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29

Sol el latansı uzaması ile MRC skor yüksekliği arasındaki korelasyon klinik açıdan anlamlı (**p=0,029**) bulunmadı. SDY sağ el amplitüdü düşüklüğü ile alt ekstremitelerde vibrasyon duyusu etkilenimi arasında korelasyon izlenmiştir

(**p=0,025**). Sağ ayak amplitüdünü düşüklüğü ile üst ve alt ekstremitelerde vibrasyon duyusu etkilenimi de korelasyon göstermiştir (**p=0,002, p=0,003**) SDY’de sağ elde latans uzaması ile sural ve peroneal amplitüd etkilenimi arasında pozitif korelasyon görülmüştür (**p=0,028, p=0,008**). Sol elde latans uzaması ile peroneal amplitüd etkilenimi arasında güçlü pozitif (**p=0,01**) ve sural amplitüd (**p=0,095**) etkilenimi arasında pozitif klinik korelasyon görüldü. (Tablo 36). Bu durumda sudomotor disotonomi ile derin duyu etkilenimi ve geniş çaplı motor ve duysal sinirlerde elektrofizyolojik aksonal dejenerasyonun korelasyon göstermiştir.

Tablo 38. Klinik Motor ve Duyusal Dizabilite Skorları, Sural, Peroneal Amplitüd değerleri ile SDY Ortalama Değerlerinin Mukayesesi

		MRC	MRS	DUYUSAL DİZABİLİTE	AĞRI	VİB.ÜS T	VİB. ALT	TENDON REFLEKS	SURAL AMP.	PERONEAL AMP.
SAĞ EL LATANS	R	0,296	-0,097	-0,188	-0,303	-0,057	-0,333	-0,017	-0,424	-0,496
	P	0,133	0,629	0,347	0,124	0,779	0,090	0,934	0,028	0,008
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
SAĞ EL AMPLİTÜD	R	-0,168	0,344	0,025	-0,143	0,032	-0,431	-0,110	0,006	0,215
	P	0,403	0,079	0,901	0,478	0,873	0,025	0,586	0,975	0,280
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
SAĞ AYAK LATANS	R	-0,072	0,204	0,065	0,12	0,321	0,046	0,221	0,232	0,115
	P	0,725	0,317	0,752	0,56	0,109	0,822	0,278	0,254	0,576
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
SAĞ AYAK AMPLİTÜD	R	-0,018	-0,077	-0,157	-0,006	-0,569	-0,563	-0,117	-0,127	-0,019
	P	0,931	0,710	0,444	0,977	0,002	0,003	0,569	0,536	0,928
	N	26	26	26	26	26	26	26	26	26
SOL EL LATANS	R	0,406	-0,191	-0,081	-0,005	-0,168	-0,300	0,256	-0,316	-0,473
	P	0,029	0,321	0,675	0,98	0,38	0,114	0,180	0,095	0,010
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29
SOL EL AMPLİTÜD	R	-0,171	0,318	0,138	-0,015	0,095	-0,178	-0,071	0,014	0,108
	P	0,374	0,093	0,476	0,939	0,626	0,355	0,715	0,943	0,576
	N	29	29	29	29	29	29	29	29	29
SOL AYAK LATANS	R	0,199	-0,022	-0,224	-0,13	-0,13	-0,116	-0,130	-0,101	-0,101
	P	0,309	0,912	0,253	0,502	0,505	0,556	0,510	0,609	0,608
	N	28	28	28	28	28	28	28	28	28
SOL AYAK AMPLİTÜD	R	-0,020	0,097	0,219	0,18	0,06	-0,295	-0,280	-0,275	-0,080
	P	0,918	0,625	0,262	0,35	0,745	0,128	0,149	0,157	0,687
	N	28	28	28	28	28	28	28	28	28

“Ortostatik hipotansiyon” ve “üst ekstremitte tremoru” ile COMPASS-31 test skorları, KHD, SDY değerleri arasındaki istatistiksel korelasyon araştırılmıştır. Ortostatik hipotansiyon ile derin nefeste KHD düşüklüğü (**p=0,057**) ve SDY’de sağ ayak amplitüdünü düşüklüğü (**p=0,035**) korelasyon

göstermiştir. Üst ekstremitelerde tremoru ile "derin nefes ile istirahatteki KHD oranı" düşüklüğü (**p=0,047**) ve SDY sol ayak latansı uzaması (**p=0,029**) arasında anlamlı klinik korelasyon izlenmiştir. (Tablo 37) Bu durum ortostatik hipotansiyon ile kardiyak parasempatik ve sudomotor disotonominin birliktelik gösterebileceğini düşündürmüştür.

Tablo 39. COMPASS-31 Skorları, KHD, SDY Ortalama Değerleri ile Ortostatik Hipotansiyon, Tremorun Korelasyonu

	ORTOSTATİK HİPOTANSİYON	TREMOR
OT	0,680	0,429
VM	0,622	0,178
SM	0,496	0,247
GIS	0,476	0,864
M	0,711	0,609
PM	0,767	0,813
COMPASS-31 TOTAL	0,885	0,414
COMPASS-31YÜZDE	0,817	0,368
KHD İSTİRAHAT	0,341	1,000
DERİN NEFES	0,057	0,691
DERİN NEFES İSTİRAHAT FARKI	0,033	0,267
DERİN NEFES İSTİRAHAT ORANI	0,119	0,047
VALSALVA	0,861	0,673
AYAKTA	0,469	0,214
SAĞ EL LATANS	0,720	0,152
SAĞ EL AMPLİTÜD	0,298	0,324
SAĞ AYAK LATANS	0,197	0,082
SAĞ AYAK AMPLİTÜD	0,035	0,452
SOL EL LATANS	0,067	0,069
SOL EL AMPLİTÜD	0,857	,308
SOL AYAK LATANS	0,950	,029
SOL AYAK AMPLİTÜD	0,070	,187

KHD, SDY değerleri COMPASS-31 anket toplam skorları Spearman korelasyon analizi ile karşılaştırılmıştır. COMPASS-31 yüzdeler skor ile "OT", "SM" ve "M" skorları arasında istatistiksel açıdan güçlü klinik korelasyon izlenmiştir. COMPASS-31 total skor ile istirahat ve valsalva manevrasındaki KHD düşüklüğü arasında korelasyon izlenmiştir (**p=0,018**, **p=0,002**). COMPASS-31 yüzdeler skoru ile valsalva manevrasında KHD düşüklüğü ($p=0,012$) klinik korelasyon göstermiştir. COMPASS-31 yüzdeler skoru ile istirahatteki KHD düşüklüğü arasında ($p=0,067$) anlamlı düzeyde olmasa da $p<0,1$ altında klinik korelasyon izlenmiştir. (Tablo 38). COMPASS-

31 yüzdellik skor ile sağ ayaktaki SDY amplitüdü düşüklüğü arasında korelasyon izlenmiştir (**p=0,041**) (Tablo 39). Bu sonuçlar COMPASS-31 anketinin kardiyak otonomik ve sempatik sudomotor tutulumu göstermede duyarlı bir test olduğunu düşündürmüştür.

Tablo 40. COMPASS-31 Toplam Skorları ile KHD Ortalama Değerlerinin Korelasyonu

		COMPASS 31 TOTAL SKORU	COMPASS 31 YÜZDELİK SKORU			COMPASS3 1 TOTAL SKORU	COMPASS 31 YÜZDELİK SKORU
OT	R	0.591**	0.814**	İSTİRAHAT KHD	R	-0.429*	-0,338
	P	0,001	0,001		P	0,018	0,067
	N	30	30		N	30	30
VM	R	0,357	0.407*	DERİN NEFES KHD	R	-0,267	-0,222
	P	0,053	0,025		P	0,154	0,237
	N	30	30		N	30	30
SM	R	0.738**	0.698**	DERİN NEFES İLE İSTİRAHAT KHD FARKI	R	-0,160	-0,131
	P	0,001	0,001		P	0,399	0,491
	N	30	30		N	30	30
GIS	R	0.776**	0.593**	DERİN NEFES İLE İSTİRAHAT KHD ORANI	R	0,002	-0,008
	P	0,001	0,001		P	0,993	0,966
	N	30	30		N	30	30
M	R	0.671**	0.711**	VALSALVA KHD	R	-0.544**	-0.454*
	P	0,001	0,001		P	,002	,012
	N	30	30		N	30	30
PM	R	0.477**	0,220	AYAKTA KHD	R	-0,178	-0,219
	P	0,008	0,243		P	0,355	0,254
	N	30	30		N	29	29

Tablo 41. COMPASS-31 Toplam Skorları ile SDY Ortalama Değerlerinin Korelasyonu

		COMPASS-31 SKORU	TOTAL	COMPASS-31 SKORU	YÜZDELİK
SAĞ EL LATANSI	R	0,288		0,199	
	P	0,123		0,291	
	N	30		30	
SAĞ EL AMPLİTÜDÜ	R	-0,027		-0,088	
	P	0,886		0,645	
	N	30		30	
SAĞ AYAK LATANSI	R	0,092		0,109	
	P	0,629		0,567	
	N	30		30	
SAĞ AYAK AMPLİTÜD	R	-0,278		-0,375*	
	P	0,136		0,041	
	N	30		30	
SOL EL LATANS	R	-0,022		-,103	
	P	0,909		0,588	
	N	30		30	
SOL EL AMPLİTÜD	R	0,014		0,042	
	P	0,940		0,825	
	N	30		30	
SOL AYAK LATANS	R	0,219		0,286	
	P	0,244		0,126	
	N	30		30	
SOL AYAK AMPLİTÜD	R	0,117		0,093	
	P	0,538		0,624	
	N	30		30	

COMPASS-31 testinde alt bölümler ile KHD değerlerinin ilişkisi incelendiğinde istirahatte KHD düşüklüğü ile GIS ve M puanları arasında orta düzeyde, valsava manevrası ile KHD düşüklüğü ile GIS ve PM puanları arasında orta düzeyde, ayakta KHD düşüklüğü ile VM ve M puanları arasında zayıf düzeyde korelasyon izlenmiştir (**Tablo 40**). COMPASS-31 testinde alt bölümler ile SDY değerlerinin ilişkisi incelendiğinde sol ayakta latans uzaması ile OT ve VM puanları arasında orta düzeyde, sağ ayak latans uzaması ile PM puanları arasında zayıf düzeyde korelasyon izlenmiştir. (**Tablo 41**). COMPASS-31 toplam skorları ile elektrofizyolojik disotonomik tutulum bulguları korelasyon gösterse de anketin alt grupları kardiyak ve sudomotor disotonomiye ayırt etmede güçlü düzeyde korelasyon göstermemiştir. COMPASS-31 anketi disotonomiye taramada önemli bir araç olmakla birlikte sistemik disotonomiye ayırt etmek için elektrofizyolojik testlerin daha güçlü olduğu düşünülmüştür.

Tablo 42. COMPASS-31 Alt Grup Skorları ile KHD Ortalama Değerlerinin Korelasyonu

		KHD İSTİRAHAT	DERİN NEFES	DERİN NEFES İSTİRAHAT FARKI	DERİN NEFES İSTİRAHAT ORANI	VALSALVA	AYAKTA
OT	R	-0,130	-0,111	-0,123	-0,087	-0,276	-0,141
	P	0,492	0,560	0,518	0,647	0,140	0,465
	N	30	30	30	30	30	29
VM	R	-0,158	-0,271	-0,339	-0,184	0,010	-0,379*
	P	0,404	0,148	0,067	0,329	0,958	0,043
	N	30	30	30	30	30	29
SM	R	-0,168	-0,109	-0,054	-0,060	-0,246	-0,053
	P	0,374	0,566	0,776	0,751	0,189	0,783
	N	30	30	30	30	30	29
GIS	R	-0,520**	-0,154	-0,002	0,101	-0,487**	0,034
	P	0,003	0,417	0,993	0,596	0,006	0,860
	N	30	30	30	30	30	29
M	R	-0,547**	-0,244	0,003	0,256	-0,350	-0,407*
	P	0,002	0,193	0,989	0,172	0,058	0,028
	N	30	30	30	30	30	29
PM	R	-0,078	-0,071	-0,113	-0,090	-0,466**	0,054
	P	0,682	0,708	0,551	0,638	0,009	0,782
	N	30	30	30	30	30	29

Tablo 43. COMPASS-31 Alt Grup Skorları ile SDY Ortalama Değerlerinin
Korelasyonu

		SAĞ EL LATANS	SAĞ EL AMP.	SAĞ AYAK LATANS	SAĞ AYAK AMP.	SOL EL LATANS	SOL EL AMP.	SOL AYAK LATANS	SOL AYAK AMP.
OT	R	0,225	-0,069	0,166	-0,264	-0,165	0,052	0,438*	0,082
	P	0,232	0,716	0,382	0,159	0,383	0,785	0,016	0,668
	N	30	30	30	30	30	30	30	30
VM	R	0,180	-0,102	-0,121	-0,328	0,224	-0,129	0,493**	-0,281
	P	0,340	0,591	0,523	0,077	0,234	0,497	0,006	0,133
	N	30	30	30	30	30	30	30	30
SM	R	-0,012	0,011	-0,092	-0,231	-0,001	0,139	-0,106	0,239
	P	0,951	0,954	0,627	0,220	0,995	0,462	0,577	0,204
	N	30	30	30	30	30	30	30	30
GIS	R	0,130	-0,092	-0,024	-0,224	-0,112	0,035	-0,156	0,141
	P	0,493	0,629	0,899	0,234	0,555	0,853	0,411	0,459
	N	30	30	30	30	30	30	30	30
M	R	0,079	-0,021	0,167	-0,074	-0,118	0,057	0,090	0,105
	P	0,677	0,913	0,378	0,698	0,533	0,766	0,635	0,581
	N	30	30	30	30	30	30	30	30
PM	R	0,376*	0,237	0,152	0,165	0,048	0,020	0,210	0,187
	P	0,040	0,207	0,422	0,384	0,801	0,915	0,265	0,321
	N	30	30	30	30	30	30	30	30

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1. TARTIŞMA

KIDP hastalarında geniş çaplı liflerin etkilenimi ve morbidite birçok rutin test ile değerlendirilmekle birlikte ince lif etkilenimi ve disotonomik bulguların sistematik ve kantitatif yöntemlerle araştırıldığı çalışmalar sınırlı sayıdadır. Literatürde immün nöropatilerde otonomik disfonksiyonun değerlendirildiği çalışmalarda diyabet ve diğer sistemik hastalıklar sıklıkla dışlanmıştır. GBS geçirmiş hastalarda ise akut ve subakut döneme ait semptom ve bulguları bildirilmiş literatür birikimi olsa da bu hastaların yaşamının ilerleyen dönemlerine ait sekel bulguları ile ilgili veriler yetersizdir. Bu nedenle bu çalışmada KIDP hastalarında DM komorbiditesi olanlar ile birlikte ve karşılıklı değerlendirilerek ve GBS geçirmiş olan hastaların kronik dönemlerinin disotonomi ve dizabilite bulguların incelenmesi amaçlanmıştır.

KIDP'nin, DM'si olan hastalarda on kata kadar daha sık görüldüğü (101)(30) KIDP'li hastalarda ise DM insidansının %4-26 daha yüksek olduğunu (26)(101) bir görüştür. Ancak iki hastalık arasındaki ilişkinin tesadüfi olduğunu DM'nin KIDP gelişiminde majör bir risk faktörü olmadığı düşünülen çalışmalar da mevcuttur (26)(102). Diyabetik nöropatide patolojik bulgular mikrovaskülit ve iskemik hadiseler sonucunda hafif demiyelinizan özellikler ve ileti hızında yavaşlama ile tipik uzunluk bağımlı aksonal etkilenimle oluştururken KIDP'te ise miyelin kılıfa otoimmün saldırı sonrasında demiyelinizasyon ve sekonder olarak geç dönemde aksonal hasar görülmektedir (25). KIDP tanı kriterlerinde elektrofizyolojik kriterlerin önceliği ve hastalığın klinik seyrine daha az vurgu yapılması nedeniyle diyabeti olan nöropati hastalarının diyabete bağlı da görülebilen demiyelinizan elektrofizyolojik özellikler değerlendirilirken titiz davranılması önemlidir (26).

Tipik KIDP'te miyelinli ve geniş çaplı sinirlerdeki aksonal hasara bağlı alt ekstremitelerde güçsüzlük, ataksik yürüyüş kliniği bildirilmiş olup (21) çalışmamızda “saf KIDP” hastalarında motor bulguların belirgin olduğu ve

duyusal şikayetlerin eşlik edebildiği klinik kötüleşme sıkça gözlemlendi. “KIDP-DM” hastalarının 9’unda (%90) ise ilk şikayetin duyusal semptomatolojide olduğu sonraki ataklarda motor ve duyusal bulguların eşlik etmesi iki alt grubu klinik olarak ayırt etmek için önemli bir özellik olarak dikkat çekmiştir. Ayrıca elektrofizyolojik olarak da KIDP-DM hastalarında alt ekstremitelerde belirgin olmak üzere duyusal sinirlerde BKAP amplitüdü düşüklüğü ile aksonal kayıp ve yanıtsızlık daha sık görülmüştür. Çalışmaya alınan saf KIDP hastaları sıklıkla relapsing remitting şeklinde ataklı klinik seyir göstermekteyken KIDP-DM hastaları progresif klinik seyir göstermesi dikkat çekmiştir. Bu grup hastayı ayırt etmek için tipik diyabetik distal simetrik polinöropatiye kıyasla klinik olarak; subakut başlangıç, progresif motor zafiyetin olması elektrofizyolojik olarak; ileti blokları, temporal dispersiyon ve BOS protein yüksekliğinin eşlik etmesi (160) önemlidir.

Lomber ponksiyon immun nöropatilerde tanıyı desteklemek ve ayırıcı tanıları dışlayabilmek için sıkça uygulanmaktadır. Diyabetik polinöropatide de hafif BOS proteini yüksekliği görülebilmekle birlikte (25) güncel literatürde diyabetik hastalarda 50 yaş üzeri için BOS proteininin 60 mg/dL üzerinde patolojik kabul edilmesi önerilmektedir (110). Çalışmamızda “KIDP-DM” hastalarının yaş ve BOS protein düzeyi ortalamasının, “saf KIDP” hastalarına göre daha yüksek olduğu görülmüştür. KIDP-DM hastalarının daha yaşlı olduğu da göz önüne alınarak BOS protein düzeyi yüksekliğinin tanıda destekleyici bir belirteç olması literatür bilgisi ile uyumludur. Lyu ve arkadaşlarının çalışmasında KIDP hastalarında BOS protein düzeyi ile disotonomi arasında ilişki bulunmamış iken (161) çalışmamızda da ayakta KHD düşüklüğü ile BOS proteini yüksekliği arasında zayıf düzeydeki klinik korelasyon BOS protein yüksekliği ile disotonominin ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda diyabeti olan ve daha önce GBS geçirmiş gibi farklı hastalık grupları değerlendirildiği için BOS bulguları ve disotonominin ilişkisi bu bilgi çerçevesinde incelenmelidir.

GBS’de akut dönemde belirgin olmak üzere disotonomi sıkça görülmektedir ancak klinik olarak motor bulguların gölgesinde kalır. Bununla birlikte şiddetli ve hızlı ilerleyici motor bulgular ile erken dönemde ağır aksonal tutulumun görüldüğü GBS olgularında disotonomi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı daha belirgin bulunmuştur (52). “GBS geçirmiş” grupta Asya Güney ve Orta Amerika’ya benzer şekilde aksonal varyant sıklığı (%60) daha yüksek

bulunmuştur (47). Hasta sayısı sınırlı olduğu için otonomik özellikleri açısından varyantlar birbiriyle istatistiksel açıdan karşılaştırılamamıştır. Çalışmamıza alınan GBS geçirmiş hastalarda MFS varyantı olan bir hasta dışında diğer varyantlarda akut dönemde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmemiştir. Literatürde MFS varyantının %90'ında serumda anti-GQ1b pozitif bulunurken (37)(162) çalışmamızda MFS tanısı almış olan bir hastada AMAN varyantında sık görüldüğü bildirilen “anti-GM1 ve anti-GM2 IgG” sınırda pozitif saptanmıştır. Gangliyozid antikorlarına GBS patofizyolojisinde önemli bir yer atfedilmiş olsa da hastalığa spesifik kabul edilen antikorların her vaka için tespit edilme oranı düşüktür. Literatürde de bildirildiği gibi MFS varyantında erken dönemde ve ilk bulgu olarak disotonimini ve solunum depresyonunun görülebilmesi değerli bir bilgidir. (163,164) Çalışmamıza alınan diğer GBS varyantı hastalarında da akut dönemde nabız değişiklikleri, yutma güçlüğü, labil hipertansiyon, üriner retansiyon, kabızlık gibi diğer disotonomi bulguları da izlenmiştir.

GBS'de akut fazda sempatik hiperaktivite bulguları baskınken, iyileşme döneminde ise daha sıklıkla parasempatik disfonksiyon bulguları gözlemlendiği bildirilmiştir (165). GBS geçirmiş kişilerde kronik dönemdeki disotonomi bulgularının değerlendirildiği çalışmaların sınırlı sayıda olması nedeniyle çalışmamız bu açıdan önemlidir. Rawat ve arkadaşları 29 GBS hastasında ilk şikayetten ortalama 28 (14-45) gün sonra akut ve subakut dönemde 14 hastada (%48) sempatik hiperaktivitenin sık görüldüğünü, mekanik ventilasyon ihtiyacı, disfaji, dizartri, mesane disfonksiyonu, hipertansiyon gibi disotonomi semptomları bildirmişlerdir (166). Cortelfi ve arkadaşları akut dönemde disotonomi bulgularının belirgin olduğu bir GBS vakasında semptomların daha erken dönemde gerilemiş olduğunu ancak otonomik testlerin subklinik olarak 2-3 yılı bulan döneminde normalleştiğini bildirmiştir (167). Çalışmamıza alınan GBS hastaları ise sıklıkla ilk şikayetten 18 aydan ve sonraki dönemde değerlendirilmiş; en geç değerlendirilen hasta ilk şikayetinden 68 ay sonra çalışmaya alınmıştır.

GBS tanısı alan hastalarda tedavi ilişkili klinik dalgalanmalar üç ve daha fazla sayıda görülürse tanıda akut başlangıçlı KIDP düşünülebilir. Rekürrens gösteren GBS vakaları KIDP hastalık grubuyla kesişim gösterir ve bu grup vakalarda klinik takip önemlidir (56). Literatürde GBS geçirmiş vakalarla A-KIDP vakalarını ayırt etmek için elektrofizyolojinin erken dönemde çok yararlı

olmadığı, GBS vakalarında 26-35 haftalık dönemden sonra bile vakaların %25'inin demiyelinizan özellikler gösterdiği bildirilmiştir (87). Bu tarz vakaları klinik ve elektrofizyolojik özelliklerle birlikte değerlendirmek önemlidir.

KIDP hastalarının %18'inde vakaların GBS'yi taklit edebilecek şekilde akut başlangıçlıdır ve A-KIDP vakalarında disotonomi, kraniyal sinir tutulumu bulguları ve mekanik ventilasyon ihtiyacı GBS'nin akut dönemine benzer şekilde daha sık görülür (86) (168). Çalışmamızda KIDP olarak takip edilen 4 (%20) hastanın klinik başvurusu akut başlangıçlı olup bu oran literatür ile benzer sıklıktadır, yaşları ise saf KIDP'ye göre daha gençtir. Vakaların ikisinde toplamda iki, bir hastada ise üç klinik atak olmuştur. Bir hastada akut dönemde COVID-19 sonrası başlayan yüzünde hipoestezi, fasyal dipleji, yutma güçlüğü ile kliniği görülmüştür. Diğer bir vakada, şikayetler grip aşısı sonrasında başlamış, ilk atağında ağız çevresinde uyuşukluk, ikinci atağında tat duyusu kaybı, üçüncü atağında dispne ve dizartri ile kraniyal sinir tutulum bulguları gelişmiş ve IVIG tedavisi sonrasında şikayetleri gerilemiştir. A-KIDP olarak prezente olmuş vakaların disotonomi semptomları ise saf KIDP vakalarına göre daha sık ve daha şiddetli olup hiçbirinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmemiştir.

KIDP ve disotonik tutulumun ön planda görüldüğü; sersemlik hissi, çarpıntı, amnezi periyotları, POTS ve pozisyon ile plazma NA düzeyi düşüklüğü gösteren (169); sağ hemitoraks ve yüz yarımında hiperhidrozun ilk bulgunun olduğu daha izole vakalar (170); MGUS ilişkili ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon, GIS disotonomi, anhidrozis ile yaygın disotonik bulguların olduğu vaka bildirimleri (171) mevcuttur. Şiddetli diyare, ağırlı parestezi, desteksiz yürüyememe şikayetleriyle başvuran bir diğer vakada ortostatik hipotansiyon ve elektrofizyolojik olarak kardiyak parasempatik disfonksiyon bildirilmiştir. KIDP'nin miyelin kılıf dışında akson veya gangliyona direkt saldıran immünreaktif bir formunun olabileceği vurgulanmıştır (172). KIDP hastalarında daha geniş çalışmalarda klinik disotonomi araştırıldığında GIS, OT, SM sistemi etkileyen bulgular daha sık bildirilmiş olup herhangi bir semptom göstermeksizin elektrofizyolojik testlerle saptanabilecek ölçüde hafif ve subklinik (173) bulguların da görülebileceği bildirilmiştir.

COMPASS-31, OSS'ye ait disotonomik semptomların klinik bulgulara dayanarak sorgulandığı bir test olup literatürde kronik dönem immün demiyelinizan nöropatiler için kullanıldığı kısıtlı sayıda çalışma vardır. COMPASS-31'in ince lif nöropatisini teşhis etmek için biyopsi gibi objektif testler öncesinde iyi bir tarama testi olduğu bildirilmiştir (174). Nörodejeneratif hastalıkları ayırt etmede kardiyak otonomik testler kadar hassas ve kullanışlı bir araç olduğu (175), tip 2 DM hastalarında KHD testleri ve COMPASS-31 anketinin kardiyak disotonomi teşhisi için güvenilirliğini (176) bildirilmiştir.

Çalışmamızda COMPASS-31 toplam skoru ile disotonomik semptomların sıklığı ve şiddeti “GBS geçirmiş” ve “saf KIDP” hasta grubunda benzer düzeyde bulunmuş olup “KIDP-DM” hasta grubunda ise anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. GBS geçirmiş hastalarda kronik dönemdeki disotonomik şikayetlerin sıklığı ve şiddetinin daha düşük olması ise aktif inflamatuvar sürecin sonlanması ile disotonomik semptomların buna paralel olarak düzeldiğini düşündürmüştür. Test sırasındaki HBA1c düzeyi ile COMPASS-31 anketi ile sorgulanan disotonominin şiddeti arasında korelasyon gözlenmemiştir. Hastalık süresi ile disotonomik semptomlar arasında korelasyon yoktur.

DM otonomik nöropatiye yol açan en sık etyolojik sebeplerden biridir. Diyabetin süresi, erken yaşta başlaması ve kötü regüle seyretmesi disotonominin sıklığı ile ilişkilidir (177). Tip 1 diyabet için glisemik kontrolün bozulması, tip 2 diyabet için ayrıca hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci ve hiperinsülinemiye hastalık patogenezinde rol oynar. Kronik obstrüktif uyku apne sendromu, intermittant hipoksi ve ağrılara bağlı olarak santral paraventriküler, arkuat nükleus, karotid kemoreseptörleri uyarılmasıyla sempatik hiperaktivite oluşur. Bu durum gece boyunca bozulmuş vagal aktivite ve “nondipping fenomen” ile gece arteriyel tansiyonun düşmemesine, gün içinde aktifken ortostatik hipotansiyona (31) yol açar. DM patogenezinde hem santral sinir sisteminin, hem de periferik sinir sisteminde miyelinli kalın liflerin yanı sıra miyelinsiz veya az miyelinli ince liflerin etkilenmesi disotonominin gelişiminde rol oynayabilir. Bununla birlikte kalp ve diğer iç organlarda disotonomik bulguların yanı sıra nöropatik ağrı, sıcak intoleransı, hipo-anhidrozis kliniğiyle sudomotor disotonomi görülebilir (177)(178).

Diyabetin bahsedilen mekanizmalarıyla KIDP-DM hastalarında saf KIDP'e göre disotonomik şikayetlerin daha sık ve şiddetli görülmesi olağandır. Kalita ve arkadaşları; KIDP-DM hastalarında disotonominin saf KIDP hastalarına göre daha sık görüldüğünü bildirilmekle birlikte iki grupta da immün tedavi ile nörolojik klinik iyileşmenin olduğunu ancak diyabeti olan hastalarda erken dönemde aksonal kaybın görülerek prognozun daha kötü olabileceği bildirilmiştir. (179)

OSS'ye ait disotonomik semptomlar COMPASS-31 test bataryasında tek tek sorgulandığında hastaların %96 (29)'sında en az bir disotonomik semptom görülmüştür. İncelenen literatürün çoğunda KIDP'te disotonomi ek hastalığı olmayan ve tipik klinik özellik gösteren vakalarda değerlendirilmiş, DM gibi komorbid hastalıkları olan vakaları ise dışlanmıştır. Pasangulapati ve ark., hastalık süresi 4 yılın üzerinde olduğu ek hastalığı olmayan KIDP hastalarında, COMPASS-31 testi ile disotonomik semptom sıklığını %78,9 (30) olarak bildirmiştir. Standardize anket kullanmadan otonomik semptomların sorgulandığı diğer çalışmalarda ise otonomik semptomlar %19-64 (173)(180)(161)(181) sıklığında, bazı çalışmalarda ise otonomik semptom izlenmeksizin subklinik disotonomi bulgularının (161)(182) olabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızdaki saf KIDP ve KIDP-DM hastalarının tamamında 20 (%100) COMPASS-31 anketinde en az bir bölümde disotonomik semptom tespit edilmiş olup "KIDP-DM" hastalarındaki disotonomi semptomlarının şiddeti saf KIDP hastalarına göre daha fazladır. "GBS geçirmiş" olanların %90 (9)'unda en az bir bölümde disotonomik etkilenim mevcuttur. KIDP'te disotonomi semptom sıklığının yüksek olması vakaların hastalık sürelerinin uzun olması ile ilişkili olabilir. GBS geçirmiş olan hastalar için ise ilk tanı sonrası uzun süre geçmesine rağmen disotonominin sık görülmesi çelişkili bir durum gibi durmaktadır. Ayrıca standardize bir anket çalışmasıyla bulgular sorgulandığı için daha yüksek oranda geri bildirim alınmış olabilir. Bu durum çalışma sonuçlarımızı değerli kılmaktadır.

COMPASS-31 anketinin alt parametreleri olan OT, VM, SM, GIS, M, PM bölümlerinde disotonomi sıklığı açısından hastalık alt grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir. %70 (21) hastada SM, %66 (20)'sinde PM, %63 (19)'ünde GIS, %56 (17)'sında OT, %53 (16)'ünde M, %33

(10)'ünde ise VM sisteme ait semptom izlenmiştir. COMPASS-31 yüzdelik puanlamada en az 4 bölümün etkilendiği veya OT bölümünden puan alan hastaların daha yüksek puanlar aldığı ve otonomik disfonksiyonun daha şiddetli olduğu dikkati çekmiştir. Bu hastaların büyük çoğunluğunun COMPASS-31 yüzdelik puanı 50'nin altında olup sadece KIDP-DM hasta grubunda bir hasta %59,9 puan almıştır. GBS geçirmiş hasta grubunda ise DM tanısı olmayan ancak asemptomatik HBA1c düzeyi sınırda yüksek olan vakalarda disotonomi bulgularının diğer GBS geçirmiş hastalara göre daha sık ve şiddetli olduğu görülmüştür. Böylece ek hastalığı olmayan "saf KIDP" ve "GBS geçirmiş" hastalarındaki disotonomi bulgularının sık görüldüğü ancak daha hafif şiddette olduğu söylenebilir.

"GIS" sistemin sorgulandığı bölümden alınan puanlar "KIDP-DM" hastalarında daha yüksek iken; GBS geçirmiş ve saf KIDP hastalarında zayıf düzeyde anlamlılık gösterse de daha düşüktür ($p=0,088$). KIDP hastalarında GIS'e ait disotonomik semptomlar çeşitli çalışmalarda %5 (181), %19 (173), COMPASS-31 testiyle ise %52 (183) sıklığında bildirilmiştir. Çalışmamızda "saf KIDP" hastalarında GIS'e ait disotonomi semptomları; %50 (5) ile COMPASS-31 anketiyle yapılan literatüre (183) benzer oranda bulunmuştur.

"KIDP-DM" hastalarında GIS'e ait disotonomi semptomları hastaların %90'ında görülmüştür. Singh ve arkadaşları Tip 2 DM'si olan hastaları COMPASS-31 anketi ile sorgulandığında genel disotonomi ile GIS bölümündeki disotonominin daha yüksek olduğu vakalarda kardiyak disotonominin daha sık görüldüğünü bildirilmişlerdir (184).

GBS geçirmiş hastaların ise %50 (5)'sinde GIS disotonomik semptomu görülmüştür. GBS hastalığının akut döneminde GIS'i etkileyen enfeksiyonlara yanıt olarak immün aktivite ile çapraz reaksiyonlar sıkça bildirilmiştir. GIS trakttaki sempatik ve parasempatik otonomik lifler de etkilenebilir. Buna bağlı olarak akut döneminde disfaji, gecikmiş gastrik boşalma, gastroparezi, fekal inkontinas ve ileus bildirilmişken (185)(186) GBS'nin kronik döneminde GIS'e spesifik disotonomiye bildiren literatür bilgisi yoktur.

OT'nin değerlendirildiği bölümde inflmatuar nöropati hastalık alt grupları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Literatürde KIDP hastalarında ortostatik semptom sıklığı çeşitli çalışmalarda %22 (181), %35 olarak

bildirilmiş iken; bir çalışmada %17,6 (3) hastada eğik masa testinde bilinç kaybına neden olabilecek ortostatik yetmezlik bulguları bulunmuştur (180). OT semptomlarının COMPASS-31 testi ile sorgulandığı çalışmada bu sıklık %58 (183) olarak bildirilmiş olup çalışmamızdaki saf KIDP grubundaki OT bulguları %60 (6) ile literatüre benzerdir. “KIDP-DM” hasta grubunda ise %70 (7) sıklığında görüldü.

GBS hastalarının önemli bir kısmı akut dönemde parezi nedeniyle ayağa kaldırılamadığı için ortostatik semptomlar değerlendirilemeyebilir ancak ani tansiyon düşüklüğü ve yüksekliği ile labil hipertansiyon sıkça bildirilmiştir. Literatürde ortostatizm ve senkopa yol açabilen ortostatik hipotansiyon bulguları olan bir GBS vakasında takibinin dördüncü ayında hastanın ancak midodrin 5mg tablet olarak ayağa kalkabildiği, dokuzuncu ay takibinde hala asemptomatik ortostatik hipotansiyonu olduğu bildirilmiştir (167). Çalışmamızda GBS öyküsü olanlarda COMPASS-31 anketi ile sorgulanan OT bulguları %40 (4) oranında görülmüş olup bunların yarısında subklinik HBA1c yüksekliği saptanmıştır. Ek hastalığı olmayan 2 olguda ise GBS sonrası tedavi gerektirmeyen düzeyde daha nadiren de olsa ortostatizm semptomlarının devam etmesi, akut inflamatuvar demiyelinizan süreçlerde uzun süre boyunca devam edebilen ortostatik disotonomik bir hasarın bulunabileceğini gösterebilir.

Sempatik sudomotor aktivitenin değerlendirildiği “SM” bölümünde KIDP ve “GBS geçirmiş” hastalar benzer şekilde puanlar alırken “KIDP-DM” hastalarındaki sekretomotor disotonomik semptomlar daha sık ve şiddetlidir. Literatürde KIDP hastalarında aşırı terleme semptomları %5 (181), %47 (180) gibi bildirilmişken %23 vakada ağız kuruluğu gözlenmiştir. Pasangulapati ve ark. idiopatik KIDP hastalarında COMPASS-31 ile sudomotor disotonomiye %52 (183) sıklığında bulmuş; çalışmamızda ise “saf KIDP” vakalarında SM disotonomi %70 vakada görülmüş ve literatüre göre daha sık bulunmuştur. SM bölümünden “KIDP-DM” hastalarının 8 (%80)’i, puan almış olup bu oran “saf KIDP” vakalarına göre de daha sıktır.

Sudomotor hiperfonsiyon GBS’nin akut döneminde sık görüldüğü bildirilmekteyken, Rawat ve arkadaşları GBS’nin subakut döneminde de %48 oranında sudomotor aşırı aktivite ile hiperhidrozisin baskın olduğunu bildirilmiştir (166). Çalışmamızda ise COMPASS-31 testi ile subakut

dönemde benzer şekilde %50 sıklığında sekretomotor disotonomi bulguları izlenmiştir.

PM bölümünde; görme keskinliği ve ışığa hassasiyet gibi şikayetlerin sorgulanmıştır. “Saf KIDP” hastaları %60, “KIDP-DM” ve “GBS geçirmiş olan” hastalar ise %70 sıklığında yüksek oranda disotonomik bulgusu vardı. Pasangulapati ve ark. ise idiopatik KIDP’de kuru göz bulgularını %91 sıklığında (183) bildirmiştir.

El ve ayakta renk değişikliklerinin sorgulandığı VM bölümünde ise anketin diğer bölümlerine göre daha az sıklıkta semptom bulundu. Pasangulapati ve ark. COMPASS-31 anketinde VM disotonomiyi %18 (183) sıklığında bildirilmişken çalışmamızdaki “saf KIDP” hastalarında VM semptomlar %30 sıklığında literatürde bildirilenden bir miktar daha sıktır. Öte yandan “KIDP-DM” hastalarında VM semptomları %50 iken, “GBS geçirmiş” olanlarda %20 sıklığında bulunmuştur.

KIDP hastalarında miksiyon ilişkili disotonomik semptomlar çeşitli çalışmalarda %16-17 (181)(180)(173) sıklığında saptanmışken COMPASS-31 anketi ile %15 (183) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda M bölümündeki disotonomi sıklığı saf KIDP’te %40 ile literatürden daha sık bulunmuşken; “KIDP-DM” grubunda ise işeme fonksiyonlarındaki disotonomi %70 sıklığındadır. GBS hastalarında akut dönemde yapılan ürodinamik çalışmalarla hiperaktif sempatik sinir uyarımı ve internal üretral sfinkter obstrüksiyonuna bağlı olarak akut üriner retansiyon vakaları bildirilmiş olup (187) bir çalışmada akut dönemdeki mesane disfonksiyonu; hastalık şiddeti ve bağırsak disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (165). Çalışmamızda ise GBS geçirmiş grupta M disotonomik semptomu %33,3 sıklığında olması dikkat çekicidir.

COMPASS-31 anketinin güncel versiyonunda seksüel fonksiyonlara ait soruları içermediği için çalışmamızda bu alana ait şikayetler sorgulanmamıştır. Literatürde KIDP hastalarında erektil disfonksiyon %23-41 (183)(180) sıklığında bildirilmiştir. Zaeem ve arkadaşları GBS’de motor bulguları geriledikten sonraki kronik dönemde erektil disfonksiyonun devam edebildiğini (185) yayınlamıştır.

Elektrofizyolojik değerlendirme çalışmamızın metodolojisinde ana bileşen olup bu açıdan detaylı analizlerle değerlendirildiğinde; COMPASS-31 toplam skorları ile elektrofizyolojik otonomik testlerden istirahat, valsalva manevrasındaki KHD düşüklüğü ve alt ekstremitelerde SDY amplitüdü azalması korelasyon göstermiştir. Hasta grubumuzda elektrofizyolojik testlerle saptanabilen kardiyak otonomik nöropati ve sempatik sudomotor disfonksiyon bulguları ile COMPASS-31 anketi ile gösterdiği bu korelasyon; KIDP ve GBS geçirmiş hasta grubunda COMPASS-31 anketinin elektrofizyolojik testlerden önce klinik disotonomiye taramak için kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Anket alt bölümlerinden GIS ve M bölümünden alınan yüksek puanlar ile elektrofizyolojik olarak istirahat, ayakta ve valsalva manevrasıyla düşük KHD değerlerinin orta düzeyde korelasyonu dikkate değer bir durumdur. Ancak manevralarla kaydedilen KHD değerleri ile OT skorları arasında korelasyon görülmemiştir. Bu durum COMPASS-31 testinin disotonominin varlığını göstermede önemli bir test olduğunu ancak kardiyak veya sudomotor gibi disotonominin alt tipilerini ayırt etmede elektrofizyolojik testler kadar güçlü olmadığını düşündürmüştür.

Elektrofizyolojik otonomik testlerde istirahatteki KHD ortalama değerleri “KIDP-DM” hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diğer hasta gruplarında ise KHD manevralarıyla kontrol gruba göre anlamlı farklılık görülmemiştir. DM’de prediyabetik dönemden itibaren taşikardi, QT uzaması, ortostatik hipotansiyon, KHD’de azalma, ventriküler aritmi gibi kardiyak otonom nöropati (KON) bulgularının görülebildiği ve bunun morbidite ve mortaliteyi artırdığına ilişkin veriler gösterilmiştir (31). Bu durum KHD’de azalmanın DM komplikasyonlarına tanı koymada erken dönemde bir belirteç olabileceği görüşünü güçlendirmiştir (188). Bu çalışmaları destekler şekilde tip 2 diyabet hastalarında hiperglisemi ve sempatik hiperaktivitenin kardiyak disotonomiye yol açtığı; elektrofizyolojik olarak istirahatte KHD’de azalma ve kalp hızında artış ile seyredildiği bildirilmiştir (189,190). Diyabetik hastalarda KHD değerlerinde düşüş ile tespit edilen KON, kan şekeri regülasyonu bozularak HBA1c değeri yükseldikçe daha sık görülür. Bu durum KON’un erken dönemde teşhisi ve tedavisi için diyabetik hastaların kardiyovasküler refleks testler ile taranmasını gündeme getirmiştir (32). Çalışmamızda KIDP-DM hastalarında

istirahatteki KHD düşüklüğünün saf KIDP grubuna göre belirgin olarak görülmesi, diyabetik hastalarda kısa süreli elektrofizyolojik testlerle kardiyak otonomik etkilenimin gösterilebilmesi açısından kıymetlidir.

KHD etkilenimi açısından hastalar tek tek değerlendirildiğinde “Saf KIDP” grubunda %20 (2) hastanın istirahatte, 1 (%10) hastanın derin nefes ile KHD değerleri kontrol gruba kıyasla düşük bulunmuştur. KIDP hastalarında istirahatte KHD etkilenimi %18 sıklığında (161) bildirilmiş olup çalışmamızdaki oran ise %20 ile benzer bulunmuştur. Derin nefes ile KHD etkilenimi KIDP grubunda %10’dur. Literatürde KIDP hastalarında derin nefes ile KHD etkilenimi ise %9 (161), eğik masa testi ile %76 ile (183) geniş bir aralıkta bildirilmiştir. Bu bakış açısıyla eğik masa testi kardiyak disotonomiye saptayabilmek için oldukça duyarlı bir yöntem olarak gözükmektedir.

KIDP-DM hastalarının %40’ında istirahatte, %60’ında derin nefes ile KHD kontrol grubuna kıyasla düşük bulunmuştur. Çeşitli manevralar ile KHD’nin incelenmesi KON’u değerlendirmek için önemlidir. Test sırasındaki HBA1c düzeyi ile KON arasında korelasyon görülmemiş olması ise kısıtlı sayıda hasta ile çalışılması veya hastaların tedavi altında olmaları, kan şekerinin regüle olmadığı dönemde daha önceden gelişmiş KON bulguları da bu durum ile ilişkili olabilir. “KIDP-DM” hastalardaki derin nefes ile KHD düşüklüğünün “saf KIDP” grubuna göre daha fazla hastada görülmesi; KIDP’nin kendisinin kardiyak parasempatik fonksiyonlar üzerinde etkisinin daha nadir olması ilişkili olabilir. Bu durum saf KIDP hastalarındaki kardiyak mortalite ve morbidite riskinin KIDP-DM hastalarına göre daha düşük olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Valsalva ile saptanan kardiyovagal disfonksiyon, idiopatik KIDP hastalarında %17-47 sıklığında (180)(161)(183), ayakta %21-29 sıklığında(182)(180), CASS testi ile %21 sıklığında (173) bildirilmiştir. “Saf KIDP” ve “KIDP-DM” hastaları tek tek değerlendirildiğinde hastaların valsalva manevrası ve ayakta KHD değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşüklük bulunmamıştır. Bu veriler ışığında istirahat ve derin nefes manevraları ile KHD, valsalva ve ayakta KHD’ye göre kardiyak disotonomiye saptamada daha duyarlı bir yöntem olarak gözükmektedir. Bu durum valsalva manevrasının

pozitif basınç ölçümü yapılmadan, sadece verilen sesli komutlar yardımıyla uygulanmış olması ile ilişkili olabilir.

GBS hastalarında akut dönemde olguların üçte ikisinde kardiyovasküler disregülasyonun baskın olduğu disotonomi bildirilmiş olmakla birlikte (15) 24 saatlik kardiyak monitorizasyon ile de kardiyak parasempatik disfonksiyonun sık görüldüğü bildirilmiştir (191)(192). Sempatovagal dengesizlik ile mekanik ventilasyon ihtiyacı ilişkili bulunmuştur. Hastaların subakut ve kronik dönemine ait disotonomi bulgularının araştırıldığı çalışmalar ise kısıtlı sayıdadır. Subakut dönemdeki disotonominin araştırıldığı bir çalışmada olguların %90 (26)'sında KHD azalmıştır. Hastalık başlangıcı ve test arasındaki süre ile KHD düşüklüğü arasında korelasyon izlenmişken fonksiyonel motor etkilenim ile KHD arasında korelasyon görülmemiştir (166). Ortostatizm bulguları ile başvuran GBS vakasının dokuzuncu ayda derin nefes ile KHD, yirmi birinci ayda ise valsalva ile KHD normalleşmiştir (167). 16-72 yaşları arasında olan, 6 GBS hastası KHD testleri ile takip edilmiş, kardiyak parasempatik disfonksiyon en sık olarak 2-6 haftalık subakut dönemde görülmüşken, 3-18 aylık takipte bulguların normalleştiği bildirilmiştir (193).

Çalışmamızda GBS geçirmiş hastaların %80 (8)'i ilk tanı sonrasında 18 aydan daha geç dönemde değerlendirilmiştir. Ek hastalığı olmayan "GBS geçirmiş" hastalarda akut ve subakut dönemin aksine özellikle 18 ay ve sonrasındaki dönemde kardiyak parasempatik disfonksiyonun literatür ile benzer şekilde nadir görülen bir durum olduğu, sıklıkla normalleşebildiği görüldü. Bu durum GBS patogenezindeki akut dönemdeki kardiyak disotonominin reversibl olabileceğini düşündürmüştür.

Ortostatizm çeşitli çalışmalarda klinik ve elektrofizyolojik olarak farklı yöntemlerle değerlendirilmiştir. KIDP hastalarında Stamboulis ve arkadaşları 5. ve 10. dakikalardaki postural tansiyon ölçümlerindeki düşüşlerin daha sık görüldüğünü bildirmiştir (180). Lyu ve arkadaşları %17 (2) hastada sistolik kan basıncında 20 mm Hg üzerinde düşüş gösteren hastada ortostatik hipotansiyon geliştiğini kabul etmişken, %25 (3) hastada sınırda 14-18 mm Hg sistolik tansiyon düşüklüğü geliştiğini bildirmiştir. Sınırda tansiyon düşüklüğü olan hastalarda ayakta beklenen sürenin uzatılarak tansiyon ölçümünün tekrarlanması önermişlerdir (161). İdiopatik KIDP

hastalarındaki ortostatik hipotansiyon sıklığı literatürde %2-23 (161)(180) bildirilmiş olup çalışmamızda “saf KIDP” hastalarında bu sıklık %20 bulunmuştur. Ölçüm yapılan “KIDP-DM” hastalarında ise ortostatik hipotansiyon sıklığı %22,2 bulunmuştur. Literatürde KIDP hastalarında valsalva manevrası, eğik masa testi gibi testlerle sempatik adrenerjik disotonomi sıklığı %9-47 aralığında bildirilmiştir (183)(173,180)(161).

GBS’de akut dönem Yerdelen ve arkadaşları hastalarının yarısını ayağa kaldıramamışken ayağa kaldırılan hastalarda ise ortostatik sersemlik hissi, labil tansiyon ve ani nabız değişikliklerinin sık görüldüğünü bildirmiştir (192). Subakut dönemde GBS hastalarında otonomik bulguların değerlendirildiği bir çalışmada da ortostatik hipotansiyon sıklığı %10 bildirilmiş (166) olup çalışmamızda kronik dönemde de %10 sıklığında nadir olarak görüldü. Bu hasta ek hastalığı olmayan 29 yaşında AMSAN varyantı geçirmiş olup ilk tanıdan 46 ay sonra değerlendirilmiştir. Ayrıca COMPASS-31 testinde OT puanları da yüksek olup ortostatizm semptomları şiddetlidir.

OT disotonomisi “saf KIDP” grupta %60 (6), “KIDP-DM” grupta %70 (7), GBS geçirmiş grupta %40 (4) sıklığında bulunarak ortostatik hipotansiyona göre daha sık görüldü. Gelecekte dizayn edilecek çalışmalarda inflamatuvar polinöropati olgularında sempatik adrenerjik disotonomi; eğik masa testinde valsalva manevrası ile nabız değişikliği gibi diğer testlerle de araştırılarak sonuçlar COMPASS-31 anketiyle karşılaştırılmalıdır.

Verilerimizde ise COMPASS-31 anketinde sempatik adrenerjik disotonomiyi gösterebilen OT ve VM skorlarının alt ekstremitelerde SDY etkilenimi ile orta derecede korelasyon göstermesi klinik açıdan önemli bulunmuştur. Ancak sudomotor disotonominin değerlendirildiği SM bölümündeki skorlar ile SDY arasında korelasyon görülmemesi de dikkate değerdir.

Elektrofizyolojik olarak sempatik sudomotor disotonomi değerlendirildiğinde SDY’nin pek çok endojen ve eksojen faktörden etkilenebildiği gözlenmiştir. SDY latansının ilerleyen yaş ile fizyolojik olarak uzayabildiğini, 60 yaş üzerindeki sağlıklı deneklerin %50’sinde SDY yanıtının elde edilemeyebileceğini bildiren çalışmalar vardır (159)(194). Dört ekstremitenin birinde yanıt alınamamışsa ya da sağ-sol arasında %50 amplitüd farkı mevcutsa sonuçları patolojik kabul eden çalışmalar da mevcuttur (151). Her ne kadar bazı araştırmacılar tarafından düşük amplitüd veya uzamış latans

anormal yanıt olarak değerlendirilebilse de SDY'nin morfoloji ve amplitüdlerinde büyük değişkenlik olması, habitüasyon gösterebilmeleri sebebiyle, genellikle yanıtın alınamaması daha kesin olarak patolojik kabul edilir. Çalışmamızda dört ekstremitede elde edilen SDY dört veya beş yanıtın latans ve amplitüdlerinin ortalaması alınarak değerlendirildi ve SDY latansının uzaması veya yanıtı alınamaması sudomotor disotonomi olarak değerlendirildi. Literatür ile benzer şekilde kontrol ve hasta grubundaki gönüllülerin yaşı ilerledikçe alt ekstremitede belirgin olmak üzere SDY amplitüdünün düştüğü görülmüştür.

Sudomotor disfonksiyon tek tek değerlendirildiğinde saf KIDP hastaların %70 (7)'inde değişen derecelerde görüldü. İdiopatik KIDP hastalarında literatürde SDY etkilenimi %5-%63 (183)(180)(161) arasında QSART testi ile %34 (173), TTT ile %35 sıklığında bildirilmiştir (182). “Saf KIDP” hastalarında kronik dönemde kardiyak parasempatik etkilenimi literatüre benzer oranda seyrek (%10) görülmüş olup sudomotor sempatik etkilenim ise literatüre göre bir miktar daha yüksek oranda (%70) saptandı.

“KIDP-DM” hastalarında SDY latansları hastaların %90'ında değişen derecelerde etkilenmiş olup bu oran saf KIDP hastalarına göre daha sıktır. SDY alınamaması ile HBA1c düzeyi arasında ise ilişki yoktur. Tüm hasta gruplarında COMPASS-31'de SM disotonomisi yüksek oranda görülmüş olsa da subklinik elektrofizyolojik sudomotor etkilenim ise daha yüksek oranda bulundu.

Diyabetik KON'u tahmin etmede sinir ileti çalışmaları ile SDY'nin ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada kardiyak disotonomisi olan hastalarda SDY latansının daha uzun ve amplitüdünün daha düşük olduğu görülmüştür (195). Sudomotor disfonksiyon cilt biyopsisinde ter bezi innervasyon indeksi (SGII) ile analiz edildiğinde HBA1c seviyeleri daha yüksek olan bireylerde sudomotor etkilenim daha sık bildirilmiştir (196). Bir başka çalışmada diyabetik grupta SDY yanıtı alınamayan hastalarda postural hipotansiyon SDY yanıtı alınabilen hastalara göre daha sık görülmüştür. Ayrıca diyabetik hastalarda SDY amplitüdü düşüklüğü ile kardiyak otonomik etkilenim ve postural sistolik hipotansiyon korelasyon göstermiştir. Disotonomi tetkik edilirken sempatik sudomotor disfonksiyonun araştırılmasının hassas ve destekleyici bir yöntem olduğu belirtilmiştir (197). Çalışmamızda da “KIDP-

DM” grubunda “saf KIDP” grubuna göre elektrofizyolojik testlerde daha yüksek oranda disotonik tutulum görüldü. Bu durum KHD ve SDY elektrofizyolojik testlerinin inflamatuvar demiyelinizan polinöropatilerin takibinde kardiyak morbidite ve mortalitede etkili olan disotoniyi ortaya koymada yararlı olabileceğini düşündürmüştür.

Ortostatik hipotansiyonu olan %22,2 (2) “KIDP-DM” hastasında aynı zamanda kardiyak parasempatik ve sempatik sudomotor etkilenim birlikte görülmüştür. Farklı otonomik sistemlerin bir arada etkilenebilmesi nedeniyle otonomik testlerin beraber değerlendirilmesi faydalıdır. Ortostatik hipotansiyon varlığı ile “derin nefeste”ki KHD düşüklüğü, SDY’de sağ ayak amplitüdü düşüklüğü arasında anlamı düzeyde izlenen korelasyon elektrofizyolojik disotoniminin aynı anda farklı alanlarda görülebildiği ve birlikte değerlendirilmesi (195) görüşü ile uyumludur.

“GBS geçirmiş” hastaların tümünde değişen derecelerde elektrofizyolojik sudomotor etkilenim görülmüştür. 42 yaşında “GBS AMAN” varyantı geçiren subakut dönemde kompleks bölgesel ağrı sendromu tanısı alan hasta, ilk tanıdan 9 ay sonra çalışmaya alındığında üç ekstremitede SDY’nin alınamamış olması dikkat çekicidir. Dört ekstremitede SDY’si alınamayan GBS AİDP varyant geçirmiş olan bir diğer hastanın ileri yaşı (71 yaş) ve asemptomatik HBA1c düzeyi yüksekliğinin (%6,6) olması da sudomotor disotonimi ile ilişkili olabilir.

Akut dönemdeki GBS hastalarında elektrofizyolojik sudomotor disotonimi %35-50 sıklığında (191)(192) bildirilmiş olup çalışmamızda kronik dönemdeki %100 sıklığında görüldü. Buna zıt olarak manevralarla değerlendirilen KHD ile kardiyak otonomik nöropati ise ek hastalığı olmayan GBS geçirmiş kronik dönem hastaların hiçbirinde görülmedi. Bu hasta grubunda dizayn edilecek çalışmalarda uzun süreli kardiyak holter monitorizasyonu ile kardiyak disotonimi değerlendirilmelidir. Bu durum GBS’ye bağlı kardiyak disotoniminin kronik dönemde iyileşebileceğini, sempatik sudomotor disotoniminin ise sekel özellik gösterebileceği düşünülmüştür.

İnflamatuvar polinöropatilerdeki otonomik bulguların araştırıldığı çalışmalarda hastalar sıklıkla şikayet başlangıç sürelerine, ilaç kullanım durumlarına göre sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda ise klinik özelliklerine ve

hastalık dönemlerine göre de analizler yapılmıştır. Hastalık aktivitesi ile COMPASS-31 anket skorları, kardiyak disotonomi arasında korelasyon görülmemiştir. SDY latans veya amplitüdlere ise atak, remisyon ve progresyon dönemlerinde kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş olup hastalık dönemlerine göre belirgin farklılık göstermeksizin sempatik sudomotor disfonksiyon sıkça görülmüştür. Verilerimize benzer şekilde Azeez el Hamadani ve arkadaşları da KIDP hastalarında hastalık dönemlerine göre disotonomi bulgularının değişiklik göstermediğini bildirmiştir (198).

Fonksiyonel motor kas gücü ile disotonomik bulguların ilişkisi araştırıldığında, MRC skoru ile istirahat KHD düşüklüğüyle klinik veren kardiyak disotonomi korelasyon göstermiştir. İstirahatte KHD düşüklüğü “KIDP-DM” hastalarında daha sık görülmüş olup kardiyak disotonomi ile kardiyak mortalite riski ile motor, duyuşal özürüllük arasındaki ilişki önemlidir. Saf KIDP hastalarında ise daha nadiren görülen (%20) istirahat KHD düşüklüğü ise bu hasta grubunda kardiyak disotonomi ile fonksiyonel motor dizabilite arasında zayıf bir ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Diğer kardiyak manevralarla saptanan kardiyak disotonomi ve sudomotor disotonomi ile motor dizabilite arasında ise korelasyon görülmemiştir. Lyu ve arkadaşları (161) da tipik KIDP hastalarında kardiyak disotonomi ile fonksiyonel motor özürüllüğün ilişkili olmadığını bildirmiştir.

Duyuşal dizabilite ile COMPASS-31 anketinde disotonomi bulguları arasında korelasyon görülmüştür. Ayrıca elektrofizyolojik sudomotor disotonomi ile derin duyu etkilenimi arasında korelasyon vardır. Bu durum yüzeysel, ağrı, ısı ve derin duyu etkilenimi olan inflamatuvar polinöropati hastalarında disotonominin daha sık görüldüğünü düşündürdü. Bununla birlikte polinöropati ve disotonomi birlikteliğinde klinik tablo sıklıkla ağrı ile beraberdir ve etyolojide en sık DM bildirilir (199)(200). Tipik KIDP’de ise miyelinli geniş çaplı sinirlerdeki sekonder aksonal hasar sık görülmekle birlikte ince lif tutulumu ve buna bağlı olarak disotonomi ve nöropatik ağrı semptomlarının nadiren görüldüğü bildirilmiştir (21). Paranodal antikorlarla ilişkili KIDP olgularında ise nöropatik ağrı daha sık görülmektedir (88)(96). Çalışmamızda saf KIDP hastalarının %40 (4)’ünde, “KIDP-DM” hastalarının %30 (3)’ünde ekstremitelerde nöropatik ağrı şikayeti vardı. Ancak KIDP grubunda nöropatik ağrı ile duyuşal dizabilite, klinik ve elektrofizyolojik disotonomi arasında korelasyon görülmedi.

Nöropatik ve nosiseptif özellikteki ağrı akut dönemde GBS hastaların büyük bir kısmında (%54-89) görülmekte olup üçte birinde motor güçsüzlükten önceki dönemde orta-şiddetli özellikte olduğu bildirilmiştir (15)(201). Ruts ve ark. GBS hastalarında akut dönemdeki nöropatik ağrı ve otonomik bulguların korelasyon göstermediği bildirilmişken; 6 aylık takipte nöropatik ağrısı olan 3 hastanın şikayetlerinin devam ettiği, 3 hastada geç başlangıçlı ağrı şikayeti olduğu toplamda 6 (%18) hastada nöropatik ağrısı olduğunu bildirilmiştir (202). Çalışmamızda diyabeti olmayan “GBS geçirmiş” hastalarda nöropatik ağrı şikayeti yoktu. Bu durum GBS geçirmiş hastaların literatüre kıyasla daha geç dönemde değerlendirilmiş olması ile ilişkili olabilir.

Tremor inflamatuvar nöropatilerde sık görülen ancak standart tedavilere dirençli ve özürlülük yaratacık bir komorbiditedir (203). Subakut başlangıçlı, tremor bulgularının belirgin olduğu atipik klinik kötüleşme gösteren KIDP vakalarında nodal ve paranodal antikörler akla gelmelidir (94)(88). Saif ve arkadaşları periferik refleks mekanizmaların etkilenimine bağılı olarak görülen nöropatik tremorun herediter ve edinilmiş inflamatuvar polinöropatilerde sıkça, KIDP hastalarında ise %58 sıklığında görüldüğü bildirmiştir (204). Cao ve arkadaşları, KIDP hastalarında postural ve kinetik tremorun %80 sıklığında görüldüğünü ve diğerk nöromusküler hastalara göre daha sık ve şiddetli olduğu bildirilmiştir (129). Çalışmamızda “saf KIDP” hastalarının %40 (4)’ünde, “KIDP-DM” hastalarının %40 (4)’ünde, “GBS geçirmiş” hastalarının ise %50 (5)’inde aksiyon ilişkili postural ve kinetik tremor literatüre göre düşük oranda olsa sıklıkla görülmüştür. Ayrıca üst ekstremitte tremoru ile elektrofizyolojik sudomotor disotonomi arasında korelasyon vardı. Bu durum inflamatuvar nöropati hastalarında üst ekstremitte tremorunun oluşmasında periferik refleks mekanizmaların yanı sıra; sempatik sudomotor disfonksiyonun ve motor dizabilitenin de katkısının olabileceğini veya beraber klinik oluşturabileceğini, hastaların bu yönde takip ve tedavisinin değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Periferik disotonomide sıklıkla küçük çaplı miyelinli ve miyelinsiz sinir lifleri etkilenmektedir. Hastalık sürecinde demiyelinizasyona bağılı olarak miyelinli vagus ve pregangliyonik sempatik efferent sinirler tutulabilir (180). Bu bakış açısıyla patogenezide demiyelinizasyonun rol oynadığı polinöropatilerde miyelinli vagus siniri etkileniminin, pregangliyonik segment dışında

miyelinsiz olan sudomotor disotonomiye göre daha sık görülmesi beklenir (165). Literatürde ise tekrarlayan ataklarla seyreden polinöropati hastalarında patoloji çalışmalarında otonomik sinir ve gangliyonlarda demiyelinizasyon ve akson kaybı birlikte bildirilmiş (205), KIDP hastalarında ise sempatik sudomotor aksonlarda postgangliyonik dejenerasyon gösterilmiştir (181). Bu bilgiler ışığında; çalışmamızda elektrofizyolojik olarak saptanan sudomotor disotonomi ile geniş çaplı miyelinli liflerdeki sensorimotor aksonal hasarın korelasyon göstermesi disotonominin klinik ve elektrofizyolojik takibinin önemli olduğu kanıtlar niteliktedir. İnflamatuvar polinöropatilerde ince ve geniş çaplı liflerdeki hasarın hastalık seyrinde birliktelik gösterdiğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda otonomik disfonksiyonun patogenezi ile ilişkisi değerlendirildiğinde; vagus etkilenimine bağlı parasempatik disotonomi diyabeti olmayan KIDP ve kronik dönemde GBS geçirmiş hastalarında oldukça nadir görüldü. Literatür ile uyumlu olarak idiopatik KIDP hastalarında sempatik sudomotor disotonomi ise sıkça hatta daha yüksek oranda görüldü. Bu durum miyelinli parasempatik vagal ve pregangliyonik sempatik sudomotor otonomik liflerin saf KIDP ve GBS hastalarında kronik dönemde nispeten korunduğunu veya iyileşebildiğini; postgangliyonik miyelinsiz sempatik liflerdeki aksonopati bulgularının ise hastalık sürecindeki periferik hasara bağlı olarak sıkça görülebileceğini ve kronik bir etkilenim olduğunu düşündürmüştür. KIDP-DM hastalarında kardiyak ve sempatik sudomotor disotonominin sıkça görülmüş olması ise DM'in patogenezi miyelinli, miyelinsiz, geniş ve küçük çaplı, somatik ve otonomik sinirlerde yaygın hasara bağlı görülen bir antite olabilir.

GBS geçirmiş hastalarda akut dönemde sıkça görülmüş kardiyak disotonominin kronik dönemde izlenmemiş olması bu durumun otoimmün patogenezi hızlı remiyelinizasyon ve iyileşmenin bir sonucu olabileceğini düşündürmüştür. Sudomotor disotonomi ise hastaların tamamında değişen derecelerde ince miyelinsiz liflerin tutulumuna bağlı olabileceği ve otonomik postgangliyonik sekel değişikliklerin sıkça görülebildiğini düşündürmüştür. Sonuç olarak tüm veriler ve güncel literatür bilgileri ile birlikte değerlendirildiğinde inflamatuvar polinöropatilerde klinik ve elektrofizyolojik testler yardımıyla disotonomi bulgularının değerlendirilmesi hastaların

prognoz takibi, tedavi planlamasında önemli ve faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

5.2. TEZİN KISITLILIKLARI

KIDP ve GBS hastalığının nadir hastalıklar grubunda olması nedeniyle kısıtlı sayıda vaka ile çalışmanın dizayn edilmesi temel kısıtlılıklardandır. DM komorbiditesi olan hastaların da araştırmaya dahil edilmesi literatüre göre farklılık göstermiş; DM'si olan hastaların klinik ve disotonomik özelliklerinin olamayanlarla karşılaştırılabilmesine olanak sağlamıştır. COVID-19 pandemi dönemindeki sokağa çıkma kısıtlılıkları, hastaların yaş ortalamasının ileri olması, engellilik durumları dolayısıyla enfeksiyon eğilimli durumları nedeniyle bir kısmı hasta çalışmaya dahil olmak istememiştir.

Teknik olarak EKG'de "time domain" ile KHD incelenmiş; test sırasında hastalara maskelerini çıkarmaması söylenmiştir. Valsalva manevrası sırasında "nefes alıp tutarak ıkmaları" komutu verilmiş ve oluşturulan basınç ağızlık cihazı kullanılmadığı için ölçülmemiştir. Disotonomiye değerlendirmek için KHD, SDY gibi elektrofizyolojik testler ve ortostatik tansiyon ölçümü gibi klinik testler kullanılmış; uzun süreli holter monitorizasyonu, eğik masa, QSART testi gibi cihazlar teknik kısıtlılıklar nedeniyle kullanılamamıştır. Gelecekte dizayn edilecek çalışmalarda inflamatuvar polinöropatide ileri teknikler ve klinik anketler yardımıyla disotonomi bulguları araştırılmalıdır.

5.3. SONUÇLAR

- 1) COMPASS-31 anketinde KIDP grubunun tamamında (20), GBS geçirmiş hastaların %90 (9)'unda en az bir disotonomik semptom görüldü. Saf KIDP grubunda disotonomik bulguların sıklığı ve şiddeti KIDP-DM grubuna göre daha düşüktür, GBS geçirmiş grupta KIDP grubundan düşüktür. A-KIDP hastaları tüm KIDP hastalarının %20'sidir ve disotonomik bulguları saf KIDP grubundan yüksektir.
- 2) İnflamatuar polinöropatilerde COMPASS-31 anketi klinik disotonomiye taramak için kullanılabilir. COMPASS-31 klinik olarak disotonomiye göstermede güçlü olmakla birlikte kardiyak, sudomotor gibi disotonominin alt tipilerini ayırt etmekte elektrofizyolojik testler kadar güçlü değildir.
- 3) KHD ile değerlendirilen kardiyak disotonomi ile; saf KIDP hastalarındaki kardiyak mortalite ve morbidite riskinin KIDP-DM grubundan daha düşük olabileceği düşünüldü. Ayrıca KIDP-DM hastalarında sudomotor ve diğer sistemleri ilgilendiren klinik ve elektrofizyolojik disotonomi bulguları saf KIDP grubuna göre daha yüksekti.
- 4) GBS hastalarında akut dönemde sıkça izlenen kardiyak disotonomi, ortostatizm, nöropatik ağrı bulgularının özellikle 18 aydan daha geç, kronik dönemde iyileşebilen bir durum olabileceği düşünüldü. Sudomotor disotonomi ise bu hastaların tamamında (%100'ünde) görülerek sekel bulgu olarak değerlendirildi.
- 5) KIDP-DM'de daha güçlü düzeyde olmak üzere KIDP hastalarında kardiyak disotonomi ile fonksiyonel motor özürllük, derin duyu etkilenimi arasındaki ilişki klinik takipte önemli bulundu.
- 6) İnflamatuar polinöropati hastalarında sudomotor disotonomi ile peroneal, sural sinirlerdeki aksonal hasarın birliktelik gösterebilmesi otonomik ve somatik sinirlerdeki dizabilitenin klinik takibinde bir öngörücü olarak önemli bulundu.
- 7) Üst ekstremitte tremoru kronik dönem inflammatuar polinöropati hastalarında sıkça görülmekte olup bu hastalar sudomotor disotonomi açısından değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary. *Neurology* [Internet]. 2022 Jan 4;98(1):31–43. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.00000000000013038>
2. Hughes R. Investigation of peripheral neuropathy. *BMJ* (Online). 2010;341(7783):1161–2.
3. Öge A. Emre, Baykan Betül, Bilgiç Başar. *Nöroloji İstanbul Tıp Fakültesi, Periferik Sinir Sisteminin Yaygın ve Çok Odaklı Hastalıkları. Dördüncü Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2021:939–997.*
4. Hanewinkel R, Drenthen J, van Oijen M, Hofman A, van Doorn PA, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology*. 2016;87(18):1892–8.
5. Singer MA, Vernino SA, Wolfe GI. Idiopathic neuropathy: new paradigms, new promise. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2012;17:43–9.
6. Lehmann HC, Horste GM zu, Hartung HP, Kieseier BC. Pathogenesis and treatment of immune-mediated neuropathies. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2009;2:261–81.
7. Bissar-Tadmouri N, Parman Y, Boutrand L, Deymeer F, Serdaroglu P, Vandenberghe A, et al. Mutational analysis and genotype/phenotype correlation in Turkish Charcot-Marie-Tooth Type 1 and HNPP patients. *Clin Genet*. 2000;58:396–402.
8. Landry O. Notesur la paralysiea scendantaei gue. *Gazette Hebdomadair*. 1859;6:472–4.

9. Afifi Adel K. The Landry-Guillain-Barre-Strohl Syndrome 1859 to 1992 A Historical Perspective. *Journal of Family and Community Medicine*. 1994;1:30-4.
10. Gullian G, Barré JA, Strohl A. A. Sur un syndrome de radiculonevrite avec hyperalbuminose du liquide cephalo-rachidien sans reaction cellulaire. Remarques sur les caracteres cliniques et graphiques des reflexes tendineux. *Bull Soc Med Hop Paris*. 1916;40:1462-70.
11. Asbury AK, Arnason BG, Karp HR, McFarlin DE. Criteria for Diagnosis of Guillain-Barre Syndrome Definition of Guiliain-Barre Syndrome and Criteria for Diagnosis. *Ann Neurol*. 1978;3(6):565-566.
12. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of Current Diagnostic Criteria for Guillain-Barre Syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27:21-4.
13. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis., *Neuroepidemiology*. 2011;36:123-33.
14. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2016;388(10045):717-27.
15. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *The Lancet Neurology*. 2008;7(10):939-50.
16. Kazim A. Sheikh MBBS. Peripheral nerve and motor neuron disorders, Guillain-Barré syndrome. *CONTINUUM (MINNEAP MINN)*. 2020;26(5):1184-204.
17. Wang N, Chapman J, Rabinowitz R, Viskin S, Kafri M, Korczyn AD. Autonomic dysfunction in experimental autoimmune neuritis: Heart rate. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2001;184:183-8. Available from: www.elsevier.com/locate/jns

18. Kelly Gwathmey. Peripheral nerve and motor neuron disorders, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Its Variants. Continuum (Minneap Minn). 2020;26(5):1205–23.
19. Austin JH. 2. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. Brain. 1958;81:157–92.
20. Dyck P J, Lais A C, Ohta M, Bastron J A, Okazaki H, Groover R V. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc. 1975;50(11):621–37.
21. Dyck PJB, Tracy JA. History, Diagnosis, and Management of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy., Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2018;93:777–93.
22. Broers MC, Bunschoten C, Nieboer D, Lingsma HF, Jacobs BC. Incidence and prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: A systematic review and meta-analysis. Neuroepidemiology. S. Karger AG; 2019;52:161–72.
23. Ryan MM, Grattan-Smith PJ, Procopis PG, Morgan G, Ouvrier RA. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical course and long-term outcome. Neuromuscular Disorders [Internet]. 2000;10:398–406. Available from: www.elsevier.com/locate/nmd
24. McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. Ann Neurol. 1999;46(6):910-913.
25. Chiò A, Cocito D, Bottacchi E, Buffa C, Leone M, Plano F, et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: An epidemiological study in Italy. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2007;78(12):1349–53.

26. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton Iii LJ, Leibson C, Ransom J, Dyck PJB. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*. 2009;73:39–45.
27. P J Dyck, J A Gutrecht, J A Bastron, W E Karnes, A J Dale. Histologic and teased-fiber measurements of sural nerve in disorders of lower motor and primary sensory neurons. *Mayo Clin Proc*. 1968;43(2):81–123.
28. Garces-Sanchez M, Laughlin RS, Dyck PJ, Engelstad JK, Norell JE, Dyck PJB. Painless diabetic motor neuropathy: A variant of diabetic lumbosacral radiculoplexus Neuropathy? *Annals of Neurology*. 2011;69(6):1043–54.
29. Lozeron P, Nahum L, Lacroix C, Ropert A, Guglielmi JM, Said G. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol*. 2002;249:569–75.
30. Rotta FT, Sussman AT, Bradley WG, Ayyar DR, Sharma KR, Shebert RT. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [Internet]. *Journal of the Neurological Sciences*. 2000;173:129-139 Available from: www.elsevier.com/locate/jns
31. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: What is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2019;43(1):3–30.
32. Coopmans C, Zhou TL, Henry RMA, Heijman J, Schaper NC, Koster A, et al. Both prediabetes and type 2 diabetes are associated with lower heart rate variability: The Maastricht study. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1126–33.
33. Willison HJ. The immunobiology of Guillain-Barre syndromes. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(2):94–112.
34. Soliven B. Animal models of autoimmune neuropathy. *ILAR Journal*. 2014;54(3):282–90.

35. Islam Z, Jacobs BC, van Belkum A, Mohammad QD, Islam MB, Herbrink P, et al. Axonal variant of Guillain-Barré syndrome associated with Campylobacter infection in Bangladesh. *Neurology*. 2010;74(7):581–7.
36. Jacobs BC, Rothbarth ; P H, van der Meche ; F G A, Herbrink ; P, Schmitz M, de Klerk ; M A, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre syndrome A case-control study. *Neurology*. 1998;51:1110–5.
37. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* [Internet]. 2002;125:2591–625. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/125/12/2591/397391>
38. Zheng X, Yu L, Xu Q, Gu S, Tang L. Guillain-Barre syndrome caused by hepatitis E infection: Case report and literature review. *BMC Infectious Diseases*. 2018;18(1):1-8
39. Nhan TX, Musso D. The burden of chikungunya in the Pacific., *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V.; 2015;21(6):47–8.
40. Koike H, Watanabe H, Sobue G. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: Insights from the clinicopathological features., *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2013;84:98–106.
41. Schonberger LB, Bregman DJ, Sulltvan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retalliau HF, et al. Barre syndrome following vaccination In the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol*. 1979;110(2):105–23.
42. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, Gargiullo P, Bleser W, Burwen DR, et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: A meta-analysis. *The Lancet*. 2013;381(9876):1461–8.
43. Chun JY, Park S, Jung J, Kim SH, Kim TS, Choi YJ, et al. Guillain-Barré syndrome after vaccination against COVID-19. *The Lancet*

- Neurology [Internet]. 2022;21(2):117–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221004166>
44. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen HL, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *The Lancet Microbe*. 2020;1(1):10.
 45. Suri V, Pandey S, Singh J, Jena A. Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after COVID-19 infection and subsequent ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *BMJ Case Rep*. 2021;4;14(10).
 46. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases., *Journal of Neurology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021;268(4):1133–70.
 47. Hughes RA, Cornblath DR A van DP. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2005;366(9497):1653–66.
 48. Asahina M, Kuwabara S, Suzuki A, Hattori T. Autonomic function in demyelinating and axonal subtypes of Guillain Barre syndrome. *Acta Neurol Scand* . 2002;105:44–55.
 49. Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, Sekiguchi Y, Ito M, Odaka M, et al. Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. *J Neurol*. 2012;259(6):1181–90.
 50. Griffin JW, Li CY, Ho TW, Tian M, Gao CY, Xue P, et al. Pathology of the Motor-Sensory Axonal Gulliaian-Barre Syndrome. *Ann Neuro*. 1996;39:17–28.
 51. Doets AY, Verboon C, van den Berg B, Harbo T, Cornblath DR, Willison HJ, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2018;141(10):2866–77.

52. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, Bolton CF, Hahn AF, Koopman WF, et al. An Acute Axonal Form of Guillain-Barre Polyneuropathy. *Brain*. 1986;109:1115–26.
53. Fisher M. Syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia. *N Engl J Med*. 1956;255:57–65.
54. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis., *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2014;10:469–82.
55. Uncini A, Yuki N. Sensory Guillain-Barré syndrome and related disorders: An attempt at systematization. *Muscle and Nerve*. 2012;45(4):464–70.
56. Kuitwaard K, Bos-Eyssen ME, Blomkwist-Markens PH, van Doorn PA. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2009;14:310–5.
57. Hiu A, Wong Y, Umapathi T, Nishimoto Y, Wang YZ, Chan YC, et al. Cytoalbuminologic dissociation in Asian patients with Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2015;20:47–51.
58. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137(1):33–43.
59. Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, Zielasek J, Hartung HP, Toyka K v, et al. Electrophysiological Classification of Guillain-Barré Syndrome: Clinical Associations and Outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol*. 1998;44:780–8.
60. Vucic S, Cairns KD, Black KR, Tick Chong PS, Cros D. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating

- polyradiculoneuropathy. Clinical Neurophysiology. 2004;115(10):2329–35.
61. Brown WF, Feasby TE. Conduction Block and Denervation in Guillain-Barre Polyneuropathy. Brain [Internet]. 1984;107:219–39. Available from: <http://brain.oxfordjournals.org/>
62. Kokubun N, Shahrizaila N, Hirata K, Yuki N. Reversible conduction failure is distinct from neurophysiological patterns of recovery in mild demyelinating Guillain-Barré syndrome. Journal of the Neurological Sciences. 2013;326(1–2):111–4.
63. Albers JW, Donofrio PD, McGonagle TK. Sequential Electrodiagnostic Abnormalities In Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve. 1985;6:504–9.
64. Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Guillain-Barre syndrome in northern China Relationship to Campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid antibodies. Brain. 1995;118:597–605.
65. Rajabally YA, Durand MC, Mitchell J, Orlikowski D, Nicolas G. Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barré syndrome subtype: Could a single study suffice? Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2015;86(1):115–9.
66. Uncini A, Ippoliti L, Shahrizaila N, Sekiguchi Y, Kuwabara S. Optimizing the electrodiagnostic accuracy in Guillain-Barré syndrome subtypes: Criteria sets and sparse linear discriminant analysis. Clinical Neurophysiology. 2017;128(7):1176–83.
67. Berciano J, Orizaola P, Gallardo E, Pelayo-Negro AL, Sánchez-Juan P, Infante J, et al. Very early Guillain-Barré syndrome: A clinical-electrophysiological and ultrasonographic study. Clinical Neurophysiology Practice. 2020;(5):1–9.
68. Yoon BA, Bae JS, Kim JK. Electrognostic findings of Guillain-Barré syndrome. Annals of Clinical Neurophysiology. 2020;22(1):13–8

69. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled Trial of Prednisolone In Acute Polyneuropathy. *Lancet*. 1978;2(8093):750–3.
70. 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(2):386–97.
71. Winer JB, Hughes RAC, Osmond C. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. I. Clinical features and their prognostic value. *Neurosurgery, and Psychiatry*. 1988;51:605–12.
72. Flachenecker P, Lem K, Reiners K. Detection of serious bradyarrhythmias in Guillain-Barre syndrome: sensitivity and specificity of the 24-hour heart rate power spectrum. *Clinical Autonomic Research*. 2000;10:185–91.
73. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Drenthen J, van Koningsveld R, Garssen MJP, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Annals of Neurology*. 2010;67(6):781–7.
74. Hughes RAC, Swan A v., van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(9):1–49.
75. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 1997;349:225–30.
76. Verboon C, van den Berg B, Cornblath DR, Venema E, Gorson KC, Lunn MP, et al. Original research: Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: The non-randomised ISID study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2020;91(2):113–21.

77. Visser LH, van der Meché F, Meulstee J, van Doorn PA, Guillain-Barré D. Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barré syndrome. *Pediatrics*. 2005;116:8–14.
78. Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönting JS. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: A randomized trial. *Pediatrics*. 2005;116(1):8–14.
79. Misawa S, Kuwabara S, Sato Y, Yamaguchi N, Nagashima K, Katayama K, et al. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2018;17(6):519–29.
80. Medical Research Council (Great Britain), University of Edinburgh. Department of Surgery. Aids to the examination of the peripheral nervous system. H.M. Stationery Off; 1976;45:1–62.
81. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, van Doorn PA, Steyerberg EW, Jacobs BC. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* [Internet]. 2011;76(11):968–75. Available from: www.neurology.org
82. Garssen MPJ, van Koningsveld R, van Doorn PA. Residual fatigue is independent of antecedent events and disease severity in Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neurology*. 2006;253(9):1143–6.
83. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP., *Nature Reviews Neurology*. 2011;7:507–17.
84. Oh SJ, Kurokawa K, de Almeida DF, Ryan HF Jr, Claussen GC. Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2003;61:1507–12.
85. Ruts L, Rinske Van Koningsveld ;, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations. *Neurology*. 2005;65:138–40.

86. Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome A prospective study On behalf of the Dutch GBS Study Group. *Neurology* [Internet]. 2010;74(21):1680–6. Available from: www.neurology.org.
87. Mansour M, Ouerdiene A, Bedoui I, Kacem A, Zaouali J, Mrissa R. Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cranial nerves and respiratory tract involvement: A case report. *Clinical Case Reports*. 2020;8(11):2199–203.
88. Bunschoten C, Jacobs BC, van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2019;18:784–94.
89. Franssen H, Straver DCG. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-Part II: *Neurology*. *Muscle and Nerve*. 2014;49(1):4–20.
90. Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition., *The Lancet Neurology*. 2010;9:402–12.
91. Kuwahara M, Suzuki H, Samukawa M, Hamada Y, Takada K, Kusunoki S. Clinical features of CIDP with LM1-associated antibodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2013;84(5):573–5.
92. Pollard JD, Armati PJ. CIDP – the relevance of recent advances in Schwanncell/axonal neurobiology. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2011;16:15–23.
93. van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating

- polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force—Second revision. *European Journal of Neurology*. 2021;28(11):3556–83.
94. Pascual-Goñi E, Martín-Aguilar L, Querol L. Autoantibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019;32:651–7.
95. van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European federation of neurological societies/peripheral nerve society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - First Revision., *European Journal of Neurology*. 2010;17:356–63.
96. Querol L, Devaux J, Rojas-Garcia R, Illa I. Autoantibodies in chronic inflammatory neuropathies: Diagnostic and therapeutic implications. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(9):533–47.
97. Rajabally YA, Attarian S, Delmont E. Evolving immunologic perspectives in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of Inflammation Research*. 2020;13:543–9.
98. Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, Barcena J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurology: Neuroimmunology and NeuroInflammation*. 2015;2(5):149–54.
99. Burnor E, Yang L, Zhou H, Patterson KR, Quinn C, Reilly MM, et al. Neurofascin antibodies in autoimmune, genetic, and idiopathic neuropathies. *Neurology*. 2018;90(1):31–8.
100. Capodivento G, de Michelis C, Carpo M, Fancellu R, Schirinzi E, Severi D, et al. CSF sphingomyelin: A new biomarker of demyelination in the diagnosis and management of CIDP and GBS. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2020;92(3):303–10.

101. Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ram Ayyar ; D, Shebert RT, Bradley WG. Demyelinating Neuropathy in Diabetes Mellitus. Arch Neurol [Internet]. 2002;59:758–65. Available from: <https://jamanetwork.com/>
102. Chiò A, Plano F, Calvo A, Leone M, Mutani R, Cocito D. Comorbidity between CIDP and diabetes mellitus: Only a matter of chance? European Journal of Neurology. 2009;16(6):752–4.
103. Mendell JR, Kolkin; S, Kissel ; J T, Weiss ; K L, Chakeres ; D W, Rammohan KW. Evidence for central nervous system demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology. 1987;37:1291–4.
104. Sharma KR, Saadia D, Facca AG, Bhatia R, Ram Ayyar D, Sheremata W. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy Associated with Multiple Sclerosis. J Clin Neuromuscul Dis. 2008;9:385–96.
105. Dyck PJ, Swanson CJ, Low PA, Bartleson JD, Lambert EH. Prednisone- responsive hereditary motor and sensory neuropathy. Mayo Clin Proc. 1982;57(4):239–46.
106. Rajabally YA, Adams D, Latour P, Attarian S. Hereditary and inflammatory neuropathies: A review of reported associations, mimics and misdiagnoses. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. 2016;87(10):1051–60.
107. Kobessho H, Oishi K, Hamaguchi H, Kanda F. Elevation of cerebrospinal fluid protein in patients with diabetes mellitus is associated with duration of diabetes. European Neurology. 2008;60(3):132–6.
108. Bouchie P, Gherardi R, Cathala HP, Lhermitte F, Castaigne P. Peroneal Muscular Atrophy Part 1. Clinical and Electrophysiological Study. Journal of the Neurological Sciences. 1983;61:389–99.

109. Brannagan TH. Current diagnosis of CIDP: the need for biomarkers. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2011;16:3–13.
110. Breiner A, Bourque PR, Allen JA. Updated cerebrospinal fluid total protein reference values improve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy diagnosis. *Muscle and Nerve*. 2019;60(2):180–3.
111. Liberatore G, Manganelli F, Cocito D, Fazio R, Briani C, Filosto M, et al. Relevance of diagnostic investigations in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Data from the Italian CIDP database. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2020;25(2):152–61.
112. Lucke IM, Peric S, van Lieverloo GGA, Wieske L, Verhamme C, van Schaik IN, et al. Elevated leukocyte count in cerebrospinal fluid of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2018;23(1):49–54.
113. Lozeron P, Lacour MC, Vandendries C, Théaudin M, Cauquil C, Denier C, et al. Contribution of plexus MRI in the diagnosis of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016;360:170–5.
114. Eftimov F, Lucke IM, Querol LA, Rajabally YA, Verhamme C. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain*. 2020;143(11):3214–24.
115. Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*. 2015;85(6):498–504.
116. Allen JA, Ney J, Lewis RA. Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis. *Muscle and Nerve*. 2018;57(4):542–9.
117. Breiner A, Brannagan TH. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle and Nerve*. 2014;50(1):40–6.

118. Allen JA, Pasnoor M, Dimachkie MM, Ajroud-Driss S, Brannagan TH, Cook AA, et al. Quantifying Treatment-Related Fluctuations in CIDP: Results of the GRIPPER Study. *Neurology*. 2021;96(14):1876–86.
119. Nobile-Orazio E, Gallia F, Terenghi F, Bianco M. Comparing treatment options for chronic inflammatory neuropathies and choosing the right treatment plan. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017;17(8):755–65.
120. Hughes RAC, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2008;7(2):136–44. Available from: <http://neurology.thelancet.com>
121. Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, Uncini A, Beghi E, Messina P, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Articles Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11:493–502. Available from: <http://www.humanitas.it/hur/>
122. van Lierloo GGA, Peric S, Doneddu PE, Gallia F, Nikolic A, Wieske L, et al. Corticosteroids in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A retrospective, multicentre study, comparing efficacy and safety of daily prednisolone, pulsed dexamethasone, and pulsed intravenous methylprednisolone. *Journal of Neurology*. 2018;265(9):2052–9.
123. Yan WX, Taylor J, Andrias-Kauba S, Pollard JD. Passive Transfer of Demyelination by Serum or IgG from Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Patients. *Ann Neurol*. 2000;47:765–75.
124. Brannagan TH, Pradhan ; A, Heiman-Patterson ; T, Winkelman ; A C, Styler ; M J, Topolsky ; D L, et al. High-dose cyclophosphamide without stem-cell rescue for refractory CIDP. *Neurology*. 2002;58(12):1856–8.

125. Vural A, Doppler K, Meinl E. Autoantibodies against the node of ranvier in seropositive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Diagnostic, pathogenic, and therapeutic relevance. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1–14.
126. Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA, Hughes RAC. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;5:1–51.
127. Merkies I, Schmitz P, Samijn J, van der Meché F, van Doorn P. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. *Neurology*. 1999;53(8):1648–54.
128. Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Tamura N, Kubota M, Hattori T. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A five year follow up of 38 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2006;77(1):66–70.
129. Cao Y, Menon P, Ching-Fen Chang F, Mahant N, Geevasinga N, Fung VSC, et al. Postural tremor and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle and Nerve*. 2017;55(3):338–43.
130. Baek SH, Hong YH, Choi SJ, Ahn SH, Park KH, Shin JY, et al. Electrodiagnostic data-driven clustering identifies a prognostically different subgroup of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2019;90(6):674–80.
131. Spina E, Topa A, Iodice R, Tozza S. Early predictive factors of disability in CIDP. *J Neurol*. 2017;267(9):1939–44.
132. Altmann P, de Simoni D, Kaider A, Ludwig B, Rath J, Leutmezer F, et al. Increased serum neurofilament light chain concentration indicates poor outcome in Guillain-Barré syndrome. *Journal of Neuroinflammation*. 2020;17(86):1–10.

133. Hayashi T, Nukui T, Piao JL, Sugimoto T, Anada R, Matsuda N, et al. Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain and Behavior*. 2021;11(5):1–6.
134. Benarroch E. *Autonomic Neurology, Central Autonomic Network*. First. New York: Oxford University Press; 2014:3–14.
135. Öge A. Emre, Baykan Betül, Bilgiç Başar, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri. *Nöroloji İstanbul Tıp Fakültesi, Otonom Sinir Sistemi Hastalıkları*. Dördüncü Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2021:997–1011.
136. Benarroch E. *Autonomic Neurology, Anatomy and Function of the Peripheral Autonomic System*. First. Benarroch E, editor. New York: Oxford University Press; 2014:15–30.
137. William P. Cheshire Jr, Lewis S. *Autonomic History, Examination, and Laboratory Evaluation*. Continuum, *Autonomic Disorders*. 2020;25–43.
138. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. *Localization in Clinical Neurology*. Vol. Seventh. 2017:611–623.
139. Benarroch EE, Lewis SL. *Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System*. Continuum, *Autonomic Disorders* [Internet]. 2020;1:12–24. Available from: <https://journals.lww.com/continuum>
140. Cragg J, Krassioukov A. *Autonomic dysreflexia*. CMAJ. 2012;184(1):66.
141. Vernino S, Lewis SL. *Autoimmune Autonomic Disorders*. Continuum, *Autonomic Disorders*. 2020;26(1):44–57.
142. Chelimsky T, Chelimsky G. *Bradley's Neurology in Clinical Practice, Disorders of the Autonomic Nervous System*. Seventh. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. London: Elsevier; 2016: 1867–1895.

143. Lauria G, Merkies ISJ, Faber CG. Small fibre neuropathy., *Current Opinion in Neurology*. 2012;25:542–9.
144. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1091–8.
145. Suarez G, Opfer-Gehrking T, Offord K, Atkinson E, Low P, Clinic M, et al. The Autonomic Symptom Profile A new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology*. 1999;52:523–8.
146. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: A refined and abbreviated composite autonomic symptom score. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(12):1196–201.
147. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of Urology*. 1994;151(1):54–61.
148. Cheshire WP. Chemical pharmacotherapy for the treatment of orthostatic hypotension. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd; 2019;20:187–99.
149. Low PA. Composite Autonomic Scoring Scale for Laboratory Quantification of Generalized Autonomic Failure. *Mayo Clinic Proceedings*. 1993;68(8):748–52.
150. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research*. 2011;21(2):69–72.
151. Akyüz G, Kuru P. Elektrodiagnoz, Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. İkinci. Akyüz G, Yağcı İ, Sendinç Hüner B, editors. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017:293–308.

152. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet*. 1981;1:183–6.
153. Low PA, Opfer-gehrking Carol J Proper TL, Zimmerman I. The effect of aging on cardiac autonomic and postganglionic sudomotor function. *Muscle Nerve*. 1990;13(2):152–7.
154. Baron R, Ewing DJ, Ralf Baron PrivD. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology, Chapter 7.2 Heart rate variability. G. Deuschl, A. Eisen, editors. Elsevier Science B.V.; 1999:283–286.
155. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, et al. Assessment of Cardiovascular Autonomic Function: Age- related Normal Ranges and Reproducibility of Spectral Analysis, Vector Analysis, and Standard Tests of Heart Rate Variation and Blood Pressure Responses. *Diabetic Medicine*. 1992;9(2):166–75.
156. Tarchanoff J. Über die galvanischen Erscheinungen in der Haut des Menschen bei Reizungen der Sinnesorgane und bei verschiedenen Formen der psychischen TaÈtigkeit. *Pfügers Arch*. 1890;46:46–55.
157. Shahani BT, J-Halperin J, Boulu P, Cohent J. Sympathetic skin response-a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *Neurosurgery, and Psychiatry*. 1984;47:536–42.
158. Claus D, Schondorf R. Recommendations for the Practice of Clinical Neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Physiology, Chapter 7.1 Sympathetic skin response. G. Deuschl, A. Eisen, editors. Elsevier Science B.V.; 1999:277–282.
159. Hay JE, Taylor PK, Nukada H. Auditory and inspiratory gasp-evoked sympathetic skin response: age effects. *Journal of Neurological Sciences*. 1997;148:19–23.
160. Hassan G Nassar, Ehab S Mohamed, Ahmed el Shamy, Ehab A el Seady, Hazem AFayed, Yasser A El Heneedy. *Diabetic Polyneuropathy*

- versus Diabetic Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy; Clinical, Laboratory and Electrophysiological Study. *The Egyptian Journal of Neurology Psychiatry and Neurosurgery*. 2015;52(1):15-18
161. Lyu RK, Tang LM, Wu YR, Chen ST. Cardiovascular autonomic function and sympathetic skin response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle and Nerve*. 2002;26(5):669–72.
162. Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome)., *Journal of Neuroimmunology*. 2009;215:1–9.
163. Abdel-Mannan O, D’Argenzio L, Pitt M, D’Arco F, Bhate S, Hacohen Y, et al. Two Cases of Guillain-Barré Syndrome Variants Presenting With Dysautonomia. *Child Neurology Open*. 2019;6:1–5.
164. Bazán-Rodríguez L, López-Hernández JC, Jorge de Saráchaga A, Gómez-Figueroa E, Leon-Manriquez E, Briseño-Godínez ME, et al. Classic and overlapping Miller-Fisher syndrome: clinical and electrophysiological features in Mexican adults. *Neurological Sciences*. 2021;42(10):4225–9.
165. Douglas W. Zochodne. Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: A review. *Muscle Nerve*. 1994;17(10):1145–55.
166. Rawat N, Khanna M, Rukmani M, Haldar P. Autonomic Dysfunction in Patients with Guillain-Barré Syndrome in Sub-Acute Phase. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2019;13(6):16–20.
167. Cortelfi P, Contin M, Lugaresi A, Barnzzi A, Montagna P. Severe dysautonomic onset of Guillain-Barre syndrome with good recovery. A clinical and autonomic follow-up study. *Case Reports Ital J Neurol Sci*. 1990;11:159–62.
168. Alessandro L, Pastor Rueda JM, Wilken M, Querol L, Marrodán M, Acosta JN, et al. Differences between acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and acute inflammatory

- demyelinating polyneuropathy in adult patients. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2018;23(3):154–8.
169. Adamec I, Bilić E, Lovrić M, Habek M. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) as presenting symptom of CIDP. *Neurological Sciences*. 2016;37(7):1163–6.
170. Boukhris S, Magy L, Li Y, Debras C, Vallat JM. Autonomic nervous system involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Revue Neurologique*. 2005;161(12):1228–31.
171. Wolf HH, Kornhuber ME, Weis J, Posa A. Dysautonomic polyneuropathy as a variant of chronic inflammatory “demyelinating” polyneuropathy? *Clinical Autonomic Research*. 2016;26(4):303–5.
172. Yamamoto K, Watarai M, Hashimoto T, Ikeda SI. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with autonomic involvement. *Muscle and Nerve*. 2005;31(1):108–12.
173. Figueroa JJ, Dyck PJB, Laughlin RS, Mercado JA, Massie R, Sandroni P, et al. Autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2012;78:702–8.
174. Treister R, O’Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *European Journal of Neurology*. 2015;22(7):1124–30.
175. Kim Y, Seok JM, Park J, Kim KH, Min JH, Cho JW, et al. The composite autonomic symptom scale 31 is a useful screening tool for patients with Parkinsonism. *PLoS ONE*. 2017;12(7):1–10.
176. Zhang Z, Ma Y, Fu L, Li L, Liu J, Peng H, et al. Combination of composite autonomic symptom score 31 and heart rate variability for diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in people with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2020:1–8.

177. Murota H. Sweating in Systemic Abnormalities: Uremia and Diabetes Mellitus., *Current Problems in Dermatology (Switzerland)*. S. Karger AG; 2016;51:57–61.
178. Amano M, Namiki T, Munetsugu T, Nakamura M, Hashimoto T, Fujimoto T, et al. Dyshidrosis associated with diabetes mellitus: Hypohidrosis associated with diabetic neuropathy and compensated hyperhidrosis. *Journal of Dermatology*. 2019;46(8):292–3.
179. Kalita J, Misra UK, Yadav RK. A comparative study of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with and without diabetes mellitus. *European Journal of Neurology*. 2007;14(6):638–43.
180. Stamboulis E, Katsaros N, Koutsis G, Iakovidou H, Giannakopoulou A, Simintzi I. Clinical and subclinical autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle and Nerve*. 2006;33(1):78–84.
181. M.-C. Chiang, Y.-H. Lin, C.-L. Pan, T.-J. Tseng, W.-M. Lin, S.-T. Hsieh. Cutaneous innervation in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2002;59:1094–8.
182. Ingall TJ, McLeod JG, Tamura N. Autonomic function and unmyelinated fibers in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle & Nerve*. 1990;13(1):70–6.
183. Pasangulapati S, Murthy T, Sivadasan A, Gideon L, Prabhakar A, Sanjith A, et al. The prevalence and severity of autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017;20(3):274–7.
184. Singh R, Arbaz M, Rai NK, Joshi R. Diagnostic accuracy of composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in early detection of autonomic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019;12(9):1735–42.

185. Zaeem Z, Siddiqi ZA, Zochodne DW. Autonomic involvement in Guillain-Barré syndrome: an update., *Clinical Autonomic Research*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2019;29(3): 289–99.
186. Chakraborty T, Kramer CL, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Dysautonomia in Guillain-Barré Syndrome: Prevalence, Clinical Spectrum, and Outcomes. *Neurocritical Care*. 2020;32(1):113–20.
187. Sakakibara R, Uchiyama T, Tamura N, Kuwabara S, Asahina M, Hattori T. Urinary retention and sympathetic sphincter obstruction in axonal Guillain-Barré syndrome. *Muscle and Nerve*. 2007;35(1):111–5.
188. Arroyo-Carmona RE, López-Serrano AL, Albarado-Ibañez A, Mendoza-Lucero FMF, Medel-Cajica D, López-Mayorga RM, et al. Heart rate variability as early biomarker for the evaluation of diabetes mellitus progress. *Journal of Diabetes Research*. 2016:1–8.
189. Hansen CS, Færch K, Jørgensen ME, Malik M, Witte DR, Brunner EJ, et al. Heart rate, autonomic function, and future changes in glucose metabolism in individuals without diabetes: The whitehall II cohort study. In: *Diabetes Care*. American Diabetes Association Inc.; 2019;42(5):867–74.
190. Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'Agostino RB. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(6):2443–8.
191. Tan CY, Shahrizaila N, Yeoh KY, Goh KJ, Tan MP. Heart rate variability and baroreflex sensitivity abnormalities in Guillain-Barré syndrome: a pilot study. *Clinical Autonomic Research*. 2019;29(3):339–48.
192. Yerdelen D, Erol T, Karataş M. Selective autonomic screening in Guillain-Barré syndrome. *Neurol India*. 2010;58(3):398–402.

193. Persson A, Solders G. R- R variations in Guillain- Barré syndrome: a test of autonomic dysfunction. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1983;67(5):294–300.
194. Drory VE, Korczyn AD. Sympathetic skin response: age effect. *Neurology*. 1993;43:1818–20.
195. Lin X, Chen C, Liu Y, Peng Y, Chen Z, Huang H, et al. Peripheral Nerve Conduction And Sympathetic Skin Response Are Reliable Methods to Detect Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:1–8.
196. Luo KR, Chao CC, Hsieh PC, Lue JH, Hsieh ST. Effect of glycemic control on sudomotor denervation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):612–6.
197. Takebayashi K, Aso Y, Sugita R, Takemura Y, Inukai T. Relationship between sympathetic skin response and power spectral analysis of heart rate variation in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2004;18(4):224–8.
198. Azeez Al-Hamadani H, Kamil Hamid M, Hussein Salman B. The Prevalence of Dysautonomia in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal* [Internet]. 2016;15:1–6. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/301560845>
199. Zhou Y, Ke SJ, Qiu XP, Liu L bin. Prevalence, risk factors, and prognosis of orthostatic hypotension in diabetic patients. *Medicine (United States)*. 2017;96(36):1–11.
200. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Mortality in Individuals With Diabetes A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:1895–901.
201. Moulin DE, Hagen N, Feasby TE, Amireh R& H. Pain in Guillain–Barré syndrome. *Neurology*. 1997;48:328–31.

202. Ruts L, van Doorn PA, Lombardi R, Haasdijk ED, Penza P, Tulen JHM, et al. Unmyelinated and myelinated skin nerve damage in Guillain-Barré syndrome: Correlation with pain and recovery. *Pain*. 2012;153(2):399–409.
203. Bain PG, Britton TC, Jenkins IH, Thompson PD, Rothwell JC, Thomas PK, et al. Tremor associated with benign IgM paraproteinaemic neuropathy. *Brain* [Internet]. 1996;119:789–99. Available from: <http://brain.oxfordjournals.org/>
204. Saifee TA, Schwingenschuh P, Reilly MM, Lunn MPT, Katschnig P, Kassavetis P, et al. Tremor in inflammatory neuropathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2013;84(11):1282–7.
205. Borit A, Altrocchi PH, Altrocchi PH. Recurrent polyneuropathy and neurolymphomatosis. *Arch Neurol*. 1971;24:40–9.

Ekler

Ek-1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 08.09.2021

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İnflamatuvar demiyelinizan polinöropati hastalarında kronik dönem otoonom sinir sistemi etkileniminin klinik ölçekler ve elektrofizyolojik olarak RR interval değişkenliği ve sempatik deri yanıtı testleri ile değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamili Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi BÖR	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurulu Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARASTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:		Tarih: 08.09.2021	
KONU: Etik Kurulu Kararı			
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		İnflamatuvar demiyelinizan polinöropati hastalarında kronik dönem otonom sinir sistemi etkileniminin klinik ölçekler ve elektrofizyolojik olarak RR interval değişkenliği ve sempatik deri yanıtı testleri ile değerlendirilmesi	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
	TELEFON	216 570 91 90	
	FAKS	216 565 55 26	
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr	
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr.Temel Tombul – Dr. Zeynep Karaoğlu	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI		
	DESTEKLEYİCİ		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alıyorsa lütfen)		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐ Gözlemsel ilaç çalışması ☐ Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐ İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐ İlaç dışı klinik araştırma ☒ Retrospektif ☐	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐	
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama	
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021/0447	Tarih: 08.09.2021	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
 İmza: