



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

SAĞLIKLI BİREYLERDE VE AKUT EDİNSEL POLİNÖROPATİ HASTALARINDA FRENİK SİNİR İNCELEMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Volkan TAŞDEMİR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif KOCASOY ORHAN

İSTANBUL

2021



**“Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TTU-2020-36952**

ÖNSÖZ

Hekimliğe dair tüm bilgi ve tecrübelerini aktaran, iyi bir hekim olmanın yanında iyi bir insan olmayı öğreten, mensubu olmaktan gurur duyduğum İstanbul Tıp Fakültesi'nin tüm değerli hocalarına,

Uzmanlık eğitimim süresince her an tüm desteğiyle yanımda olduğunu hissettiren, bir ekolün temsilcisi olma gururunu yaşatan, bilgi ve deneyimleriyle hem öğreten hem merak etmeyi aşılayan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Haşmet Ayhan Hanağası olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

EMG'yi sevdiren, öğreten, yol gösteren, birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tezimin ve EMG birikiminin her aşamasında çok büyük emekleri olan Doç. Dr. Gökem Şirin ve tez danışmanım Prof. Dr. Elif Kocasoy Orhan'a.

Tez sürecine birlikte başladığım fakat pandemi süresinde uzaktan da olsa sürekli desteğini hissettiğim, elektrofizyolojinin yanı sıra tüm konulardaki bilgilerini dinlemekten keyif aldığım değerli hocam Prof. Dr. Ali Emre Öge'ye,

Beşinci sınıf nöroloji stajımda sorumlu öğretim üyesi olarak nörolojiyi ve EMG'yi sevdiren, tezimin bu sürece gelmesinde büyük pay sahibi olan, bilgi ve deneyimlerini anlatırken öğreten ve meraklandıran Prof. Dr. Mehmet Barış Baslo'ya,

Birlikte öğrendiğim, eğlendiğim, kızdığım, sevdiğim ve hepsiyle çalışmaktan keyif aldığım, ayrıca birçoğu tezimin bir parçası olan uzman olup aramızdan ayrılan veya hala beraber devam ettiğimiz asistan arkadaşlarıma,

Başta her türlü yardımdan sakınmayan, güleryüzleriyle mutlu bir çalışma ortamı yaratan EMG teknisyenlerimiz olmak üzere tüm personel ve hemşirelerimize,

*Bu süreçlere gelmemde güven ve desteğini esirgemeyen annem, babam ve ablama,
Her zaman yanımda olan, beni anlayan, dinleyen, destekleyen canım eşim Büşra'ya*

Kalpten teşekkürlerimle...

Dr. Volkan TAŞDEMİR

İstanbul 2021

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMALAR	VII
ÖZET	1
ABSTRACT	3
I. GİRİŞ	5
II. GENEL BİLGİLER	9
A-Diyafram ve Solunum	9
1.Diyafram ve Solunumun Tarihçesi	9
2. Diyafram ve Frenik Sinirin Embriyolojisi	10
3. Diyafram Anatomisi ve Bağlantıları	11
a.Diyaframın Tendinöz Bölgesi (Santral Tendon)	11
b. Diyaframın Musküler Bölgesi	12
(1) Sternal Bölüm	12
(2)Lomber (krural) Bölüm	13
(3) Kostal Bölüm	13
c.Diyaframın Kan Dolaşımı	13
d.Diyaframın Lenfatik Dolaşımı	14
e.Diyaframın Açıklıkları	14

III

f.Diyaframın İnnervasyonu	15
4.Solunum ve Diyafram Fizyolojisi.....	17
a.Diyaframın Solunumdaki Rolü	18
b.Diyaframın Gastroözofageal Fonksiyonlardaki Rolü	19
B-Frenik Sinir Elektrofizyolojisi	21
1.ALS’de Frenik Sinir İletisi	21
2. Diğer Hastalıklarda Frenik Sinir İletisi.....	22
3.GBS Tanılı Hastalarda Frenik Sinir İletisi.....	22
C-Guillain – Barré Sendromu.....	23
1.Tarihçe	23
2.Giriş	25
3.Epidemiyoloji ve Eşlik Eden Faktörler.....	25
a.Epidemiyolojisi	25
b.Eşlik Eden Faktörler	27
4.Patofizyoloji ve İmmünopatoloji	28
5. Klinik Özellikler, Tanı ve Alt Tipleri	30
a. Klinik Özellikler	30
b.Beyin – Omurilik Sıvısı (BOS).....	31
c.Tanı Kriterleri	31
d.Alt Tipleri	32
6.Elektrofizyolojik İncelemeler	34
7.Görüntüleme İncelemeleri	35
8.Tedavi ve Yönetimi	35
a.Potansiyel Terapötik Ajanlar:	36
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	38
A-Hasta Seçimi	38
B-Elektrofizyolojik İnceleme Yöntemi.....	38

1.Sağlıklı gönüllü grubu için	38
2-GBS tanılı hasta grubu için.....	40
C-İstatistiksel Analiz.....	41
IV. BULGULAR.....	43
A-Sağlıklı Gönüllü Verileri	43
B- GBS Verileri	58
V. TARTIŞMA.....	65
A-Sağlıklı Gönüllüler için.....	66
1.Frenik Sinir Uyarı ve Kayıt Yerleri	66
2.Normal Veriler ve Değerlendirilmesi	68
3.Sağ-Sol ve Ön-Arka Diyafram Farkı	69
4.Kadın-Erkek Cinsiyet Farkı	70
5.Korelasyon Analizleri	71
B-GBS Grubu	72
1.Klinik ve Elektrofizyolojik Özellikler	72
2.Korelasyon Analizleri	72
3.Frenik Sinir İletisinin Alt Tip Tanısına Katkısı	73
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	74
VII. KAYNAKLAR	77
VIII. ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
IX. EKLER	88
EK-1: GBS KLİNİK DEĞERLENDİRME FORMU:	88
EK-2: DEĞERLENDİRME FORMU	92
EK-3: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	93
EK-4: ETİK KURUL ONAY BELGESİ.....	96

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: GBS için Brighton Kriterleri	32
Tablo 2: GBS alt tipleri ve ilişkili anti ganglioizid antikorları	34
Tablo 3: Sağlıklı gönüllülerin genel özellikleri	44
Tablo 4: Diyafram elektrofizyolojik parametre değerleri	45
Tablo 5: Diyafram normal değerleri, üst ve alt limitler (-/+ 2 standart sapma).....	48
Tablo 6: Diyafram normal değerleri, 5./95. persentil	49
Tablo 7: Sağ ve sol arasındaki farklar.....	51
Tablo 8: Sigara kullanma durumuna göre frenik sinirin elektrofizyolojik değerleri	53
Tablo 9: Spor yapma durumuna göre diyaframın elektrofizyolojik değerleri	54
Tablo 10: Sağ frenik sinir 1. kayıt pozisyonundaki elektrofizyolojik veriler ile genel özelliklerin korelasyon analizi.....	55
Tablo 11: Guillain Barré Sendromlu hastaların klinik ve elektrofizyolojik özellikleri ..	59
Tablo 12: Sağlıklı ve GBS hastalarının frenik sinir elektrofizyolojik değerleri	60
Tablo 13: Guillain Barré Sendromlu hastaların klinik verilerinin frenik sinir incelemesi ile ilişkisi.....	61
Tablo 14: Sadece frenik sinir incelemesi parametrelerine göre demiyelinizan ve aksonal gruplama oranı	62
Tablo 15: Hastaların klinik skorları ile frenik sinir iletilerinin korelasyon analizi.....	63

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Farklı diyafram kayıtlama yerleri	6
Şekil 2: Solunum mekanizmasını açıklamak için kullanılan ilk model olan Empdokles'in klepsidrası.	9
Şekil 3: Diyaframın gelişimi	10
Şekil 4: Müsküler diyaframın lomber, kostal ve sternal parçaları.	12
Şekil 5: Diyaframın açıklıklarının abdominal görüntüsü	14
Şekil 6: Frenik sinirin boyundaki seyri	16
Şekil 7: Frenik sinirin dağılımı.....	16
Şekil 8: GBS tanımlanan ilk yazı.	23
Şekil 9: Dünyada GBS sıklığı.	26
Şekil 10: AİDP ve AMAN patogenezi	28
Şekil 11: Diyafram BKAP örnekleri.	62

KISALTMALAR

GBS:	Guillain-Barré Sendromu
BKAP:	bileşik kas aksiyon potansiyeli
ms:	milisaniye
mV:	milivolt
AIDP:	akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropati
AMAN:	akut motor aksonal nöropati
AMSAN:	akut motor-duysal aksonal nöropati
MFS:	Miller-Fisher sendromu
ASN:	akut sensoriyel nöronopati
M.Ö:	milattan önce
SKM:	sternokleidomastoideus kası
ALS:	Amiyotrofik lateral skleroz
İVİG:	intravenöz immün globülin
EBV:	Ebstein-barr virüsü
CMV:	sitomegalovirüs
MR:	manyetik rezonans
cm:	santimetre
kg:	kilogram
BMI:	beden (mass) kitle indeksi
BKAP latans:	bileşik kas aksiyon potansiyeli latansı
BKAP amp-BP:	bileşik kas aksiyon potansiyeli tabandan tepeye = base to pik genlik
BKAP amp-PP:	bileşik kas aksiyon potansiyeli tepeden tepeye = pik to pik genlik
BKAP süre:	bileşik kas aksiyon potansiyeli negatif pik süresi
BKAP alan:	bileşik kas aksiyon potansiyeli alanı

ÖZET

Diyafram kubbe şeklinde, ortadaki santral tendonun etrafını çevreleyen kas tabakasından oluşan, karın ve göğüs boşluğunu birbirinden ayıran, solunumun en önemli kasıdır. Diyaframın arka krural parçasının özofageal reflü mekanizmasında da önemli bir rolü bulunmaktadır. Motor innervasyonunu C3-C4-C5 sinir segmentlerinden köken alan frenik sinir sağlar. Frenik sinirin elektrofizyolojik olarak incelenmesi cerrahi sonrası frenik sinir yaralanmasının araştırılması, nöromusküler hastalıklar ve solunumu etkileyen akciğer hastalıklarında önemlidir. Frenik sinir ileti incelemelerinde normal sınırların belirlenmesi için sınırlı sayıda yayın bulunmakla beraber, yayınlarda uyarı ve kayıt yerleri farklılık göstermektedir. Diyaframın gastroözofageal işlevlerde önemli rolü olduğu belirtilen arka parçalarının yüzeyel elektrodlarla kayıtlanması iyi bilinen bir yöntem değildir ve gastroözofageal kataterle yapılan ölçümler de hastalar için tolere etmesi zor yöntemlerdir.

Diyaframın tutulduğu nöromusküler hastalıklardan sık bilinenlerinden biri de Guillain-Barré Sendromu (GBS)'dur. GBS simetrik kol ve bacak güçsüzlüğü, refleks azalması ve duysal belirtilerle seyreden, nöromusküler paralizinin en sık nedeni olan, immün kökenli akut inflamatuvar bir poliradikülopatidir. Elektrofizyolojik incelemeler hastalığın tanısının konulmasında, prognoz tayininde, aksonal-demiyelinizan ayrımının yapılmasında ve solunum tutulumunun belirlenmesinde önemli rol oynar.

Çalışmamızda diyaframın ideal uyarı ve kayıt yerlerinin bulunması, Türk toplumu için normal değerlerin belirlenmesi, arka parçasının yüzeyel elektrodlarla kaydedilebilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu verilerle GBS tanılı hastalarda diyafram iletiminin klinik ve solunum tutulumuyla korelasyonu ve GBS alt tip tayininde frenik sinir iletilerinin önemi araştırılacaktır.

Çalışmamıza 63 sağlıklı gönüllü ve 23 GBS tanılı hasta dahil edilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde diyaframın ön parçasını kaydedecek 2, arka parçasını kaydedecek 2 farklı kanalda yüzeyel, kendinden yapışkanlı elektrodlar kullanılarak bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) kaydedilmiş, eş zamanlı biceps kası kayıtlamasıyla bu kasta BKAP oluşmadığı gözlenmiştir. Hasta grubunda incelemeler ilk elektrod pozisyonunda

ve iki taraflı yapılmıştır. Hasta ve sağlıklı gönüllü gruplarında uyarı, sternokleidomastoideus kasının posteriorundan bipolar yüzeysel stimulator aracılığı ile verilmiştir.

En yüksek genlikte yanıtların kaydedildiği ilk elektrod pozisyonunda frenik sinir latans üst sınırı 7,7 milisaniye (ms), taban-tepe genlik alt sınırı 0,30 milivolt (mV), tepeden tepeye genlik alt sınırı 0,45 mV, negatif pik süresi üst sınırı 24,15 ms ve alan alt sınırı 3,05 mV*ms olarak bulunmuştur. Diyafram arka parçasını kaydeden pozisyonlarda ön parçaya kıyasla daha düşük genlikli ve daha uzun latanslı yanıtlar kaydedilmiştir.

Hastalarda frenik sinir motor yanıtlarının negatif pik süresi ve alanı ile klinik ve solunum parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptanmıştır. Frenik sinir yanıt latansı üst sınırı %110 ve üzeri olarak alınırsa, frenik sinir ileti incelemeleri ile GBS alt tiplerinden akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AİDP) grubu %84,6 duyarlılık ve %87,5 özgüllükle tanınmaktadır.

Çalışmamızda elde edilen veriler ışığında frenik sinir ileti incelemesinde kayıt yeri olarak ksifoid çıkıntının 5 cm yukarısı ve kostaal marjinde 16 cm lateralinin kullanılması önerilmektedir. Diyaframın arka parçasının da yüzeysel elektrodlarla kayıtlanabileceği görülmüştür. GBS tanılı hastalarda elektrofizyolojik verilerin klinik ve solunum parametreleriyle korelasyonu ve hastalığın alt gruplarının ayrımında yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olması nedeniyle rutin ileti incelemelerine eklenmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: GBS, frenik sinir iletisi, diyafram, EMG, normal değer

ABSTRACT

Diaphragm is the most important muscle of respiration which consists of a muscle layer in the periphery and a central tendon in the middle and separates the abdominal and thoracic cavities. The posterior part of the diaphragm, called crural part, also plays an important role in the mechanism of esophageal reflux. Its motor innervation is provided by the phrenic nerve originating from the C3-C4-C5 nerve roots. Electrophysiological examination of the phrenic nerve is used for the investigation of post-surgical phrenic nerve injury, neuromuscular diseases, and lung diseases. Although there are a limited number of research to determine the normal values of phrenic nerve conduction, the points of stimulation and recording also differ in the publications. Recording from the posterior parts of the diaphragm, which has been claimed to have an important role in gastroesophageal functions, is not a well-established method to study with superficial electrodes, and measurements with a gastroesophageal catheter are difficult to tolerate for the patients.

One of the most commonly known neuromuscular diseases affecting the diaphragm is GBS. GBS is an acute inflammatory polyradiculopathy of dysimmune origin, which is the most common cause of neuromuscular paralysis, with symmetrical arm and leg weakness, decreased reflexes and sensory findings. Electrophysiological examinations play an important role in diagnosing the disease, determining its prognosis, distinguishing between axonal and demyelinating features and determining the presence of respiratory involvement.

In the present study, it was aimed to determine the followings: the most ideal stimulation and recording sites for the diaphragm studies, normal limits for the electrophysiological parameters obtained from Turkish people, and the recordability of the posterior part of the diaphragm with superficial electrodes. With these data, the correlation of diaphragmatic conduction with clinical findings and respiratory involvement in patients with GBS and the importance of phrenic nerve conduction in GBS subtype determination would be investigated.

Sixty-three healthy participants and 23 patients with GBS were recruited into our study. Compound muscle action potentials (CMAP) were recorded by 2 separate channels to record from the anterior part of the diaphragm and by 2 other channels to record from its posterior part, in healthy participants. A pair of recording electrodes was placed over biceps brachii muscle to monitor the contribution of brachial plexus simultaneously during stimulation behind sternocleidomastoideus muscle. The traces with indiscernable motor responses from the latter was admitted for evaluation. In the patient group, examinations were performed bilaterally in the initial electrode position. Phrenic nerve is stimulated using a bipolar stimulator at the posterior edge of sternocleidomastoideus muscle.

At the initial electrode position which provided the highest amplitude responses, the upper limit of phrenic nerve latency was 7.7 milliseconds (ms), the lower limit of base to peak amplitude was 0.30 millivolts (mV), the lower limit of peak to peak amplitude was 0.45 mV, the upper limit of negative peak duration was 24.15 ms and lower limit of area was 3.05 mV*ms. The posterior part of diaphragm provided lower amplitude and longer latency responses as compared to the anterior part.

Negative peak durations and areas of the phrenic nerve motor responses were significantly correlated with clinical and respiratory parameters in the patients. If the upper limit of phrenic nerve response latency was taken as 110%, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) subtype of GBS group could be differentiated with 84.6% sensitivity and 87.5% specificity with nerve conduction studies.

According to the present study, we recommend to use the points 5 cm above the xiphoid process (active) and 16 cm laterally (reference) on the costal margin, as the recording sites in the phrenic nerve conduction studies. It was also shown that posterior part of the diaphragm can be recorded with superficial recordings. It is recommended that phrenic nerve conduction studies be added to routine electrophysiologic examinations in patients with GBS, because of the good correlation of electrophysiological data with clinical and respiratory parameters and their high specificity and sensitivity in distinguishing GBS subgroup.

This study was funded by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University. Project number: TTU-2020-36952

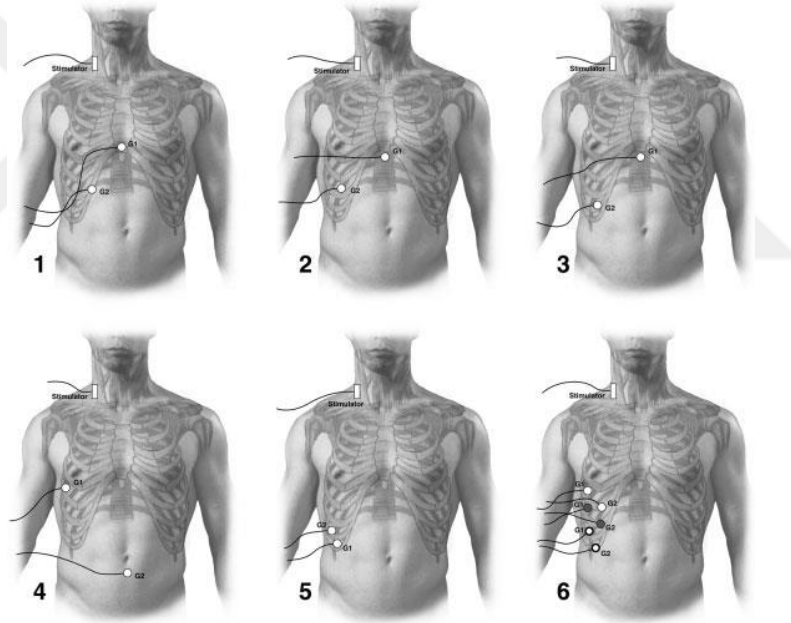
Key words: GBS, phrenic nerve, diaphragm, EMG, normal limit

I. GİRİŞ

Diyafram kubbe şeklinde, hareketsiz santral tendon etrafını çevreleyen kas tabakasından oluşan, abdominal ve torasik boşlukları birbirinden ayıran ince bir kas-tendon kitlesidir. Solunum kasları içinde en fazla öneme sahip olanıdır. İnspiryum sırasında göğüs içi boşluğu artırarak nefes almayı sağlamak ve inspiyumda mideden özofagusa reflüyü engellemek olarak iki fonksiyonu bulunmaktadır (2). Diyaframın kas tabakası ortadaki santral tendona bağlanan lomber (krural), sternal ve kostal parçalara ayrılmıştır. Sternal parçası en küçük parçasıdır ve önde ksifoid kemiğe arkada da diyaframın santral tendonuna tutunur. Kostal parçası 7-12. kostaların yüzeyine ve arkada santral tendona tutunur. Ön parçası transversus abdominis kasının aponevrozu ile devam eder. Krural parçası vücudun arka bölümünde yer alır ve aynı tarafta vertebranın ön yüzüne yapışarak krura oluşturur ve sağda L1-L4, solda L1-L2 seviyesine kadar uzanır (3).

Diyaframın motor ve duysal innervasyonları frenik sinir ve altıncı veya yedinci interkostal sinirler tarafından sağlanır. Duysal innervasyonunu sağlayan interkostal sinirler diyaframın kostal kısmına dağılır. Diyaframın motor innervasyonunu asıl sağlayan frenik sinir en çok C4 olmak üzere C3-C4-C5 segmentlerinden köken alır. Frenik sinir kalbin sol kenarının laterali ve santral tendonun içinden diyaframa girer. Frenik sinirler, diyaframın torasik tarafında dallar verir. Sağ ve sol fenik sinirler diyaframdan geçtiğinde de anteromedyal olarak sternal parçaya, anterolateral olarak kostal diyaframa ve posteromedyal olarak krural diyaframa ayrılırlar. Sol frenik sinir de özofagus hiatustan peritona ve birkaç üst abdominal organa geçer. Bu diyafragmatik dallar, diyafram plevrasının çıkarılmasından sonra bile her zaman doğrudan görünür değildir, çünkü dallar diyaframın kasına uzanır (2-4). Embriyonal süreçte farklı bölgelerden köken alan krural ve kostal diyaframın innervasyonu ile ilgili olarak; krural diyaframın reflü mekanizmasında önemi olduğu için vagal innervasyonu da olduğu bildirilmiştir (5).

Cerrahi sonrasında, nöromusküler hastalıklarda ve akciğer hastalıklarında solunum tutulumunun incelenmesi ve tanımlanması açısından diyafram incelemeleri giderek artan öneme sahiptir. Hiperkapnik solunum yetmezliğinin nöromusküler nedenlerini belirlemek amacıyla elektrofizyolojik incelemeler sıklıkla kullanılmaktadır (6). İlk olarak 1936 yılında Heinbecker, Bishop ve O’Leary tarafından kadavrada ve operasyon sırasında direk olarak insanda diyafram ileti hızı hesaplaması yapılmış ve 78 m/s olarak hesaplanmıştır (7). Ardından birçok farklı yöntemle diyafram ileti incelemeleri yapılmış ve sınırlı sayıda yayında normal sınırları belirlenmeye çalışılmıştır (6-12). Bu incelemelerde frenik sinir uyarı bölgeleri ve diyaframdan kayıt bölgeleri çeşitlilik göstermektedir. Şekil-1 diyaframın en iyi kayıtlanmasının araştırıldığı bir çalışmada denenen bölgeleri göstermektedir (13). Bu ve benzeri çalışmalarla diyaframın en uygun uyarı ve kayıt yerleri araştırılmaktadır.



Şekil 1: Farklı diyafram kayıtlama yerleri (Dionne A, Parkes A, Engler B, Watson BV, Nicolle MW. Determination of the best electrode position for recording of the diaphragm compound muscle action potential. Muscle Nerve. 2009;40(1):37-41.'den alınmıştır.)

Diyafram solunum için en önemli kastır. Birçok nöromusküler hastalıkta, akciğer hastalıklarında ve cerrahi sonrasında diyafram kası tutulumu veya frenik sinir tutulumu olabilmektedir. Bu tutulumların elektrofizyolojik olarak araştırılması gittikçe artan bir öneme sahiptir. Diyaframın elektrofizyolojik olarak incelenmesi amacıyla yapılan iğne EMG’sinden gerek girişimsel bir işlem olması gerek rahatsız edici olması ve pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonları olması sebebiyle kaçınılmaktadır. Bu sebeple

diyafram hasarı veya tutulumunun yüzeyel elektrodlar aracılığıyla kaydedilmesi ve güvenilir normal verilerin elde edilmesi ihtiyacı doğmuştur. Ayrıca frenik sinir uyarı yeri ve diyaframdan kayıt yerleri de çalışmalarda farklılık göstermekte ve ideali konusunda görüş farklılıkları mevcuttur.

Frenik sinirin tutulduğu nöromusküler hastalıklardan iyi bilinenlerinden biri de Guillain- Barré Sendromu (GBS)'dur. GBS, genellikle simetrik kol ve bacak güçsüzlüğü ve refleks kaybı ile seyreden, immün kökenli, akut inflamatuvar bir poliradikülönöropatidir. Nöromusküler paralizinin en sık nedenidir. Klinik olarak motor ve/veya duysal semptomlar öncelikle alt ekstremitelerden başlayarak üst ekstremitelere doğru ilerler ve otonom lifler ile kranyal sinirlerin tutulumu klinik tabloya eklenebilir. Beyin-omurilik sıvısında hücresiz protein artışı 'albumino-sitolojik disosiasyon', ana tanısal bulgulardan biridir. Hastalık öncesinde son 1 ay içerisinde gastroenterit, grip benzeri tablo, batin içi cerrahi ve daha az olmakla beraber aşılama öyküsü bulunur.

GBS alt tipleri akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (AIDP), akut motor aksonal nöropati (AMAN), akut motor-duysal aksonal nöropati (AMSAN), Miller-Fisher sendromu (MFS), akut sensoriyel nöronopati (ASN), akut pandisotonomi şeklinde tanımlanmıştır. GBS'de tipik olarak hızlı ilerleyen, asendan yükselen güçsüzlük ve duysal yakınmalar 4 hafta içerisinde ilerledikten sonra birkaç haftadan aylara uzayabilen bir platodönemi görülür, ardından bunu iyileşme süreci takip eder. Bazı hastalarda immünoterapi sonrasında ilk başlangıçtaki iyileşme veya stabilizasyon periyodunu progresyon takip eder, bu duruma tedavi ile ilişkili klinik kötüleşme denir. Eğer başlangıçtaki progresyon 8 haftadan uzun sürerse akut başlangıçlı kronik inflamatuvar polinöropati (CIDP) tanısı düşünülmelidir.

Elektrofizyolojik incelemeler hastalığın tanısının konulmasında, tiplerinin belirlenmesinde ve prognoz tayininde önemli rol oynar. GBS tanısı için elektrofizyolojik özellikler ilk olarak Asbury ve ark. tarafından 1978 yılında tanımlanmış, ardından da birçok farklı elektrofizyolojik tanı kriterleri yayınlanmıştır. Bunlardan en bilinenleri olan Ho, Hadden, Rajabally ve Uncini tarafından yayınlanan tanı kriterleridir ve bazılarında demiyelinizan kriterler ön plana çıkarken bazısında ise aksonal kriterler daha ön plandadır (14-17). Bu kriterlerde motor distal latansları, motor sinir ileti hızları, temporal dispersiyon, ileti bloğu ve F latansları dikkate alınmıştır.

AMAN için tanımlanan elektrofizyolojik kriterler ise demiyelinizan özelliklerin olmaması ve genliklerinin düşüklüğüdür (18, 19). Bu alt tip, aksonal dejenerasyon ve nod ve paranodal bölgede geçici iletimde bloğa yol açan (geri dönüşümlü ileti aksaması) tutulum olmak üzere iki ayrılır. Ve ikincisi hızlı düzelen hastalar ile ilişkilidir. GBS'nin nadir görülen aksonal alt tiplerinden biri olan AMSAN'nın elektrofizyolojik tanı kriterleri; demiyelinizan özelliklerin olmaması, distal motor genliklerinin düşük olması (normalin alt sınırının $<80\%$ 'i) ve duysal genliklerinin düşük olması (normalin alt sınırının $<50\%$ 'si) dir (17, 20). AMAN'da subklinik duysal tutulumu dair hafif şiddette elektrofizyolojik bulgular da olabilir (21, 22). AMSAN'da da AMAN'a benzer nitelikte geridönüşümlü ileti aksaması bulguları izlenebilir ve AMSAN'da GBS'nin aksonal tipte olan tutulumları ile benzer immünolojik ve patofizyolojik süreçlerle elektrofizyolojik özellikler izlenmektedir (17, 21, 23).

GBS'nin en ciddi komplikasyonu solunum kaslarının tutulmasıdır. Hastaların yaklaşık %20-30'unda endotrakeal mekanik ventilasyon ihtiyacı olmaktadır (24). Daha önce yapılan çalışmaların bazılarında frenik sinirin latansında uzama, bazılarında da hem latansında uzama hem de amplitüdünde azalma solunum kaslarının tutulmasıyla korele bulunmuştur (25). Bu hastalar daha uzun yoğun bakım yatış süreleri, mekanik ventilatöre bağlanma ve daha ağır morbidite ile karşı karşıya kalmaktadır.

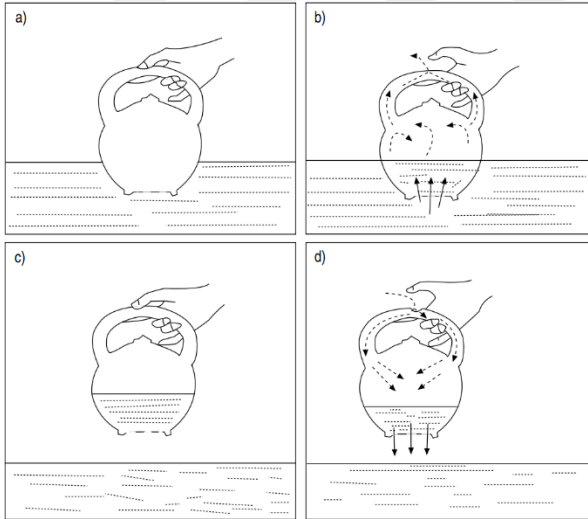
Sağlıklı gönüllülerde elde edilen frenik sinir iletisine ait verilerin GBS hasta grubu ile kıyaslanması sonucunda, hastaların solunum fonksiyonlarındaki olası etkilenmenin erken tespiti ve hızla tedavi edilmesi sağlanabilir. Ayrıca bu çalışmada GBS ön tanılı hastalarda rutin frenik sinir ileti incelemelerinin GBS alt grubunun tanınmasındaki önemi de değerlendirilecektir.

II. GENEL BİLGİLER

A-Diyafram ve Solunum

1.Diyafram ve Solunumun Tarihçesi

Eski Yunan kaynaklarında diyafram farklı bir anatomik yapı olarak tanımlanmış fakat milattan önce (M.Ö) 9. yüzyılda Homeros solunum, sindirim sistemi, larinks, bronşlar, trakea, akciğerler ve göğüs kafesini ifade eden sözcükler kullansa da bunların işlevlerinden bahsetmemiştir(26). Soluk alıp vermenin fizyolojik açıklaması ilk olarak M.Ö 5.-6. yüzyıllarda Empedokles tarafından yapılmıştır. Empedokles solunumu ciltteki küçük deliklerden havanın içeri ve dışarı hareketi olarak düşünüyor ve bunu ‘Klepsidra’ adını verdiği bir model ile açıklıyordu (27-29). Şekil 2’de gösterilen bu modelde alt kısım suya daldırıldığında, üstteki delik başparmakla kapatıldığında su



Şekil 2:Solunum mekanizmasını açıklamak için kullanılan ilk model olan Empedokles'in klepsidrası. (şekil *The earliest history of diaphragm physiology. J-Ph. Derenne'den alınmıştır.*)

girmez, başparmak çıkarıldıktan sonra kap su ile dolardı. Daha sonra üstteki delik kapatılabilir ve ‘clepsydra’, içindeki suyla beraber kaldırılabilirdi. Bu modelde bulunan su kan ile, küçük delikler vücuttaki porlar ile ve üstteki başparmakla kapatılan delikler ise ağız ve burun ile eşleştirilmişti.

Hipokrat döneminde diyafram solunum görevinden ziyade vücudu ve hastalıkları ikiye ayıran bir organ olarak düşünülüyordu. Solunumu

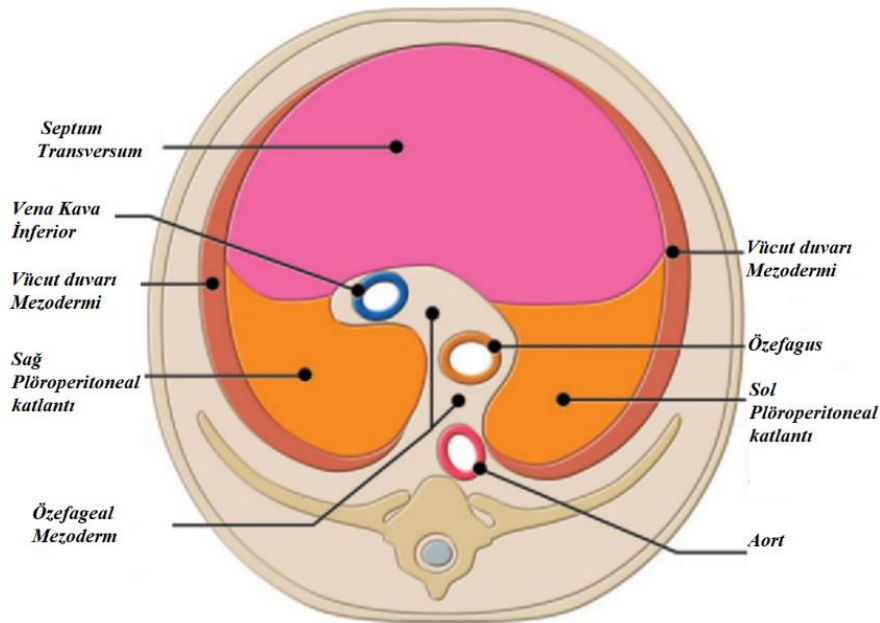
belirli bir organa ve göğüs hareketine bağlayan ilk kişi Aristo idi. Aristo'ya göre; solunumdan başlıca sorumlu organ kalpti ve kalbin merkezde olduğu sistemde göğüs hareketleri de akciğerlerin hareketine bağlıydı (28). Diyaframın ayrıca düşünce ve duyguları barındıran yapılara yakın olduğu düşünülüyor ve savaşta diyafram

yaralanması olan askerlerin yaralanmadan kaynaklanan ateşlenme nedeniyle gülmelerinin arttığı örnek olarak veriliyordu. Aslında bu 'risus sardonicus' uzun yıllar diyafram yaralanmasının bir işareti olarak bilinmiştir (30).

Milattan önce 4.-3. yüzyıllarda Herophilus ve Erasistratus solunum üzerine çalışmışlardır. Erasistratus ilk olarak diyaframın bir kas olduğunu ve solunum için önemini belirtmiştir (31, 32). Son olarak M.S 129-200 yılları arasında yaşayan Galen, solunum kaslarının anatomisini ve fizyolojisini net bir şekilde açıklamıştır. Diyaframın her iki yanında olan peritoneal ve plevral membranları, tutunduğu kostaları, krura bölgesini, ligamanlarını, aort, vena kava ve özofagus için olan açıklıklarını iyi bir şekilde tanımlamış, frenik sinirin solunum için önemini belirtmiş, spinal kord diseksiyonları ve kas denervasyonu serisinde diyaframın hareketlerini, göğüs kafesinin hareketlerini tanımlamış, akciğerler ve göğüs duvarı arasındaki ilişkiyi açıklamıştır (26, 33, 34).

2. Diyafram ve Frenik Sinirin Embriyolojisi

Embriyonun gelişim sürecinde abdominal ve torasik boşlukları birbirinden ayıran diyafram önemli bir rol oynar. Şekil 3'te gösterildiği gibi diyaframın oluşumunda dört farklı embriyonik yapı rol alır: septum transversum, plöroperitoneal kıvrımlar, vücut duvarı mezodermi ve özofageal mezoderm. Bu yapılardan en önemlisi septum transversumdur (35).



Şekil 3: Diyaframın gelişimi (şekil Nason, Laura K., et al. "Imaging of the diaphragm: anatomy and function." *Radiographics* 32.2 (2012)'den düzenlenmiştir.

Septum transversum diyafram gelişiminde ilk oluşan yapıdır ve torasik-abdominal yapılar arasında bariyer görevi görür. Kranyal mezenkimin en üst bölümünden kaynaklanan ve 21-24. günlerde oluşan bu septumun innervasyonu, frenik sinirin prekürsörü sayılan C3,C4,C5 ventral köklerinden sağlanır (36, 37). Septum transversum, embriyolojik dönemdeki santral tendon olarak adlandırılır.

Diyafram gelişiminde ikinci önemli yapı da plöroperitoneal kıvrımlardır. Diyaframın kas tabakasının önemli bir kısmını oluşturur. Diyaframın son embriyolojik bileşeni vücut duvarı mezodermidir ve diyaframın dış kaslarını oluşturmak amacıyla gelişir. Diğer embriyolojik kısımları frenik sinirle beraber göç edip gelişirken bu kısmını frenik sinir innerve etmez. Vücut duvarı mezoderminden oluşan yapılar torasik spinal sinirler tarafından innerve edilir.

Frenik sinir embriyonel gelişim süresince plöroperitoneal katlantılara ulaştıktan sonra 3 dala ayrılır: sternokostal, dorsokostal ve krural dallar. Sternal dallar son konumuna ulaşmadan önce diyaframı ortasından delerek arkasına da geçer. Ardından tüm 3 ana dal ikincil dallar vererek kostal ve krural parçaları innerve eder (38, 39). İlginç olarak sağ frenik sinir, plöroperitoneal katlantılara sola göre hep daha erken ulaşır fakat kas gelişimine bakıldığında bir asimetri gözlenmemiştir (40).

3. Diyafram Anatomisi ve Bağlantıları

Diyafram, kubbe şeklinde ve alt bölgelerinde konkav şekil alan, yaklaşık 2-4 mm kalınlığında, karın ve göğüs boşluğunu birbirinden ayıran bir yapıdır (2). Sağ ve sol hemidiyaframlardan sağdaki sola göre daha yukarıda bulunmaktadır. Bunun nedeni olarak da sağ hemidiyaframa karaciğerin alttan basısı ve sol hemidiyaframa da kalbin yukarıdan olan ağırlığı gösterilebilir (2, 41, 42). Diyafram, ana olarak kasılma işlevi olmayan tendinöz bölge ve kontraktıl yapıdaki musküler bölge olarak ikiye ayrılır. Musküler kısmı da kostal, lomber (krural) ve sternal bölgeler olmak üzere 3 bölümde incelenebilir (3).

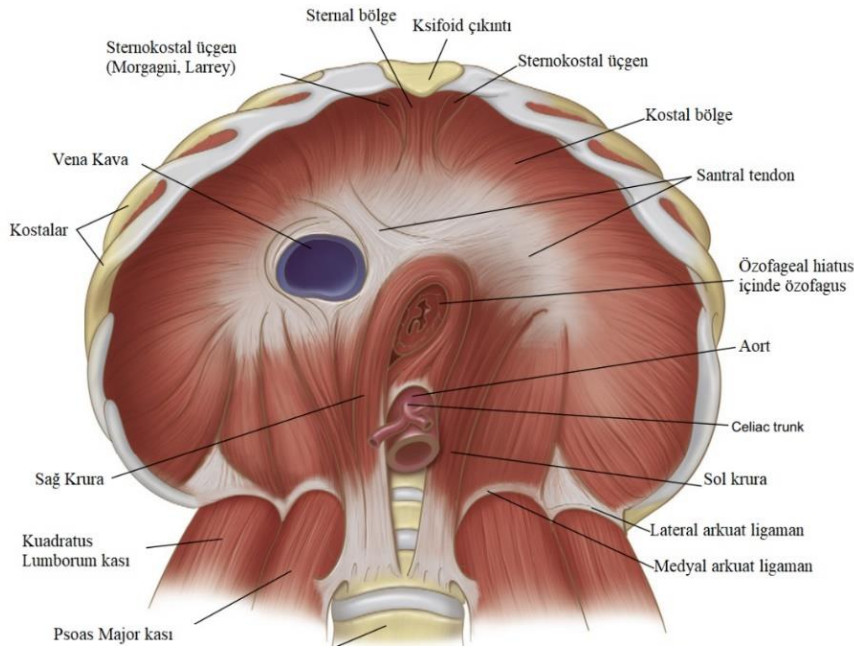
a.Diyaframın Tendinöz Bölgesi (Santral Tendon)

Santral tendon, diyaframın en üst kısmında bulunan ve diyaframın musküler kısımlarının bağlandığı bölgedir. Biri önde ikisi yanlarda olmak üzere 3 yapraklı yonca şeklinde bir fasyal aponevrozdan oluşur. Tendonun orta bölgesi üst tarafından perikard ile ilişkilidir ve kalbin yan taraflarında diyafram kubbeleri ventilasyonun şiddetine bağlı

olarak hareketlidir. Dinlenim halinde diyaframın sağ kubbesi 4. interkostal aralık hizasında iken sol kubbesi ise 5. interkostal aralık hizasındadır. Derin inspiyumda ise her ikisi de yaklaşık 2 interkostal aralık kadar aşağı hareket ederler (3).

b. Diyaframın Musküler Bölgesi

Diyaframın musküler kısmı karın duvarındaki transversus abdominis kası ile bir devamlılık oluşturur (2). Yani diyafram karın duvarının iç tabakası ile devamlı bir yapıdır. Musküler tabakası sternal, lomber (krural), kostal parçalar olarak incelenebilir. Şekil 4'te diyaframın musküler bölgesinin abdominal taraftan görünümü gösterilmektedir.



Şekil 4: Musküler diyaframın lomber, kostal ve sternal parçaları. Abdominal görünüm. (Şekil Downey R. *Anatomy of the normal diaphragm. Thorac Surg Clin. 2011;21(2):273-9* ' dan alınarak düzenlenmiştir.)

(1) Sternal Bölüm

Sternal parça, sternumun ksifoid çıkıntısının arkasından ve rektus kılıfının arka bölgesinden santral tendona doğru uzanan en küçük bölgedir. Bu parçanın yanlarında kostal parça bulunur ve iki kısım arasını da yalnızca bağ doku tabakası doldurur. Bağ dokusundan oluşan bu boşluğa sağda Morgagni'nin sternokostal üçgeni ve solda

Larrey'in sternokostal üçgeni adı verilir. İnternal torasik ve süperior epigastrik damarların geçtiği bu tabaka erişkinlerde potansiyel bir herniasyon kaynağıdır (2, 3, 41).

(2)Lomber (krural) Bölüm

Lomber vertabraların her iki yanında uzanan ve sağ ve sol kruralardan oluşan bu bölüm diyaframın en güçlü kısmıdır (3). Kruslar, sağda L1-4 ve solda L1-2 lomber vertebalarından, intervertebral disklerden ve anterior longitudinal ligamandan yükselir. Sağ krura insanların %60'ında özofageal hiatusu oluşturmak için ikiye ayrılır ve özofageal sfinkter benzeri bir diyafram yapısı oluşturarak aort boşluğunun ön tarafında tekrar birleşir.

(3) Kostal Bölüm

Diyaframın kostal parçası, son 6 kostanın (7-12) iç yüzeyinden ve üst bölgelerinden başlayarak santral tendona doğru uzanır. Genellikle lomber ve kostal bölgelerdeki kas yapıları arasında sadece fasyadan oluşan bir açıklık bulunur ve bu açıklık 'Bochdalek üçgeni' olarak adlandırılır. Bu açıklık sol tarafta daha fazla olmak üzere potansiyel bir herniasyon kaynağıdır. Ön tarafında da kostal ve sternal bölgeler arasında iki yanlı potansiyel üçgenler bulunmaktadır.

c.Diyaframın Kan Dolaşımı

Diyaframın kanlanması oldukça zengindir ki diyaframın herhangi bir nedenden dolayı nekrozu neredeyse görülmemektedir. Diyaframın arteriyel kanlanması perikardiyofrenik arterler, muskulofrenik arterler, süperior ve inferior frenik arterler ve interkostal arterler tarafından sağlanmaktadır (3). İnterior frenik arterler, diyaframı besleyen diğer damarlardan daha geniştir ve diyaframın abdominal bölümünü besleyen ana arterlerdir. Perikardiyofrenik arterler internal mamaryan arterlerden köken alır ve frenik sinirler beraber göğüs boşluğunda aşağı doğru ilerleyerek diyaframın torasik yüzeyini besler (2, 3).

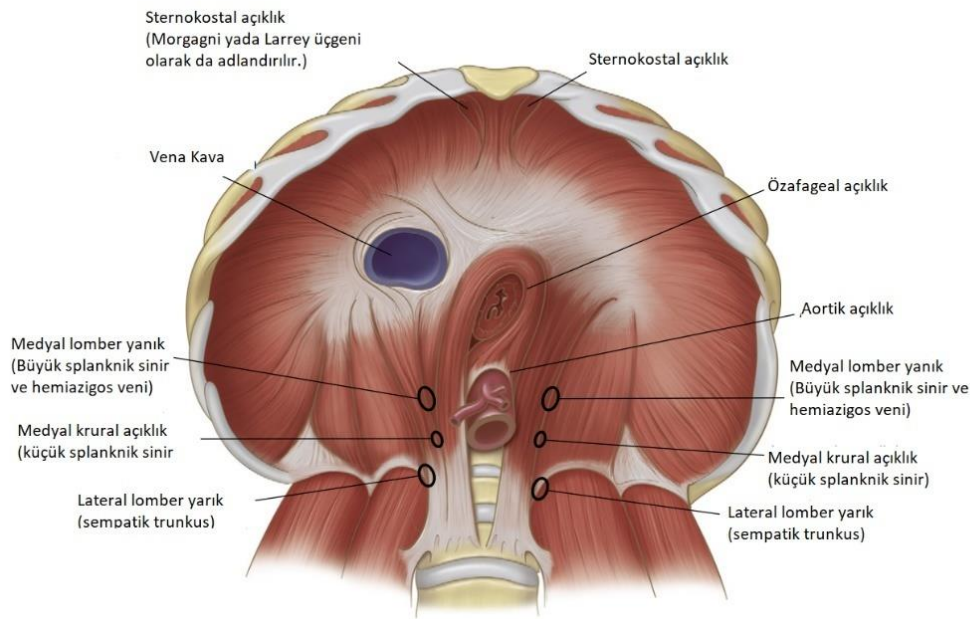
Diyaframın venleri de arterlerini takip eder. Torasik yüzeyin venöz drenajı azigos ve hemiazigos sistemleri tarafından, abdominal yüzeyin drenajı ise ana olarak inferior frenik venler aracılığıyla inferior vena cava tarafından sağlanır (3, 43).

d. Diyaframın Lenfatik Dolaşımı

Diyaframın lenf nodlarının hepsi diyaframın torasik yüzeyinde bulunur. Bu lenf nodları başlıca 3 bölgeye ayrılır: ön grup, orta grup ve arka grup lenf nodları. Bunlardan önde olanı ksifoidin arkasında bulunurken, sağda ve soldakiler ise frenik sinirin diyaframa girdiği bölgenin yakınındadır. Ayrıca arka grup lenf nodları da krural bölgededir. Karaciğerin üst yüzeyinden, diyaframın abdominal kısmından ve gastroözofageal kısımdan da drenaj alırlar (2, 44).

e. Diyaframın Açıklıkları

Torasik ve abdominal boşlukları birbirinden ayıran diyafram üzerinde kan damarları, sinirler ve özofagusun bu bölgeler arasında geçişi için birkaç adet açıklık vardır (Şekil 5).



Şekil 5: Diyaframın açıklıklarının abdominal görüntüsü (Şekil Downey R. *Anatomy of the normal diaphragm*. Thorac Surg Clin. 2011;21(2):273-9 ' dan alınarak düzenlenmiştir.)

Özofageal açıklık (hiatus özofagus), 10. torasik vertebra hizasında, sağ krusun yanında ve orta hattın sol tarafında bulunan eliptik şekilli bir açıktır. Bu açıktan özofagus, sol gastrik damarlar ve lenfatik damarların özofageal dalları ile anterior ve posterior vagal trunkuslar geçer (2, 36, 41, 45). Bilinen bir patolojisi olmayan 64

kadavra örneğinin incelendiği, Collis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, örneklerin %50'sinde özofageal açıklığın tüm yapılarını sadece geniş bir sağ krusun oluşturduğu, sol krusun herhangi bir dahli olmadığı görülmüştür. Bu yapının inspiyum sırasında kasılarak ana işlevinin yanında özofagus alt yarısını kapatarak antireflü etki gösterdiği düşünülmektedir.

Aortik açıklık (hiatus aorticus), T12'nin alt sınırı veya L1 hizasının ön tarafında bulunur. Bu açıklıktan aort, aortik pleksus, torakstan sisterna şiliye inen lenfatik damarlar, duktus torasikus ve genellikle azigos veni geçer.

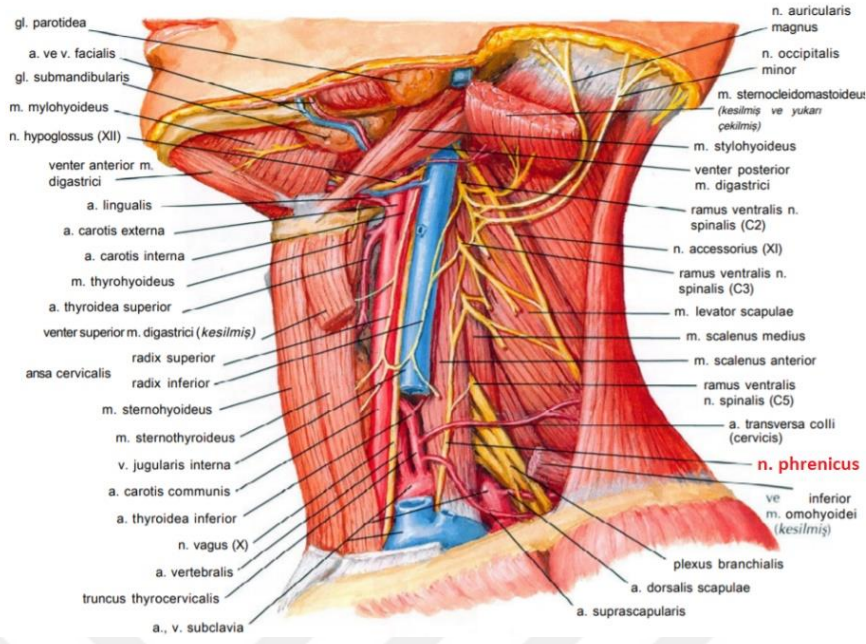
Foramen vena cava diyaframın santral tendonunun sağ tarafında, T8 – T9 hizasında bulunan, sınırlarını tendinöz yapının oluşturduğu, içinden vena cava inferiorun geçtiği yapıdır. Sağ frenik sinir ve bazı lenfatikler de bu boşluktan geçerler. Vena cava sistemi ile kalbe kanın geri dönüşünde, inspiyum sırasında diyaframın kasılmasının da etkisi olduğu düşünülmektedir (3).

İnternal torasik arter ve ven, abdominal bölgeye Morgagni ve Larrey boşluklarından geçerler ve sonrasında süperior epigastrik arter ve ven adını alırlar. Bu herniasyon oluşumu için potansiyel alanlardır.

Diyaframın posteriorunda, kostal parça ile lateral arkuat ligamanlar arasında kalan alan iki yanlı olarak yalnızca birkaç adet kas lifi, plevra ve periton ile korunmaktadır. Bu alanlar 'foramen Bochdalek' olarak isimlendirilir ve sıklıkla sol tarafta defekt oluşarak herniasyona neden olabilir.

f.Diyaframın İnnervasyonu

Diyaframın innervasyonu temel olarak frenik sinir tarafından sağlanmakla beraber diyaframın dış kısmının küçük bir bölümü interkostal sinirlerden çıkan küçük dallar tarafından da uyarılabilmektedir.



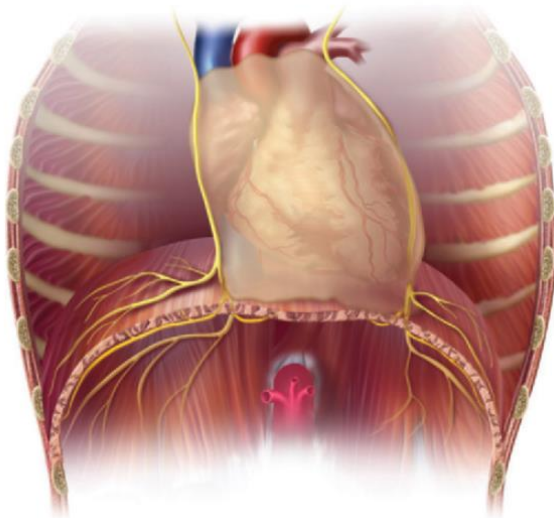
Şekil 6: Frenik sinirin boyundaki seyri (Şekil Netter'den alınmıştır.)

Frenik sinir esas olarak dördüncü servikal sinirin ventral kökünden köken almakla beraber C3-C5 ile de bağlantıları bulunmaktadır ve hem duysal hem de motor liflere sahiptir. Şekil 6 ve 7'de görüldüğü gibi frenik sinir boyunun lateral kompartmanında posterior seyir gösterirken toraksta daha anterior bir seyir göstererek perikardın iki yanlı lateral yüzeyinden aşağı iner ve diyaframa ulaşır. Sol frenik sinir, boyun ve göğüs kafesinin üst kısmında, subklavyen arterin proksimalinde bulunur. Sağ frenik sinir, skalen anterior kasının yüzeyinde sağ subklavyen arterin ikinci kısmına doğru uzanır.

Toraksta, sağ ve sol frenik sinir anterior olarak akciğer köküne doğru iner ve parietal plevranın mediastinal yüzeyi ile fibröz perikardın arasındadır.

Sağ frenik sinir, sağ atriyum ve sağ ventrikülün lateralinden geçer ve T8 seviyesindeki vena kavanın da geçtiği diyafragmatik açıklıktan aşağı inmeye devam eder. Sol frenik sinir ise sol ventrikülün perikardının önünde inmeye

devam ederek diyaframın santral



Şekil 7: Frenik sinirin dağılımı (Şekil Nason LK, Walker CM, McNeeley MF, Burivong W, Fligner CL, Godwin JD. Imaging of the diaphragm: anatomy and function. Radiographics. 2012;32(2):E51-70.'den alınmıştır.)

tendonunda sonlanır. Genellikle C5 sinir kökünden subklavian sinire giden dal olarak ayrılan bir aksesuar frenik sinir az sayıda insanda bulunabilmektedir. Bu aksesuar frenik sinir fizyolojik bir varyant olmakla beraber gerçek frenik siniri diyaframa kadar takip eder fakat genellikle perikardda ana frenik sinire katılır (2, 41, 46-48).

Frenik sinir diyaframın 5-15 mm üzerinde ana olarak 3 dala ayrılır (Şekil 7). Bunlar sternal, anterolateral ve posterior dallardır. Posterior dal da daha sonra posterolateral ve krura bölgesine postro medyal olarak ilerleyen krural dal olmak üzere ikiye ayrılır. Hidayet ve arkadaşlarının 30 insan kadavrası üzerinde yaptığı çalışmada %25 oranında da 3 ana dal yerine 2 ila 5 dala ayrıldığı gösterilmiştir (49).

Diyaframın motor inervasyonunu sağlayan frenik sinir, diyaframın musküler parçasının tamamını innerve eder. Fakat diyaframın solunum dışında vokalizasyon, hıçkırık, konuşma, anti reflü mekanizmasındaki işlevi gibi birçok farklı görevi daha bulunmaktadır. Özellikle özofageal açıklığın diyaframın krural parçası tarafından sağlanması ve bu açıklığın reflü önleyici bir mekanizmaya sahip olması nedeniyle bazı araştırmacılar tarafından diyafram fonksiyonel olarak da kostal ve krural diyafram olmak üzere iki parçada incelenir.

Frenik sinir saf motor bir sinir değildir. Frenik sinirin yaklaşık %30-45 lifleri duysal aferentleri de taşır. Bu lifler kalın miyelinli (grup Ia, Ib, II), küçük çaplı miyelinli (grup III) ve miyelinsiz (grup IV) lifleri içermektedir. Kalın miyelinli frenik aferentler diyafram kasılması sırasında görev alırken daha küçük çaplı lifler solunum siklusunda görevlidir (46). Ayrıca sağ ve sol frenik sinirlerin lif dağılımlarının da simetrik olmadığı Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada fare incelemelerinde sağ frenik sinirde sola göre yaklaşık %20 oranında fazla lif bulunduğu gösterilmiş ve bunun sağ frenik sinirin innerve ettiği daha geniş bir alan olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür (50).

4.Solunum ve Diyafram Fizyolojisi

Diyaframın solunum dışında da birçok işlevi olduğu bilinmektedir. Bunlardan en önemlisi anti-reflü bariyeri oluşturması olmakla beraber bunun yanı sıra konuşma, öksürme, horlama, özofageal boşalma, kusma, ağlama, gülme, idrar veya gaita yapma gibi durumlarda diyaframın işlevi bulunmaktadır. Ayrıca diyafram göğüs boşluğu ve

abdomendeki organların anatomik stabilizasyonu açısından da önemli bir yere sahiptir. Konjenital diyafram hernilerinin neden olduğu sorunlar bunun en güzel örneğidir.

a.Diyaframın Solunumdaki Rolü

Diyafram solunum işindeki ana kastır. Özellikle inspiryum fazında etkilidir ve tüm vital kapasitenin yaklaşık %60-85'inden sorumludur. Diyafram dışında tüm solunum kaslarında paralizi olsa bile muhtemelen solunum işlevi çok etkilenmeyecekken, bilateral diyafram paralizisi olması durumunda karbondioksit retansiyonu ve solunum yetmezliği olacaktır (51).

Diyafram kasının nöral aktivasyonu ile diyafram kasılır ve oluşan transdiyafragmatik basınç farkı sonucunda akciğerler hava ile dolar. Diyafram aktivasyonunun nöral kontrolünde yer alan beş ana bileşen vardır (52):

- 1) Motor ünitenin nöronal bileşeni olan frenik motor nöronlar;
- 2) Motor davranışın zamanlaması ve modelinden sorumlu santral patern jeneratörü;
- 3) Santral patern jeneratörünün çıktısını iletmekle sorumlu pre-motor nöronlar;
- 4) Pre-motor nöronu ve/veya frenik motor nöron uyarılabilirliğini modüle etmekten sorumlu olan ve duysal feedbackleri (kemoreseptörler, akciğerin yüzey gerilimi, propriospinal ve diğer aferentler) ileten internöronlar;
- 5) Kortikospinal yol aracılığıyla motor nöronlara doğrudan kortikal premotor girdi.

Diyafram dahil tüm iskelet kaslarında sinirsel kontrolün son çıktısı bir motor nöron ve onun innerve ettiği kas liflerinden oluşan motor ünedir. Henneman tarafından belirtildiği gibi, iş sırasında ilk aktive olan daha yavaş ileten, daha küçük akson çapı ve motor nöron genişliğine sahip olan motor ünitelerdir (53). Diyaframın nöral aktivasyonu sırasında da bu prensip geçerlidir. Solunum sırasında ilk olarak daha yavaş ve küçük çaplı olan Tip S ve Tip FR frenik motor nöronlar aktive olurken, öksürme, hapşırmak gibi efor gerektiren durumlarda Tip Fint ve Tip FF motor üniteleri katılır. Jodkovski ve ark. tarafından kedilerde yapılan çalışmada istirahat anındaki soluma sırasında frenik sinir motor ünite havuzunun yalnızca %23'ünün kullanıldığı gösterilmiştir (54).

Öksürme, hapşıрма, konuşma, nefes alıp verme gibi işlevlerin hepsinin farklı santral patern jeneratörleri vardır ve bunlar solunumun santral patern jeneratörü ve

birbirleri ile bağlantılı olmalıdır (yutkunmanın diyaframı inhibe etmesi gibi). Solunumun santral patern jeneratörünün ise çeşitli membran kanallarının etkileşimleri aracılığıyla inspiriyumu spontan olarak aktiveeden, medullada bulunan Pre-Bötzinger kompleksi olduğu düşünülmektedir (55). Pre-motor nöronlar ise ventrolateral (ventral respiratuar grup) ve dorsomedyal (dorsal respiratuar grup) medullada bulunur. Solunumun düzenlenmesinde internöronların da işlevi önemlidir. Örneğin interkostal kasların gerilmesi sonucunda kas içiğinden gelen bilgiler genellikle inhibisyona neden olur. Ayrıca spinal düzeyde internöronlar aracılığı ile frenik motor nöronların lokal inhibisyonu bilinmektedir. Konuşma, uyku-uyanıklık gibi durumların da solunuma etkisi kortikospinal yollar üzerinden gerçekleşir.

Yukarıda anlatılan tüm bu düzenlemelere bağlı olarak frenik motor ünitelerin ateşlenmesi ile öncelikle diyafram kas lifleri kısalır ve ortadaki santral tendonu aşağı çekerek piston benzeri etki ile akciğer hacmi genişler. İstirahat solunumu sırasında diyaframın kubbe şekli tamamen bozulmaz, yalnızca üst kubbesi 2-3 cm kadar kaudale doğru yer değiştirir. Bunun sonucunda abdominal visera aşağı itilerek intraabdominal basınç artar ve dolaylı etki ile alt kostalar dışarı çekilerek göğüs kafesi genişler. İstirahatte inspiriyumun ana kası diyaframın kostal parçası ve buradaki Tip I kas lifleridir. Bu sırada göğüs kafesinin çapı yalnızca 0,3-0,5 cm kadar artar. İki etki ile transdiyafragmatik basınç atar ve solunum işi gerçekleşir.

b.Diyaframın Gastroözofageal Fonksiyonlardaki Rolü

Solunum işlevinde kostal parçanın krural parçadan daha fazla öneme sahip olmasının tersi gastroözofageal fonksiyonlar için geçerlidir. Yutma, kusma ve gastroözofageal reflüden korunmak için diyaframın arka duvarındaki krural parçanın önemi büyüktür. Öncelikle yutmanın sorunsuzca gerçekleşmesi için özofagustaki peristaltizmle eş zamanlı olarak diyaframın krural parçasında gevşeme olmalıdır. Aynı zamanda diyaframın bu parçası reflünün engellenmesi açısından da bir eksternal sfinkter görevi görür.

Kusma işinde de krural parça önemli bir rol oynar. İlk olarak karın kasları, diyaframın kostal ve krural parçaları kasılarak intraabdominal basınç artar. Ardından kusmanın projektıl fazında kostal parça basıncı sağlamak için kasılmaya devam ederken krural parça gevşer ve kusma gerçekleşir.

Diyaframın kostal ve krural parçalarının farklı kaslar olduğu, innervasyonlarının dahi farklı olduğuna dair birçok çalışma vardır. Bazı araştırmacılar kostal ve krural parçaların farklı embriyonal katmanlardan oluşması nedeniyle bunların iki farklı kas olduğunu ve krural parçanın solunuma sadece yardımcı olduğunu savunur. Farklı yayınlarda kedi, köpek, kurbağalarda kostal ve krural parçaların farklı köklerden innerve olduğu gösterilmiştir (56-59). Young ve ark. dağ gelincikleri ile yaptığı çalışmada krural parçanın vagal sinir tarafından da duysal ve motor lifler aldığını, vagal sinirin krural parça ile frenoözofageal ligaman ve distal özofagusu inerve ettiğini göstermişlerdir (5).

Diyaframın karın ön duvarı kasları ile bağlantısı bulunmaktadır. Böylece karın kaslarının kasılması ile eş zamanlı olarak diyafram kasılmasıyla intra-abdominal basınç artışı olur ve ağır yük taşıma sırasında trunkal postürün sağlanmasına yardımcı olur (60).

Birçok fonksiyonu bulunan diyaframın disfonksiyonu da bu görevlerinin normal şekilde sürdürülememesi açısından önemlidir ve birçok hastalıkta diyafram tutulumu görülebilmekte ve mortalite ile morbiditede önemli yer tutmaktadır. Bu amaçla solunum tutulumunun elektrofizyolojik olarak incelenmesi önem taşımaktadır.

B-Frenik Sinir Elektrofizyolojisi

Frenik sinir ileti incelemeleri uzun zamandır çeşitli hastalıklarda çalışılmış ve anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. İğne elektromiyografi ile diyafram incelemesinin çok düşük de olsa pnömotoraks riski olması ve hasta için rahatsız edici olması nedeniyle yüzeysel kayıtlama ile frenik sinir iletisi önem kazanmaktadır. Bunun yanı sıra transözofageal kataterle uyarı ve kayıtlama yapılarak, transkranyal manyetik stimülasyonla uyarı yapılarak da diyafram incelemesi yapılmaktadır. Bu yöntemlerin de maliyetinin fazla olması ve katılımcılar için rahatsız edici olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Frenik sinir ileti incelemelerinde öncelikle en uygun uyarı ve kayıtlama yerlerinin belirlenmesi, normal değerlerin elde edilmesi, bu değerlerin yaş, cinsiyet, boy, kilo ve farklı değişkenlerle korelasyonunun yapılmasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır (6, 7, 9, 11-13, 61). Bu çalışmalarda farklı uyarı ve kayıt yerleri kullanılmıştır. Genellikle uyarı yeri olarak sternokleidomastoideus kasının (SKM) sternal ve klavikuler başlarının arası, SKM kasının arka sınırında tiroid kıkırdak hizası, SKM kasının arka sınırında krikoid kıkırdak hizası, supraklavikuler fossa, SKM kasının arka bacağına klavikulanın üzeri seçilmiştir. Kayıt elektrodlarının yeri olarak da sırasıyla aktif ve referans elektrod yerleşimi olarak ksifoid çıkıntı ve kostal marjinin 16 cm distali, ksifoid çıkıntının 5 cm yukarısı ve kostal marjinin 16 cm distali, 6-7 veya 8. interkostal aralığın anterior aksiller hat üzeri ve 4-5 cm distali seçilmiştir. Tüm bu değişkenlere bağlı olarak farklı latans, genlik ve negatif pik süresi normalleri elde edilmiştir. Ayrıca muhtemel eş zamanlı brakial pleksus uyarımının da bu farklılıklara neden olduğu düşünülmektedir.

Birçok hastalık solunum tutulumu yapabilmektedir. Bu nedenle frenik sinir ileti incelemeleri daha önce birçok hastalıkta da çalışılmıştır.

1.ALS'de Frenik Sinir İletisi

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalarında mortalitenin en önemli sebebi solunum yetmezliği ve enfeksiyonlardır. Özellikle bulber başlangıçlı ALS'lerde solunum fonksiyon testlerinin yapılabilirliği fasyal zaaflarından dolayı çok zordur. Bu sebeple solunumun değerlendirilmesi ve takibi açısından frenik sinir iletimi yapılmaktadır. Özellikle Pinto, Carvallo ve ark. tarafından motor nöron hastalıklarında frenik sinir iletimi konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda frenik sinir

iletisinin sağlıklı kontrollerde tekrarlanabilirliğinin çok iyi olduğu, ALS'de solunum tutulumuyla frenik sinir motor yanıt genliği arasında ilişkinin olduğu, ultrasonografi ile gösterilen diyafram kalınlığı ile korelasyon olduğu, solunum fonksiyonlarındaki kötüleşmeyle beraber frenik sinir motor yanıt genliğinde de düşme izlendiği ve ALS hastalarının takibinde bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (62-65).

2. Diğer Hastalıklarda Frenik Sinir İletisi

Yazının önceki kısımlarında belirtilen hastalıklar dışında Pompe ve diğer hereditör miyopatiler, musküler distrofiler, myastenia graves, hereditör polinöropatiler, diyabet, nöraljik amiyotrofi ve kritik hastalık miyopatisi gibi birçok hastalıkta frenik sinir ileti incelemeleri yapılmaktadır.

3.GBS Tanılı Hastalarda Frenik Sinir İletisi

GBS'unda mortalitenin en önemli belirleyicisi diyafram kası tutulumu ve buna bağlı olarak solunum disfonksiyonudur. Hastalarda solunum disfonksiyonunu değerlendirmek, ventilasyon ihtiyacını belirlemek amacıyla solunum fonksiyon testleri ve frenik sinir ileti yapılmaktadır. Daha önceki çalışmalarda frenik sinir başlangıç latansı, genliği, alanı hesaplanarak bu parametrelerin mekanik ventilasyon ihtiyacı ile olan ilişkisi incelenmiştir. Birçok çalışmada bu parametrelerin biri veya birkaçının mekanik ventilasyon ihtiyacı ile korele olduğu gösterilirken (25, 66-68), Durand ve ark.'nın çalışmasında GBS tanılı hastalarda frenik sinir iletilerinde anormallik olmasına rağmen mekanik ventilasyon ihtiyacı ile herhangi bir korelasyon saptamamışlardır (69).

Çalışmamızda diyafram tutulumu bilinen nöromusküler hastalıklardan biri olan GBS'unda frenik sinir ileti incelemeleri yapılarak bunun solunum tutulumu, klinik parametreler ile ilişkisi araştırılacaktır. Ayrıca GBS alt tip gruplaması için frenik sinir ileti incelemelerinin önemi incelenecektir.

C-Guillain – Barré Sendromu

Guillain-Barré Sendromu (GBS), genellikle simetrik kol ve bacak güçsüzlüğü ve refleks kaybı ile seyreden, immün kökenli, akut, inflamatuvar bir poliradikülönöropatidir. Günümüzde nöromusküler paralizinin en sık nedenidir.

1.Tarihçe

İlk olarak 1859 yılında Octave Landry tarafından ‘Paralysie Ascendante Aigue (Akut Asendan Paralizi)’ başlığı ile 5 hastanın anlatıldığı yazı yayınlanmıştır. Bildirilen hastalarda benzer motor ve duysal tutulumlar varken, sfinkter kusuru, santral sinir sistemi tutulumu yoktur (70). Bu vakalar tarihteki ilk yayınlanan GBS vakaları olarak bilinir fakat o zamanlarda derin tendon reflekslerinin muayenesi yapılmıyor ve lomber ponksiyon henüz bilinmiyordu (71). Ardından 19. yy ikinci yarısı boyunca benzer vakalar bildirildi (72).



SUR UN SYNDROME DE RADICULO-NÉVRITE AVEC HYPERALBUMINOSÉ DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN SANS RÉACTION CELLULAIRE. REMARQUES SUR LES CARACTÈRES CLINIQUES ET GRAPHIQUES DES RÉFLEXES TENDINEUX,

par MM. GEORGES GUILLAIN, J.-A. BARRÉ et A. STROHL.

Nous attirons l'attention, dans la présente note, sur un syndrome clinique que nous avons observé chez deux malades, syndrome caractérisé par des troubles moteurs, l'abolition des réflexes tendineux avec conservation des réflexes cutanés, des paresthésies avec troubles légers de la sensibilité objective, des douleurs à la pression des masses musculaires, des modifications peu accentuées des réactions électriques des nerfs et des muscles, de l'hyperalbuminose très notable du liquide céphalo-rachidien avec absence de réaction cytologique (dissociation albumino-cytologique). Ce syndrome nous a paru dépendre d'une atteinte concomitante des racines rachidiennes, des nerfs et des muscles, vraisemblablement de nature infectieuse ou toxique. Il doit être différencié des radiculites simples, des polynévrites pures et des polymyosites. Des recherches expérimentales par la méthode graphique sur la vitesse des réflexes et leur temps perdu, sur les modalités, la contractilité musculaire, montrent la réalité de la participation, dans ce syndrome, de tout l'appareil moteur neuro-musculaire périphérique. Nous insistons particulièrement aussi sur l'hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cytologique, fait qui, à notre connaissance, n'a pas été mentionné dans des cas semblables.

Şekil 8:GBS tanımlanan ilk yazı. Üstte Georges Guillain, ortada Jean Alexandre Barré, altta André Strohl (63)

Birinci Dünya Savaşı sırasında 1916 yılında Ağustos ayının son günlerinde Fransız askerleri Somme Nehri yakınlarında savaşıırken 2 hafta arayla 2 asker ilerleyici güçsüzlük sebebiyle Fransız 6. Ordu hastanesinin nöroloji bölümüne getirildi. Orada askerleri karşılayan üç doktor vardı: Georges Guillain (40 yaşında), Jean Alexandre

Barré (36 yaşında) ve André Strohl (29 yaşında). Guillain ve Barré nöroloji, Strohl'da radyoloji hekimi ve Strohl hastaların lomber ponksiyonunu yapmıştı. İlk askeri gördükten 8 hafta sonra, 13 Ekim 1916 tarihinde gözlemlerini Şekil 8'de gösterilen 'Sur un syndrome de radiculo-nevrité avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux' başlığı ile yayınladılar. İki hastada da benzer klinik özellikler vardı. Önce alttan başlayıp ardından üst ekstremitelere geçen güçsüzlük, tendon reflekslerinin kaybı, kutanöz reflekslerin korunması, yüzeysel duyunun azalması ve paresteziler, beyin-omurilik sıvısında hücre olmamasına rağmen albüminin yükselmesi (albüminositolojik disosiyasyon) tanımlandı ve iyi prognozlu olduğu belirtildi (73, 74). Guillain başlarda kötü prognozlu olan türlerin kendi hastalığı olduğunu kabul etmese de sonrasında bu hastalıkta farklı varyantlar olduğunu kabul etti.

İlk olarak Dragenescu ve arkadaşları 1927 yılında osteomyelit sonrasında radikülonevrit gelişen hastayı tanımlarken 'Guillain Barré Sendromu' adını kullanmıştır. Strohl'un adının neden kullanılmadığı kesin olarak bilinmese de muhtemelen daha genç yaşta olması ve yeni mezun bir doktor olması sebebiyle olabileceği düşünülmektedir (74).

1950'li yıllardan sonra yapılan otopsi ve patoloji çalışmaları bu sendromun demiyelinizan bir hastalık olduğunu ve miyeline karşı gelişen otoantikor sebebiyle geliştiğini göstermekteydi. Amerika'da 1977-1978 yılında gelişen grip salgını sonrasında yapılan agresif aşılama politikası sonrasında GBS vakalarında ciddi bir artış olması nedeniyle artık tanı kriterlerinin genişletilmesi gerekliliği ortaya çıktı ve 1978 yılında klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik tanı kriterleri belirlendi (75). Bu tanı kriterlerinin elektrofizyolojik kısmında yalnızca ileti bloğu, bileşik kas aksiyon potansiyelinin distal latansında uzama, ileti hızında yavaşlama ve F dalgası değişiklikleri yer alıyordu. Fakat 1986 yılında Feasby ve arkadaşları kötü prognozlu, flask paralizi ile seyreden, GBS tanı kriterlerini sağlayan, otopside demiyelinizasyon olmadan aksonal tutulumun gösterildiği vakalar yayımlaması üzerine GBS'nun yalnızca demiyelinizan bir hastalık olmadığı anlaşıldı. Bu yıllarda Çin'de yaşanan, genellikle çocukları etkileyen, akut başlangıçlı flask paralizi epidemisinde yapılan elektrofizyoloji ve otopsi çalışmaları ile de Akut Motor Aksonal Nöropati (AMAN)'ın GBS alt tipi olduğu perçinlenmiş oldu.

İlerleyen zamanlarda GBS ile ilişkili olarak birçok enfeksiyöz ajan, antikorlar bulunarak farklı alt tiplerinin olduğu öğrenildi ve günümüzde hala bu çalışmalar devam etmektedir.

2.Giriş

GBS tipik olarak birbirinden ayrılabilen fazlardan oluşan bir süreci içerir. Bu süreç hastalığın demiyelinizan veya aksonal olmasına ve hastalığın görüldüğü kıtaya göre değişebilmektedir.

İlk olarak genellikle bir enfeksiyon veya immün sistemi uyuracak bir olay sonrasında, vücudun kendi spinal kökleri ve periferik sinirlerine karşı gelişen aşırı bir immün reaksiyon gelişir. Enfeksiyöz ajanlar ve sinir hücresi antijenlerindeki benzerliğin bu süreci başlattığı özellikle *C. jejuni* enfeksiyonu ile gösterilmiştir (76). Fakat bu sürecin nasıl tetiklenerek istenmeyen, aşırı bir immünreaksiyon gösterdiği bilinmemektedir (77, 78).

Genellikle ilk immün aktiviteden 1-2 hafta sonra semptomlar başlar ve 2-4 hafta içinde semptomlar en belirgin hale gelir (79). Özellikle daha hızlı ilerleyen formlarında erken dönemde intravenöz insan immün globülini (İVİG) veya plazmaferez tedavisi önemlidir. Çünkü hastaların yaklaşık %20-30'unda solunum problemleri, otonom yakınmalar gelişerek yoğun bakım ihtiyacı olabilmektedir (78).

İlk dört hafta sonrasında ise hastalık aylar veya yıllar içerisinde yavaşça düzelmeye evresine geçer. Hastaların prognozlarını erken dönemde belirlemek için birçok çalışma yapılmaktadır. Prognostik faktörlere göre tedavi rejimi ve kişiselleştirilmiş tedavinin planlanması ilk 1 yıl içinde yaklaşık %4,4 olan mortalitenin gelecekte daha iyi olmasını sağlayabilecektir (24).

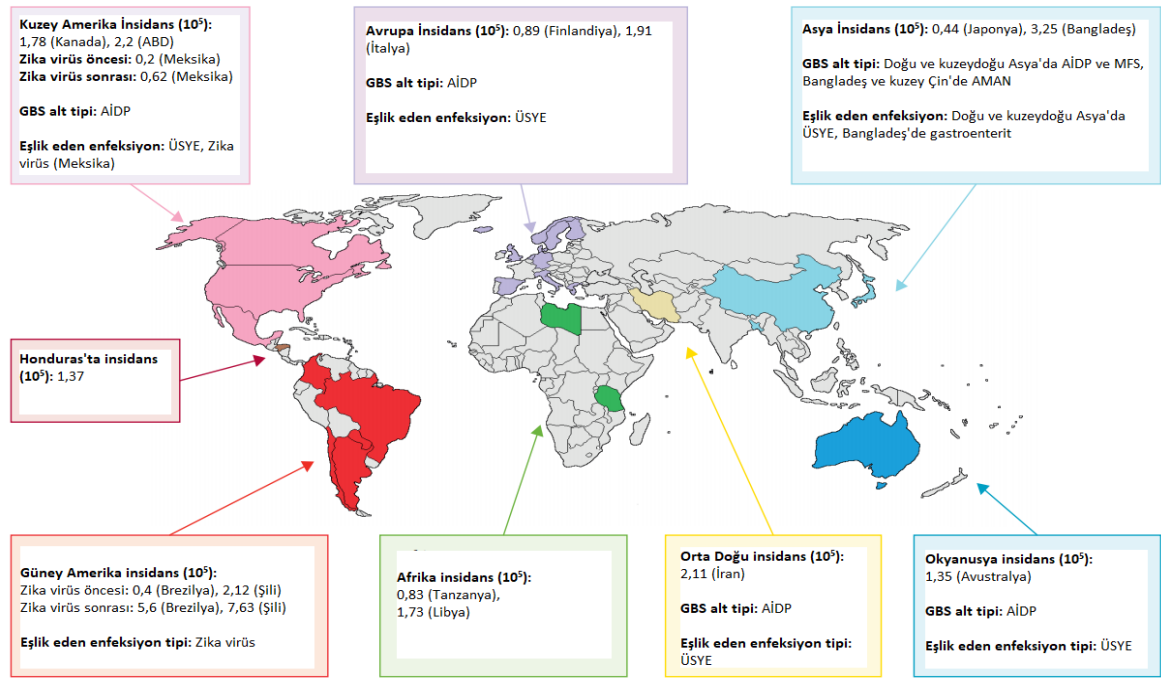
3.Epidemiyoloji ve Eşlik Eden Faktörler

a.Epidemiyolojisi

GBS insidansı farklı bölgelere göre değişkenlik gösterse de genel olarak benzerdir (Şekil 9). Çalışmalara göre Çin'de 1 yılda 100.000 kişide 1,7; Kuzey Amerika ve Avrupa'da 0,8 ila 1,9 (ortalama 1,1) arasında, çocuklarda ise 100.000 kişide yılda 0,6'dır (80-82). Dokuz yüzden fazla hastanın değerlendirildiği Uluslararası GBS Prognoz Çalışması (IGOS)'nda insidanslar benzerdir. Bu çalışmada ortalama yaş 51

olarak bulunmuş ve 50-69 yaş aralığında pik görülmüştür (83). Yıllık insidansın her 10 yaş için %20 kadar arttığı ve erkek cinsin daha riskli olduğu gösterilmiş, bir çalışmada erkek hasta sayısının kadınlara oranla 1,5 kat fazla olduğu belirtilmiştir (82, 83).

GBS sıklığı ülkelerde enfeksiyonların sık olduğu mevsimlerde artmaktadır. Örneğin batı ülkelerinde kış aylarında daha sıkken, Bangladeş, Çin, Hindistan, Latin Amerika'da yaz aylarında daha sıktır (1). Ülkeler içinde yapılan çalışmalarda ülke içindeki yoğunlaştığı bölgelerde enfeksiyon hastalıklarının daha sık olduğu bildirilmiştir (84). GBS birçok enfeksiyöz ajanla tetiklense de en sık olarak *Campylobacter jejuni* enfeksiyonu sonrasında olduğu görülmüştür (85). Hijyen hipotezi nedeniyle enfeksiyon hastalıklarının azaltılması ile GBS insidansının da azalabileceği düşünülmektedir.



Şekil 9:Dünyada GBS sıklığı. AİDP: Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, AMAN: Akut motor aksonal nöropati, MFS: Miller Fisher Sendromu, ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu. Şekil Shahrizaila, N., et al. (2021). "Guillain-Barré syndrome." The Lancet. 'den

b.Eşlik Eden Faktörler

GBS, hızlı progresyon gösteren, monofazik ve genellikle relaps gözlenmeyen, hastalık progresyonunun enfeksiyon sonrasında 1 aydan kısa sürdüğü tipik bir post enfeksiyöz hastalıktır. Hastaların yaklaşık 3'te ikisinde öncesinde bir üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) veya gastroenterit öyküsü bulunmaktadır (86). IGOS çalışmasında hastaların %76'sında hastalık öncesi geçirilmiş ÜSYE veya gastroenterit öyküsü olmakla beraber Avrupa, Kuzey Amerika, Doğu ve Güneydoğu Asya'da en sık ÜSYE (%35), Bangladeş'te en sık gastroenterit (%27) bildirilmiştir (83).

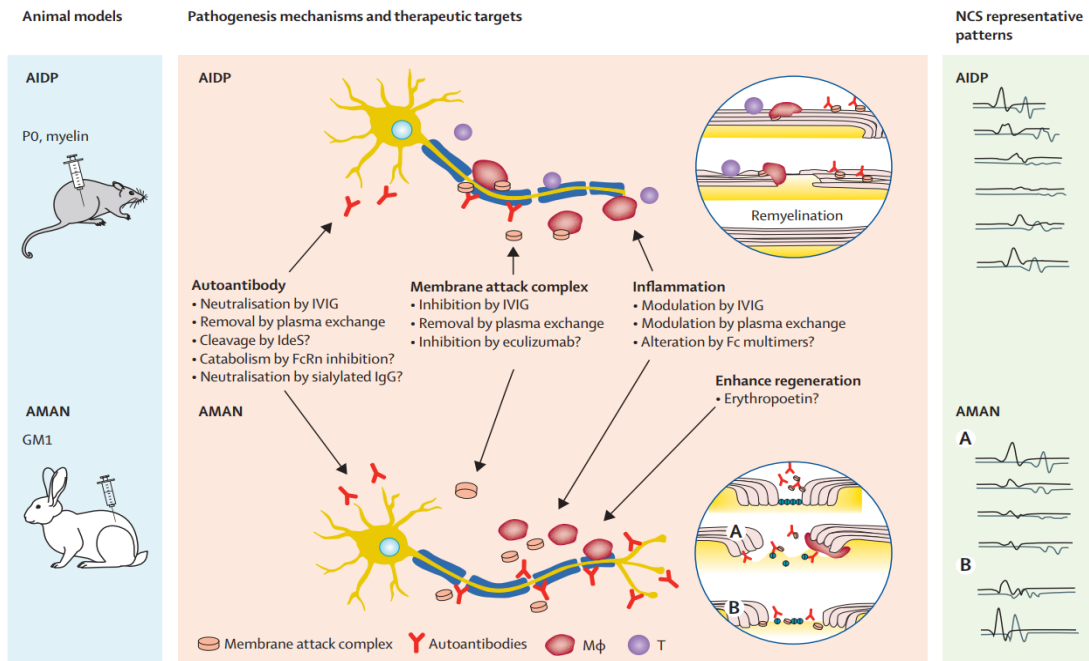
GBS'i tetikleyici birçok enfeksiyöz ajan olmakla beraber en sık olarak erişkinlerde yaklaşık %25-%50'sinde saptanan *C. jejuni*'dir ve Asya ülkelerinde bu sıklık daha da artmaktadır (87). GBS ile ilişkilendirilen diğer enfeksiyonlar *Ebstein-Barr virüsü* (EBV), *Citomegalovirüs* (CMV), *influenza A*, *M. pnömoni*, *H. influenza*, *hepatit E* ve *Zikavirüs*'tür (86-90). GBS'i tetikleyici enfeksiyonların hastalığın süreci ve prognozunda da yeri önemlidir. Örneğin *C. jejuni* enfeksiyonu sonrasındaki GBS hastalarında daha fazla ekstremitte zaafı ile giden, aksonal hasarın daha fazla olduğu, prognozu daha kötü olan, motor semptomların ön planda olduğu bir hastalık seyri gözlenir. Bu hastalarda GM1, GD1a ve diğer gangliositler daha sık bulunur ve bu durum *C. jejuni* lipooligosakkaridleri ile insan gangliositleri arasındaki moleküler benzerlik ile açıklanır (91, 92). Ayrıca *M. pnömoni* sonrasında görülen GBS, çocuklarda daha sık görülmektedir.

Enfeksiyonlar dışında aşılama sonrasında da GBS görülebilir. Bunlardan en iyi bilinenleri İnfluenza A aşısı ve Rabies virüs aşısıdır. İnfluenza aşısı sonrasında 1976 ve 2009 yıllarında çok sayıda GBS görülmüştür (93-95). Fakat bilinmelidir ki aşılama ile doğal yollardan olacak influenza enfeksiyonu sonrasında GBS gelişme riski azalmaktadır. Ayrıca daha önce aşı sonrası GBS öyküsü olan kişiler gözlemlendiğinde 106 hastanın hiçbirinde GBS rekürrensi olmamıştır (96).

Ayrıca son zamanlarda tüm dünyada görülen Covid-19 pandemisi ile de SARS-CoV-2 ilişkili GBS olguları bildirilmektedir (97-100). Bu sebepler dışında GBS'nu tetikleyici diğer faktörler cerrahi, gebelik, sistemik lupus eritematozus ve immün check-point inhibitörü tedavisidir.

4. Patofizyoloji ve İmmünopatoloji

GBS, 1980'lere kadar immünite ilişkili miyelin kılıfa hasar vererek sekonder aksonal hasara neden olan, tek bir hastalık olarak bilinirdi. Hastalığın yaygınlığının da immün yanıtla göre değiştiği söylenirdi. Daha sonra GBS'nun tek bir antiteden ziyade hedef antijenin yerine bağlı olarak akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (AİDP) ve akut motor aksonal nöropati (AMAN) olarak sınıflandırılabilceği anlaşıldı (1, 14, 101). Bunun ardından bulunan çeşitli antikorlarla da hastalığın patofizyolojisi daha net anlaşılabilir hale geldi.



Şekil 10: AİDP ve AMAN patogenezi. AİDP'de segmental demiyelinizasyon ve yetersiz remiyelinizasyon sonucunda uzamış distal latans, yavaş ileti hızı ve temporal dispersiyon izlenir. AMAN'da ise aksonal dejenerasyonun yeri ve ağırlığına bağlı olarak BKAP'lerinde düşme (A) veya geri dönüşümlü ileti bloğu (B) izlenebilir(1).

AİDP'de yapılan postmortem incelemelerde T hücreleri ve makrofajların bulunduğu makrofaj ilişkili bir demiyelinizasyon gösterilmiştir (102-104). Şekil 10'da gösterilen immünize hayvan çalışmalarında da AİDP için ön planda makrofaj ve T lenfosit ilişkili demiyelinizasyon olduğu, membran atak kompleksleri ve antikor aracılı immünitenin de patofizyolojide yer aldığı, AMAN alt tipinde ise nodal ve internodal alanda aktif kompleman proteinleri ve IgG antikor ilişkili bir durum olduğu ve

periaksanal alanda makrofaj ve antikorların aksonal hasara sebep olduğu gösterilmiştir (105, 106).

AMAN'ın ise AİDP'den farklı mekanizmalarla oluştuğu düşünülmektedir. Hastalarda T hücre hakimiyeti ve demiyelinizasyon olmadan doğrudan primer aksonal hasar gelişir ve nodal veya paranodal aksolemmada IgG ve aktif kompleman depositleri görülür (107). Yapılan otopsi çalışmalarında da miyelin kılıfta hasar olmadan periaksanal boşlukta aktif makrofajlar saptanmıştır (108). Ayrıca AMAN için moleküler benzerlik teorisi de ortaya atılmıştır. Özellikle *C. jejuni*'deki lipooligosakkraitler ile sinir hücresinde bulunan gangliozitlerdeki glikanlar arasındaki moleküler benzerliğin buna neden olduğu düşünülmektedir. Anti-gangliozit antikorlar, özellikle IgG1 ve IgG3 alt tipinde ve ana olarak GM1 ve GD1a gangliozitlerine bağlanır (109). Hayvan çalışmalarında GM1 antikorlarının paranodal bölgede muhtemelen potasyum kanallarını ortaya çıkararak potasyumun atılımını artırdığı ve sodyum kanallarını bloke ederek iyon dengesini değiştirdiği düşünülmektedir (110, 111). GD1a sınıfındaki diğer gangliozitler ise motor nöron terminal aksonunda ve aksolemmada bulunarak akson ve glia arasındaki bağlantıların stabilizasyonu ile rejenerasyonunu sağlar (112). GD1a'ya karşı oluşan antikorlar da distal nöromusküler bölgedeki Ranvier nodlarında kompleman ve kalpain aktivasyonu ile stabilizasyonunun bozulmasına neden olur (113). Şekil 10'da da görüldüğü gibi anti-gangliozit antikorları aksolemmal membranda komplemanı aktive ederek membran atak kompleksi oluşumu ve makrofajların katılımı ile aksonal hasara neden olur. Bu hasarın olduğu yerin anatomik lokalizasyonu, hastalığın prognozunda önemlidir (113, 114).

AİDP ve AMAN ayrımı elektrofizyolojik olarak kolay gibi görünse de sınırları net değildir. İneksitabl (uyarılamayan) olan, elektrofizyolojisi normal olan ve ilerleyen zamanlarda AİDP ve AMAN arasında değişen olgular da olabilir. Son zamanlardan Uncini ve ark. tarafından tartışılan nodopati, paranodopati kavramı da günümüzde önem taşımaktadır (115). Nodal bölge zengin şekilde antijenlere sahiptir ve antikor ilişkili hasara duyarlıdır. Nodo-paranodda bulunan proteinlere yönelik immün atak sonrasında nodal ileti bloğu görülebilir ve bu bloklar hızlıca iyileşebilir (geri dönüşümlü ileti aksaması). Ayrıca ileri hasar durumunda Wallerian dejenerasyon da gelişebilmektedir.

AİDP ve AMAN'ın iyileşme süreçleri de farklıdır. AİDP için düzelme hızı sekonder aksonal hasarın varlığı ve remiyelinizasyonun hızına bağlıdır. Buna karşılık

AMAN'da düzelme antikor hasarı sonucunda aksonal dejenerasyonun derecesine bağlıdır (1). Nodo-paranodopatilerde ise geri dönüşümlü ileti aksaması olanlarda düzelme daha hızlı olabilmektedir.

Miller – Fisher Sendromu (MFS), diğer GBS varyantları ile benzer immün özellikler gösterir. GQ1b gangliozidlerine karşı antikorlar MFS ve oftalmoplejiyle giden GBS'nda sıklıkla bulunmaktadır. Ekstra-oküler nöromusküler kavşaklarda, kas içciklerinde, dorsal kök gangliyonlarında ve muhtemelen daha alt beyin sapı yapılarında yüksek GQ1b gangliosid fazlalığı bu sendromların tipik özelliklerini açıklarken, diğer antikorların (GM1, GM1b, GD1a veya GalNAcGD1 antikorları) varlığı da klinik spektrumdaki olası değişkenliği ve diğer GBS varyantları ile örtüşmesini açıklamaktadır (112, 116).

5. Klinik Özellikler, Tanı ve Alt Tipleri

a. Klinik Özellikler

GBS tipik olarak üst ve alt ekstremitelerde distallerde başlayan, yavaşça yükselen bir duyu kusuru ve güçsüzlükle seyreden, hipo/arefleksinin eşlik ettiği, monofazik bir akut poliradikülonöropatidir. Hafif bir erkek cinsiyet baskınlığı görülür. Hastaların yaklaşık %80-96'sı en kötü hallerine 2 hafta içinde ulaşırken, 4-6 haftadan uzun süren bir progresyon olması durumunda ayırıcı tanıya giren başka hastalıkların da araştırılması gerekmektedir (79, 83). Hastaların %76'sında öncesinde enfeksiyöz bir faktör vardır ve bunların %35'i ÜSYE iken %27'si gastroenterittir (83). Güçsüzlük başlamadan önceki iki hafta hastaların %36'sı, ilk 3 hafta içinde %66'sı ve 1 yıl sonrasında da %38'i ağrı tariflemektedir ve ağrı en sık sırt ve uyluk ağrısı olarak tanımlanmaktadır (117). IGOS çalışmasında hastaların %50'sinde kranyal sinir tutulumu saptanmıştır. Kranyal sinir tutulumu en sık olarak fasyal sinir tutulumu şeklinde olmakla beraber bunu bulber güçsüzlük ve oftalmoparezi takip eder. Ayrıca hastaların %25'inde otonom sinir sistemi tutulumu (gastrointestinal bozukluklar, kabızlık, diyare, idrar retansiyonu, hiponatremi, bradikardi, taşikardi, kan basıncı değişiklikleri, postural hipotansiyon gibi) saptanmış ve %19'unda ventilasyon desteği gereksinimi olmuştur. Hastaların %73'ü tetraparezik iken çok küçük bir kısmında asimetrik güçsüzlük görülmüştür (83). İzlenen hastaların derin tendon refleksleri başvuru sırasında %88-93 azalmıştır (79, 83). Bunun yanında normal ve artmış derin

tendon refleksleri de özellikle pür motor veya aksonal varyantlarda görülebilmektedir (118).

b.Beyin – Omurilik Sıvısı (BOS)

Hastalığın tanısı için yukarıda bahsedilen klinik özelliklerin yanında beyin omurilik sıvısı (BOS) özellikleri de önemlidir. İlk olarak 1916 yılında tanımlandığında belirtildiği üzere albumino-sitolojik disosiyasyon bulunur. Fakat bu inceleme son derece zaman bağımlıdır. Bir çalışmada 474 GBS hastasının BOS incelemeleri karşılaştırılmış ve BOS'ta protein yüksekliği ilk gün %49, 2-3. gün %54, ilk hafta %79 ve ilk 2 hafta sonrasında %88 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların %85'inde BOS'ta hücre sayısı <5 µl ve hepsinde <50 µl olarak saptanmıştır (79). GBS'unda BOS proteininin yükselmesinin nedenleri spinal köklerde inflamasyon olması, miyelin kılıfın hasarlanarak demiyelinizasyon olması, intratekal antikor sentezi ve bu seviyede kan beyin bariyerinde bozulmadır. Tüm bu süreçler zaman gerektirdiği için çok erken dönemde BOS proteini yükselmeyebilir.

c.Tanı Kriterleri

GBS erken tanı konulması ve tedaviye başlanması önemli olan, tanısı klinik ile konulan bir hastalıktır. Bu nedenle uzun yıllar önce tanı kriterleri belirlenmiştir. İlk olarak hastalıkta tarif edilirken yükselen flask paralizi, albumino-sitolojik disosiyasyon, derin tendon reflekslerinin kaybı ve yüzeysel duyuda azalma tanımlanmıştır (73).

Bunu izleyen zamanlarda 1976-1977 yıllarında domuz gribi aşısı kampanyası sonrasında çok sayıda GBS hastası görülmesi üzerine daha ayrıntılı tanı kriterleri gereksinimi doğmuş ve 1978 yılında Amerika Ulusal Nörolojik Hastalıklar ve İnme Komisyonunca Asbury ve ark. tarafından tanı kriterleri yayınlanmıştır (75). Bu kriterler yaklaşık 10 yıl sonra aynı ekip tarafından revize edilmiştir (119). Bu kriterlerde hastalığın klinik özellikleri, BOS bulguları, elektrofizyolojik özellikleri ve dışlama tanılarından bahsedilmiştir. Son olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından finanse edilen ve aşı güvenliği üzerine çalışan Brighton İş Birliği, 2009-2010 yıllarındaki H1N1 salgınına karşı aşılama ile GBS arasındaki ilişkiyi değerlendirerek, 2011 yılında GBS ve MFS için yeni tanı kriterleri yayınlanmıştır (120). Brighton kriterleri olarak adlandırılan bu kriterler ile Level 1'den Level 4'e kadar hastalığın kesinlik düzeyi belirlenebilir (Tablo 1).

Tablo 1: GBS için Brighton Kriterleri

Tanı Kriterleri	Tanı Kesinlik Düzeyi			
	1	2	3	4
Ekstremitelerde bilateral flask güçsüzlük	+	+	+	+/-
Güçsüz ekstremitelerde azalmış veya kayıp tendon refleksi	+	+	+	+/-
En kötü hale gelme süresi 12 sa/28gün ve monofazik süreç	+	+	+	+/-
BOS hücre sayısı <50 µl	+	+*	-	+/-
BOS proteininde artış	+	+/-*	-	+/-
Sinir ileti çalışmalarında GBS ile uyumluluk	+	+/-	-	+/-
Olası diğer tanıların dışlanması	+	+	+	+

+: var, - :yok, *:Eğer BOS incelemesi yapılamadıysa elektrofizyolojik bulguların uyumlu olması gerekir.

GBS kliniği çok çeşitli olabilir. Tanı kriterleri ile tipik GBS için tanı koymak kolay olsa da günlük pratikte hep bu şekilde olmaz. Hastaların bulguları ekstremitelere sınırlı kalmayıp çoğunda kranyal sinir tutulumu, bulber tutulum, solunum kasları tutulumu veya otonom tutulum da görülebilir ve hastalığın ilk başlangıcı nadir de olsa bu şekilde olabilir.

d.Alt Tipleri

GBS, klinik ve elektrofizyolojik özellikleri, altta yatan patofizyolojiye göre birkaç alt tip olarak sınıflandırılabilir. Öncelikle hastalık demiyelinizan ve aksonal olarak sınıflanmaktadır. Demiyelinizan olan formu akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (AİDP) sıklıkla GBS ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Hastalığın en sık ve ilk tanımlanan tipi bu şekildedir. Avrupa'daki sıklığı Asya ülkelerine göre çok daha fazladır.

Hastalığın aksonal formu olan akut motor aksonal poliradikülönöropati (AMAN) ve akut motor ve duysal aksonal poliradikülönöropati (AMSAN)'da tanımlanmıştır. İlk

olarak GBS demiyelinizan bir hastalık olarak bilinse de 1986 yılında Feasby ve ark. tarafından GBS tanı kriterlerini dolduran fakat elektrofizyolojik olarak aksonal dejenerasyonun görüldüğü, kötü prognozlu giden 5 hasta ile GBS'nun aksonal formu da olduğu bildirilmiştir (74, 121). Ardından Amerika ve Japonya'dan çeşitli aksonal GBS vakaları bildirilmiş ve 1990'ların başında Çin'de görülen ve o dönemde Çin paralitik sendromu olarak da adlandırılan çoğunlukla aksonal tipte olan GBS vakaları sonrasında hastalığın bu varyantı daha iyi tanınmaya başlamıştır. AMAN yaz aylarında çocuklarda ve Kuzey Çin'de diğer Asya ülkeleri ve Avrupa'ya göre daha sıktır (122). Avrupa'da %5-17 sıklığında görülürken Asya ülkelerinde %22-78 oranında AMAN bildirilmiştir (79, 87, 123, 124). Hastalığın klinik seyri AİDP'ye göre genellikle daha hızlı olmakta ve hastalar en kötü hallerine daha kısa sürede ulaşmaktadırlar. İyileşme süreci ise aksonal hasarın derecesine ve yerine göre değişmektedir. Hastalık bazen Wallerian dejenerasyon ile kötü prognozlu olabilirken, nodopati-paranodopati olarak sınıflanan ve geri dönüşümlü ileti aksamaları olan olgularda iyileşme daha hızlıdır. AMSAN ise çok daha nadir olmakla beraber AMAN'a benzerlik gösterir ve adından da anlaşılacağı gibi ek olarak duysal ileti incelemelerinde de duysal sinir aksiyon potansiyeli genliğinde düşüklük görülür.

Bir diğer GBS varyantı olan Miller Fisher Sendromu (MFS) ilk olarak 1956 yılında tanımlanmış ve klinik sendromun oftalmopleji, arefleksi ve ataksi triadı ile karakterize olduğu belirtilmiştir (120). Klasik MFS'nda ekstremitte tutulumu olmamakla beraber bazı olgularda ekstremitte zaafı da gelişerek GBS benzeri bir tablo da görülebilir. MFS Doğu Asya ülkelerinde diğer ülkelere göre daha sık görülmekle beraber Japonya ve Tayvan'da tüm GBS vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturduğu düşünülmektedir (125). Elektrofizyolojik incelemeleri genellikle normal saptanmakla beraber bazen duysal ileti incelemelerinde anormal bulgular görülebilir. Hastalık genellikle iyi seyirlidir ve semptomlar yaklaşık 6 ay içinde tamamen düzelir. GBS'na benzer şekilde hastalar öncü bir enfeksiyon tarifler ve en sık olarak *C. jejuni* saptanmaktadır (120). MFS özellikle anti GQ1b ve anti GT1a olmak üzere sıklıkla spesifik bir anti-gangliozid antikoru ile ilişkilidir (116, 120). Tedavisi de klasik GBS ile benzerdir.

GBS'nun yukarıda anlatılan, daha iyi bilinen alt tipleri dışında daha nadir olan varyantları da tanımlanmıştır. Bunlar akut pür duysal nöropati, brakiyal-faringeal varyant, paraparetik varyant, saf okülomotor varyant ve hiperrefleksi ile giden GBS'dur.

Tablo 2: GBS alt tipleri ve ilişkili anti ganglioizid antikorları (tablo Hughes, Richard AC, David R. Cornblath, and Hugh J. Willison. Brain (2016)'dan alınmıştır.

Sendrom	İlişkili Anti-ganglioizit antikoru
AİDP	Yok
AMAN	GM1, GM1b, GD1a, GalNac-GD1a
AMSAN	GM1, GM1b, GD1a
Akut Duysal Nöropati	GD1b
MFS	GQ1b, GT1a
Fisher/GBS overlap sendromu	GQ1b, GM1, GM1b, GD1a, GalNac-GD1a
Serviko-brakiyal-orofarengeal varyant	GT1a

6.Elektrofizyolojik İncelemeler

GBS tanısı klinik özelliklerine göre konulmaktadır fakat elektrofizyolojik incelemeler hastalığın ayırıcı tanısı, prognozu ve aksonal-demyelinizan alt tipinin belirlenmesi için önemlidir. Çok erken dönemde elektrofizyoloji normal olabilmekle beraber sıklıkla bir nöropati bulgusu bulunmaktadır. Erken dönemde yapılan bazı incelemelerde F yanıtı ve H refleksinde kayıp veya latanslarında uzama ve tekrarlayan A dalgaları dikkati çekmektedir (126, 127).

GBS tanısı için elektrofizyolojik özellikler ilk olarak Asbury ve ark. tarafından 1978 yılında tanımlanmış, ardından birçok farklı elektrofizyolojik tanı kriterleri yayınlanmıştır. Bunlardan en bilinenleri olan Ho, Hadden, Rajabally ve Uncini tarafından yayınlanan tanı kriterleridir ve bazılarında demiyelinizan kriterler ön plana çıkarken bazısında ise aksonal kriterler daha ön plandadır (14-17). Sinir ileti çalışmalarındaki demiyelinizan özellikler anormal temporal dispersiyon, ileti bloğu, distal latanslarda ve F yanıt latanslarında uzama, F persistansında azalma, ileti hızında yavaşlamadır. Aksonal GBS tanısı için ise özetle demiyelinizan özellik olmaması ve BKAP genliklerinde düşme beklenmektedir. Yukarıda bahsedilen tanı kriterlerinden

Uncini ve ark. GBS'nun dinamik bir süreç olması nedeniyle doğru sınıflama için iki inceleme önermektedir (17). Ayrıca daha önce anlatılan geri dönüşümlü ileti aksamaması olan hastalar tek incelemeye göre değerlendirildiğinde yanlışlıkla AİDP tanısı alabilmektedir. Bu hastalara seri incelemeler sonucunda demiyelinizan özellik olmadan bloğun çözülmesi ile AMAN tanısı konulabilmektedir. Bu nedenle Uncini ve ark. hastalığın başlangıcından 6-8 hafta sonrasında ikinci incelemenin yapılmasını önermektedir (17).

GBS'nin nadir görülen aksonal alt tiplerinden biri olan AMSAN'ın elektrofizyolojik tanı kriterleri demiyelinizan özelliklerin olmaması, distal motor genliklerinin düşük olması ve duysal genliklerinin düşük olmasıdır (normalin alt sınırının <%50'si) (16, 17).

Elektrofizyolojik özellikler ayrıca hastalığın prognozu hakkındada fikir vermektedir. İncelemelerde çok düşük genlikli veya ineksitabl motor yanıtlar prognozun daha kötü olacağını göstermekle beraber geri dönüşümlü ileti aksamasının görülmesi de daha iyi bir prognoza işaret eder. Ayrıca frenik sinir latansında uzama veya genliğinde düşme de GBS hastaları için solunum tutulumuna işaret etmektedir (25).

7.Görüntüleme İncelemeleri

Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ile GBS tanısında manyetik rezonans (MR) incelemesi de kullanılmaktadır. Kranyal ve spinal kontrastlı MR incelemesi ile sinir köklerinde kontrast tutulumu görülmekte ve transvers miyelit, subakut basınca bağlı miyelopati, sinir köklerini infiltre eden yer kaplayıcı lezyonlar gibi kuadriparezi yapan diğer nedenler dışlanabilmektedir (128). GBS olan çocuklarda ise lomber sinir köklerinde inflamasyona sekonder kontrast tutulumu %95 oranında bulunmuştur (129).

MR görüntülemelerinin yanında daha ucuz ve kolay erişilebilir olan ultrason incelemelerinde de hastalığın erken döneminde sinir köklerinde genişleme gösterilmiştir (130).

8.Tedavi ve Yönetimi

GBS hayati öneme sahip olan bir hastalıktır. Bu nedenle hastaların tedavisinde genel medikal ve destekleyici tedavilerle beraber immünolojik tedaviler de yapılmalıdır. Mortalitenin en önemli sebebi solunum kaslarının tutulumudur. Hastaların yaklaşık

%25-30'unda mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilmektedir (131). Bu nedenle hastalar özellikle akut dönemde solunum ve otonom tutulum açısından yakın monitörize takip edilmeli, bu tutulumlar olması halinde solunum desteği ve aritmi, tansiyon düzensizlikleri, kalpte ileti bloğu riski gibi hemodinamisini bozabilecek nedenler için yoğun bakım birimlerinde takip edilmelidir. Hastalara mümkün olan en kısa sürede immünoterapi başlanmalıdır.

Günümüzde GBS tedavisi için kullanılan İVİG ve plazma değişimi tedavilerinin eşit düzeyde etkili oldukları bilinmektedir (132, 133). Her iki tedavi modalitesinin de farklı yan etkileri bilinmektedir. İVİG tedavisi ile tromboembolik olay, karaciğer yetmezliği gelişebilir. Plazma değişimi ile de sıvı hacimlerinde değişiklik ile hipotansiyon riski olması nedeniyle, otonom tutulumu olanlarda kaçınılması önerilir. İVİG tedavisi 5 gün boyunca toplamda 2 gr/kg dozunda önerilmektedir. Çocuklarda daha kısa sürede 2 günlük tedavi de önerilmekte fakat tedavi ilişkili dalgalanmayı tetiklediği düşünülmektedir (134). Plazma değişimi için de 4 seans (seans başına 50 ml/kg plazma) tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir fakat bir çok merkezde 5 seans şeklinde yapılmaktadır (135). Yapılan geniş katılımlı bir çalışmada plazma değişimi öncesinde İVİG tedavisinin bir yararı olmadığı gösterilmiştir (132). Ayrıca steroid tedavisinin yararı olmadığı ve bazı durumlarda zararlı olabildiği gösterilmiştir (136).

Hastalığın progresif fazında derin ven trombozu, aspirasyon, pnömoni gibi komplikasyonlara karşı hastaların korunması gerekir. Bunun için erken dönemde fizyoterapi, gereklilik halinde nasogastrik tüple beslenme, solunum fizyoterapisi, derin ven trombozu profilaksisi yapılmalıdır (1).

Hastalarda mortalite en sık olarak iyileşme fazında görülmektedir. Bunun sebepleri de solunum sıkıntısı, otonom belirtiler ve kardiyovasküler komplikasyonlardır (137). Ölüm için risk faktörleri ise ileri yaş, başlangıçta yaygın kas tutulumu, hızlı progresyon, mekanik ventilasyon, hastalığın başlangıcından sonra hastaneye başvuru süresinin uzun olmasıdır (137).

a.Potansiyel Terapötik Ajanlar:

Guillain-Barré sendromu olan sıçan modelinde, yüksek afinite ile FcRn'ye bağlanan rekombinant antikorların, dolaşımdaki anti-gangliosid antikorlarının yıkılmasını sağlayarak antikor aracılı oluşan nöronal hasarı önlediği gösterildi (138).

Başka bir çalışmada ise siyalize İVİG tedavisinin, standarttan daha düşük dozla antikor aracılı nöronal hasarı önlediği gösterildi (139). Ayrıca faz II çalışması devam eden bir ajan olan streptococcus pyogenes'den derive edilen proteaz ile AMAN'lı fare modelinde aksonal hasarın azaldığı ve iyileşmenin hızlandığı gözlenmiştir (140). Bunların yanı sıra antiC1q ve AntiC5 monoklonal antikorları ile fare modellerinde solunumun düzeldiği ve aksonal hasar oluşumunun azaldığı saptanmıştır (141, 142). Kompleman C5 proteinine karşı oluşturulan humanize monoklonal antikor olan Eculizumab'ın desteksiz yürüyemeyen 24 hasta üzerinde yapılan Faz II çalışmasında İVİG ile beraber Eculizumab alan hastalarda desteksiz yürümenin daha fazla olduğu görülmüş fakat kısıtlı hasta sayısı nedeniyle istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (143).



III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

A-Hasta Seçimi

Çalışmamıza, bilinen bir akciğer hastalığı, polinöropati ve polinöropati nedeni olabilecek hastalık, solunum problemi, geçirilmiş toraks cerrahisi öyküsü olmayan en az 50 sağlıklı ve gönüllü katılımcı ile nöroloji polikliniklerine ve acil servise başvuran ve klinik olarak akut-subakut başlangıçlı ilerleyici gevşek kas güçsüzlüğü ve/veya duysal semptomları olan 18 yaş ve üzeri GBS tanılı hastalar dahil edilmiştir.

GBS tanılı hastaların ilk elektrofizyolojik değerlendirme sırasında ve ikinci inceleme sırasında klinik bulguları ve nörolojik muayeneleri değerlendirildi. Medical Research Council (MRC) sum skoru, Hughes fonksiyonel skalası, Erasmus fonksiyonel skalası ve Erasmus GBS Solunum Tutulumu skalası (EGRİS) hesaplandı (EK-1). Klinik kötüleşme süresi, motor iyileşmenin başladığı zaman ve başlangıçta desteksiz yürüyemeyen hastalarda desteksiz yürümeye başlama süresi değerlendirildi. Hastaların GBS alt tipi Uncini ve ark. tarafından tariflenen kriterlere göre belirlendi (144).

Gönüllü ve hasta grubuna yaş, cinsiyet, kilo, boy, sternum uzunluğu, boyun çevresi, göğüs çevresi, spor geçmişi, sigara kullanımı ve ek hastalıkları sorgulandı (EK-2). Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyup onaylayarak imzalamaları istendi (EK-3).

B-Elektrofizyolojik İnceleme Yöntemi

1.Sağlıklı gönüllü grubu için

İncelemeler, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Elektromiyografi laboratuvarında Synergy elektromiyografi (version 20.1.0.100; Natus Medical Inc.) cihazında yapıldı. Diyafram üzerinden kayıtlama için 4 farklı kayıt pozisyonu belirlendi. Kayıt elektrodları da aktif ve referans olmak üzere alttaki tablodaki gibi yerleştirildi. Frenik sinir uyarımı için nötral solunum sırasında genel olarak sağda sternokleidomastoid (SKM) kasının posteriorundan medyale doğru krikoid hizası belirlendi, solda ise SKM kasının arka

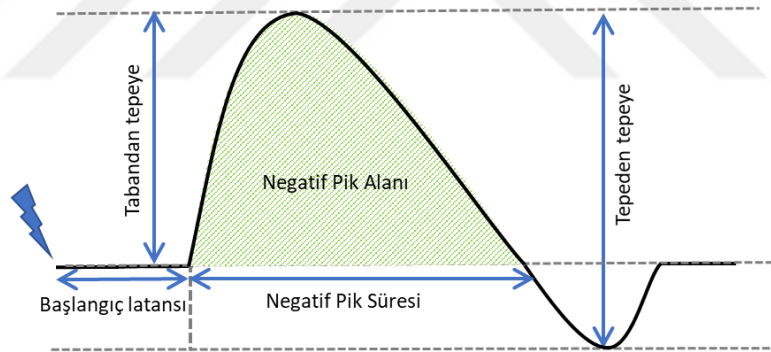
parçasından laterale doğru uyarım yapıldı. Uyarımın yayılımını önlemek, izole frenik sinir uyarısı yapılabilmesi için 0,1 milisaniye (ms) uyarı süresi kullanıldı.

	Aktif	Referans
1*	Ksifoidin 5 cm yukarısı	16 cm uzaklık- kostal marjin hizası
2**	6. interkostal aralık orta aksiller çizgi	Aktifin 3-5 cm medial ve inferioru
3	10. vertebra hizası spinos process	Aktifin 5 cm laterali
4	10. vertebra spinöz 5 cm laterali	6.-8. interkostal aralık arka aksiller hat
5	Biceps kas göbeği	tendon

*: Chen ve ark. tariflediği şekilde (9)

** : Lou ve ark. ve Davis ve ark. tariflediği şekilde (7, 145)

Kaydedilen motor yanıtların başlangıç latansı, tabandan tepeye ve tepeden tepeye genlik, alan ve negatif pik süreleri hesaplandı.



Ayrıca frenik sinirin selektif uyarımı ve eş zamanlı brakial pleksus uyarımının diyafram motor yanıtı üzerindeki etkileri gözlemlendi. Katılımcılarda biceps kas göbeği ve tendon üzerine kayıt elektrodları yerleştirilerek diyafram ile eş zamanlı kayıt yapıldı. Bu şekilde brakiyal pleksus uyarımından kaçınılarak, izole frenik sinir uyarımı yapıldığı teyit edildi. Biceps kası üzerinde BKAP oluşmadan elde edilen yanıtların parametreleri değerlendirildi.

Sağlıklı gönüllülerin boy, kilo, beden kitle indeksleri (BMI), sternum uzunluğu, boyun ve göğüs çevresi ölçüldü. Sigara kullanım durumları ve spor geçmişleri not edildi. Sağlıklı gönüllüler haftada en az 3 gün, günde yarım saatten fazla spor yapan kişiler spor yapan gönüllü grubu olarak değerlendirildi.

2-GBS tanılı hasta grubu için

Her hastaya ilk incelemesi 21 gün içinde ve kontrol incelemesi de 4-6 hafta içinde olmak üzere iki kez bir üst ve bir alt ekstremitede motor ve duysal ileti incelemeleri yapıldı.

Üst ekstremitede; ikinci parmağın yüzük elektrot ile supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verilerek el bileği volar yüzde, medyan sinir trasesi üzerinde yüzeyel bipolar eyer elektrot ile medyan; beşinci parmağın yüzük elektrot ile supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verilerek el bileği volar yüzde, ulnar sinir trasesi üzerinde yüzeyel bipolar eyer elektrot ile ulnar duysal yanıtlar ortodromik olarak kaydedildi. Duysal yanıtlarda tepe latansı, genlik ve ileti hızları değerlendirildi.

El bileği, dirsek altı, dirsek üstü ve aksiller bölgede ulnar sinir trasesi üzerinden supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verilerek m. abduktor digiti minimi üzerinden yüzeyel bipolareyer elektrot ile ulnar; el bileği ve dirsekte medyan sinir trasesi üzerinden supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verilerek m. abduktor pollicis brevis üzerinden yüzeyel bipolareğerelektrot ile medyan motor yanıtlar kaydedildi. Motor yanıt genlik, latans ve ileti hızları değerlendirildi.

Alt ekstremitede; bacak dış yüzünden sural sinir trasesi üzerinden supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verilerek lateral malleol arkasından bipolar yüzeyel eyer elektrod ile sural; bacak ön yüz lateralinde peroneal süperfisyal sinir trasesi üzerinden elektriksel uyarı verilerek ayak bileği dorsalinden yüzeyel elektrod ile kayıtlanarak süperfisyal peroneal duysal yanıtlar antidromik olarak kaydedildi. Duysal yanıtlarda tepe latansı, genlik ve ileti hızları değerlendirildi.

Tibial sinir trasesi üzerinde medyal malleol arkasından ve diz ardından supramaksimal şiddette elektrik uyarısı verilerek m. abduktor hallucis üzerinden bipolar yüzeyel eyer elektroiletibial; peroneal sinir trasesi üzerinden ayak bileği dorsal yüzden 3 cm kadar proksimalden, diz eklemidış yan yüzdeki fibula başının distalinden ve proksimalinden supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verilerek ayak bileği dorsal yüzdeki ekstansör digitorum brevis kası üzerinden kayıtlanarak peroneal motor yanıtlar kaydedildi.

Motor yanıt genlikleri, distal latansları, negatif pik süreleri ve ileti hızları hesaplandı. İleti bloğu ve artmış temporal dispersiyon değerlendirildi.

Medyan, ulnar ve tibial sinirlerde yukarıda anlatılan motor yanıt kayıt yerlerinden distal uyarımla her kas için 20 adet F yanıtı kaydedildi. F yanıtlarının persistansı, en kısa latansı ve tekrarlayan F yanıtlarının varlığı kaydedildi.

Frenik sinir iletisi; rutin elektrofizyolojik inceleme sırasında veya iki inceleme arasında yapıldı. Nötral solunum sırasında sağda sternokleidomastoid (SKM) kasının posteriorundan medyale doğru krikoid kıkırdak hizasından, solda ise SKM kasının arka parçasından laterale doğru aynı hizadan frenik sinir trasesinde eğik uçlu stimülatörle, çevresel yayılımının olmaması için 0,1 milisaniye (ms) süreli elektriksel uyarı verildi. Yapışkan yüzeyel elektrodlar ile daha önce tarif edilen yöntemlerle aktif ksifoid çıkıntının 5 cm üzerinde ve referans elektrod kostokondral açığı üzerinde 16 santimetre distalde; ayrıca bazı hastalarda aktif 6. interkostal aralık orta aksiller çizgi ve referans 3-5 cm inferior ve medyalde olmak üzere 2 kanalda kaydedildi (9, 145). Kaydedilen motor yanıt başlangıç latansı, tabandan tepeye ve tepeden tepeye genlikleri, alanı ve negatif pik süresi hesaplandı. GBS hastalarında latans değerleri normal değerlerin üst sınırının %130'undan uzun olanlar, %110'undan uzun olanlar ve normal değerlerin üst sınırı ile %110'una kadar olanlar ayrı olarak işaretlendi. Ayrıca hastaların BKAP genlikleri tepeden tepeye ölçülerek, elde ettiğimiz normal değerlerin alt sınırının %80'inden daha düşük olanlar ile BKAP süresi normal değerlerin üst sınırının %130'undan uzun olanlar anormal olarak gruplandı. Latans ve BKAP süresinin uzunluğu demiyelinizan olarak kabul edildi, bu iki parametrenin olmadığı durumda BKAP genliğinin düşüklüğü aksonal olarak sınıflandı.

C-İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz 'The Statistical Package for the Social Sciences versiyon 20.0' (IBM SPSS Statistics, New York, USA) kullanılarak yapıldı. Sağlıklı gönüllü grubu içerisinde normal dağılım Shapiro Wilk testi kullanılarak yapıldı. Ayrıca skewness ve kurtosis değerleri de dağılımın normallik durumunun değerlendirilmesinde kullanıldı. Sağlıklı gönüllüler için normal değerler, iki yöntem kullanılarak hesaplandı. İlkinde; normal dağılılan parametreler için ortalama ± 2 standart sapma kullanılarak üst ve alt limitler değerlendirildi. Normal dağılmayan parametreler ise logaritmik transformasyon ile dönüştürüldü ve ortalama ± 2 standart sapma değerleri hesaplanarak ters logaritmik transformasyon uygulandı. İkinci yöntemde ise, her bir parametre için 5.ve 95. normal persentiller belirlendi. Bağımsız grup analizler (kadın ve erkek, sigara kullanan ve

kullanamayan, spor yapan ve yapmayan, GBS hastaları ve sağlıklı gönüllüler, anormal frenik incelemesi olan ve olmayanlar), Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Tekrarlayan ölçüm analizleri (sağ ve sol taraf incelemeleri) Wilcoxon Signed Rank test kullanılarak belirlendi. Bağımsız gruplar içerisinde oranlar ki-kare testi kullanılarak kıyaslandı. Elektrofizyolojik ve klinik parametreler arasında korelasyon analizi sağlıklı gönüllüler ve GBS hastaların Spearman korelasyon testi kullanılarak yapıldı. Sağlıklı gönüllü grubunda frenik sinir elektrofizyolojik parametreleri üzerine yaşı, boy, cinsiyet ve BMI'nin etkileri multipl regresyon analizi ile incelendi. P değeri 0,05'in altı istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.



IV. BULGULAR

A-Sağlıklı Gönüllü Verileri

Çalışmamıza toplamda 63 sağlıklı gönüllü ve 23 GBS tanılı hasta dahil edildi. Sağlıklı gönüllü katılımcıların 31'i (%49,2) kadındı. Ortalama yaşları $39,4 \pm 12,6$ yıl, ortalama boyları $1,68 \pm 0,10$ santimetre (cm), ortalama kiloları $71,3 \pm 14,53$ kilogram (kg), beden kitle indeksleri (BMI) $25,01 \pm 4,26$ kg/m² idi. Kadın erkek grupları arasında yaş ortalaması istatistiksel olarak farklı değildi. Sağlıklı gönüllülerin ortalama boyun çevreleri $35,01 \pm 3,99$ cm, sternum uzunlukları $19,80 \pm 2,13$ cm ve göğüs çevreleri $89,43 \pm 10,94$ cm idi. Gönüllülerin 17'si (%26,9) halen sigara kullanmaktaydı ve 10 (%15,9) gönüllünün de geçmişinde sigara kullanma öyküsü vardı. Gönüllülerin 39'u (%61,9) düzenli egzersiz yapmıyordu. Kadın erkek grupları arasında spor geçmişi ve sigara kullanım durumu açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Gönüllülerin frenik sinir uyarısı için ortalama uyarı şiddeti sağ taraf için $26,2 \pm 9,6$ mA ve sol taraf için ise $28,7 \pm 10,3$ mA idi. Tüm gönüllüler değerlendirildiğinde sağ taraf uyarı şiddeti sola göre anlamlı derecede düşüktü ($p \leq 0,01$). Erkek grubunda sağ ve sol taraf uyarı şiddetleri arasında fark izlenmedi. Sağlıklı gönüllülerin genel özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3:Sağlıklı gönüllülerin genel özellikleri

	Sağlıklı gönüllü (n=63)	Kadın (n=31)	Erkek (n=32)
Yaş	39,4±12,6	39,3±12,6	39,5±12,8
Boy, m	1,7±0,1	1,6±0,1^{a§}	1,8±0,1^{a§}
Kilo, kg	71,3±14,5	62,4±13,7^{a§}	79,9±9,2^{a§}
BMI, kg/m ²	25,0±4,3	24,2±5,5^{a†}	25,8±2,5^{a†}
Boyun Çevresi, cm	35,0±4,0	31,9±2,6^{a§}	38,2±2,3^{a§}
Sternum Uzunluğu, cm	19,8±2,1	19,5±2,4	20,1±1,8
Göğüs Çevresi, cm	89,4±11,0	83,2±11,1^{a§}	95,7±6,4^{a§}
Sigara kullanımı, n (%) [*]	36 (57,1)/17 (27,0)/10 (15,9)	18 (58,1)/9 (29,0)/4 (12,9)	18 (56,3)/8 (25,0)/6 (18,8)
Spor geçmişi varlığı, n (%)	24 (38,1)	10 (32,1)	14 (43,1)
Sağ taraf uyarı şiddeti, mA	26,2±9,6^{b‡}	21,9±7,5^{b§}	31,2±9,5
Sol taraf uyarı şiddeti, mA	28,7±10,3^{b‡}	26,6±9,3^{b§}	31,2±11,2

^{*}Kullanan/Kullanmayan/Bırakan

^aKadın erkek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı değerler, (Mann-Whitney U)

^bSağ ve sol taraf uyarım şiddetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değerler, (Wilcoxon signed rank)

[†] p< 0.05

[‡] p≤ 0.01

[§] p≤ 0.001

Sağlıklı gönüllülerde metotta bahsedildiği şekilde diyafram kasını değerlendirmek için anteriordan 2, posteriordan 2 olmak üzere toplam 4 farklı bölgeden kayıt alındı. Ayrıca eş zamanlı brakiyal plexus uyarımından kaçınıldığını gösterebilmek amacıyla biceps kasına da yüzeysel yapışkan elektrodlar yerleştirilerek, bu kastan BKAP oluşmadığı gösterildi. Katılımcıların 4 farklı elektrod pozisyonundaki kayıtlarında başlangıç latansı, tabandan tepeye genlik, tepeden tepeye genlik, negatif pik süresi ve alan değerleri kaydedildi. Bu değerlerin her elektrod pozisyonu için yaş ve cinsiyete göre farklılıkları değerlendirildi. Diyaframın elektrofizyolojik parametre değerleri Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4:Diyafram elektrofizyolojik parametre değerleri

	Sağlıklı gönüllü		Kadın		Erkek	
	R	L	R	L	R	L
1. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	6,5±0,7	6,5±0,6	6,1±0,7 ^{a§}	6,3±0,7 ^{b‡}	6,8±0,5 ^{a§}	6,8±0,5 ^{b‡}
BKAP amp-BP, mV	0,6±0,2	0,6±0,2	0,5±0,1 ^{a†}	0,5±0,2 ^{b§}	0,6±0,2 ^{a†}	0,7±0,2 ^{b§}
BKAP amp-PP, mV	0,9±0,3	0,9±0,3	0,8±0,2 ^{a†}	0,8±0,3 ^{b§}	1,0±0,3 ^{a†}	1,0±0,2 ^{b§}
BKAP süre, ms	20,0±2,8	19,7±3,0	19,4±1,8	19,9±3,1	20,6±3,5	19,4±2,8
BKAP alan, mV*ms	6,3±2,2	6,3±2,0	5,5±1,5 ^{a‡}	5,3±1,6 ^{b§}	7,1±2,4 ^{a‡}	7,3±2,0 ^{b§}
2. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	7,2±0,7 ^{*†}	6,8±0,7 ^{*†}	6,8±0,7 ^{a§}	6,6±0,6 ^{b‡}	7,5±0,5 ^{a§}	7,1±0,7 ^{b‡}
BKAP amp-BP, mV	0,4±0,2	0,4±0,2	0,4±0,2	0,4±0,2	0,3±0,2	0,4±0,2
BKAP amp-PP, mV	0,6±0,3	0,7±0,3	0,7±0,3	0,7±0,3	0,5±0,3	0,7±0,3
BKAP süre, ms	16,6±3,5	16,9±3,3	16,0±3,1	15,7±3,1 ^{b‡}	17,1±3,8	18,0±3,2 ^{b‡}
BKAP alan, mV*ms	3,6±1,8	4,1±2,1	3,8±1,7	3,9±1,8	3,4±2,0	4,3±2,3
3. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	8,3±1,6 ^{*†}	9,5±1,5 ^{*†}	7,7±1,1 ^{a§}	8,9±1,2 ^{b‡}	9,0±1,9 ^{a§}	10,1±1,6 ^{b‡}
BKAP amp-BP, mV	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,5	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,0
BKAP amp-PP, mV	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1
BKAP süre, ms	14,8±5,2	16,2±4,1	14,1±5,1	14,7±3,8 ^{b‡}	15,6±5,3	17,7±4,0 ^{b‡}
BKAP alan, mV*ms	0,9±0,6	0,9±0,6	0,8±0,5	0,9±0,7	0,9±0,8	0,9±0,5
4. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	7,9±1,2 ^{*§}	8,4±1,2 ^{*§}	7,6±1,3 ^{a‡}	8,3±0,9	8,3±1,0 ^{a‡}	8,6±1,4
BKAP amp-BP, mV	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,1±0,1	0,2±0,1	0,1±0,1
BKAP amp-PP, mV	0,3±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1	0,2±0,2
BKAP süre, ms	15,2±6,1	14,0±5,8	13,8±5,0	12,2±5,0 ^{b‡}	16,9±6,8	16,1±6,0 ^{b‡}
BKAP alan, mV*ms	1,3±0,9	1,2±1,0	1,1±0,9	1,0±0,7	1,5±0,9	1,4±1,2

BMI: Beden kitle (mass) indeksi

*Sağlıklı grubun tümünde sağ ve sol arasında istatistiksel olarak farklı değerler, Wilcoxon signed rank test

^aKadın erkek grupları arasında sağ tarafta istatistiksel olarak anlamlı değerler, Mann-Whitney U test

^bKadın erkek grupları arasında sol tarafta istatistiksel olarak anlamlı değerler, Mann-Whitney U test

[†] p< 0.05

[‡] p≤ 0.01

[§] p≤ 0.001

Birinci kayıt pozisyonu için (aktif elektrod: ksifoidin 5 cm yukarısı, referans elektrod: kostal marjin hizasında 16 cm distalde) hem sağ hem de sol taraflı kayıtlarda başlangıç latansı, tabandan tepeye genlik, tepeden tepeye genlik ve alan değerleri kadın ve erkek gruplar arasında kıyaslandığında, erkeklerde kadınlara göre tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik bulundu (sağ tarafta latans $p: \leq 0,001$, genlikler $p: < 0,05$, alan: $\leq 0,01$; solda latans $p: \leq 0,01$, genlikler ve alan $p: \leq 0,001$). Tüm gruplar beraber değerlendirildiğinde kaydedilen parametrelerin sağ ve sol taraf için farklılık göstermediği görüldü.

İkinci kayıt pozisyonunda (aktif elektrod: 6-7. İnterkostal aralık orta aksiller hat üzerinde, referans elektrod: aktif elektrodun 3-5 cm medyal ve inferiorunda) tüm katılımcılar beraber değerlendirildiğinde BKAP latansının sağda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun olduğu saptandı ($p: < 0,05$). Diğer parametrelerde sağ ve sol taraflar arasında farklılık saptanmadı. Kadın ve erkekler ayrı ayrı değerlendirildiğinde sağ ve sol taraflarda BKAP latansının erkeklerde, kadınlara göre daha uzun olduğu görüldü (sağ taraf için $p: \leq 0,001$ sol taraf için $p: \leq 0,01$) Ayrıca negatif pik süresi sol taraflı diyafram kaydında erkeklerde kadınlara kıyasla daha uzundu ($p: \leq 0,01$). Diğer parametrelerde kadın ve erkek grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Diyaframın arka yarısının kaydedilmesinin amaçlandığı kayıtlardan olan üçüncü kayıt pozisyonunda (aktif elektrod: 10. vertebra spinöz proçes hizası, referans elektrod: aktif elektrodun 5 cm laterali) sol taraflı kayıtlarda başlangıç latansı sağ tarafa kıyasla anlamlı derecede uzun bulundu ($p: < 0,05$). Kadın ve erkekler ayrı ayrı değerlendirildiğinde bu farklılık devam etmekle beraber hem sağ hem de sol taraf kayıtlarda frenik sinir latansının erkeklerde kadınlara göre daha uzun olduğu görüldü (sağda $p: \leq 0,001$, solda $p: \leq 0,01$). Ayrıca diyaframın sol arka yarısının negatif pik süresinin erkeklerde kadınlardan daha uzun olduğu gözlemlendi ($p: \leq 0,01$). Kaydedilen diğer verilerde sağ-sol veya kadın-erkek grupları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Diyaframın arka yarısının lateral parçasının kaydedildiği dördüncü kayıt pozisyonunda (aktif elektrod: 10. vertebra hizasında 5 cm lateral, referans elektrod: aynı hizada arka aksiller çizgide) yine diyaframın arka parçasının kaydedildiği 3. elektrod pozisyonundaki bulgulara benzer şekilde tüm katılımcılar değerlendirildiğinde sol tarafta BKAP başlangıç latansı sağa kıyasla anlamlı derecede uzun bulundu ($p: \leq 0,001$). Kadın ve erkekler ayrı değerlendirildiğinde sağ diyafram BKAP latansının erkeklerde

kadınlara kıyasla daha uzun olduğu gözlemlendi ($p: \leq 0,01$). Ayrıca negatif pik süresi sol taraflı kayıtlarda erkeklerde kadınlara kıyasla uzun saptandı ($p: \leq 0,01$).

Sağlıklı gönüllülerde elde edilen verilerle diyafram normal değeriinin alt ve üst limitlerinin belirlenmesi için ortalama ± 2 standart sapma ve 5./95. persentil aralığı metodları kullanıldı. Her elektrod pozisyonu için başlangıç latansı, tabandan tepeye genlik, tepeden tepeye genlik, negatif pik süresi ve alan değeriinin alt ve üst sınırları belirlendi. Ortalama ± 2 standart sapma kullanılarak bulunan normal aralık değeri Tablo 5'te verilmiştir.



Tablo 5: Diyafram normal değerleri, üst ve alt limitler (-/+ 2 standart sapma)

	Sağlıklı gönüllü		Kadın		Erkek	
	R	L	R	L	R	L
1. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	5,05/7,87	5,27/7,76	4,87/7,61	4,96/7,57	5,70/7,87	5,82/7,71
BKAP amp-BP, mV	0,24/0,88	0,28/1,04	0,29/0,85	0,26/0,85	0,28/0,92	0,30/1,02
BKAP amp-PP, mV	0,48/1,55	0,32/1,48	0,46/1,36	0,39/1,40	0,39/1,56	0,53/1,51
BKAP süre, ms	14,40/25,68	13,75/25,60	16,05/23,30	13,70/26,19	13,73/27,55	13,76/25,04
BKAP alan, mV*ms	3,05/11,71	2,20/10,38	3,15/9,04	2,12/8,49	2,24/11,94	3,31/11,25
2. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	5,78/8,54	5,50/8,15	5,48/8,13	5,39/7,79	6,45/8,56	5,89/8,39
BKAP amp-BP, mV	0,01/0,74	0,04/0,82	0,05/0,77	0,06/0,79	0,08/0,98	0,01/0,85
BKAP amp-PP, mV	0,02/1,19	0,07/1,33	0,11/1,24	0,13/1,27	0,14/1,57	0,01/1,38
BKAP süre, ms	9,64/23,52	11,19/24,44	9,85/22,24	9,55/21,90	9,57/24,65	11,61/24,35
BKAP alan, mV*ms	0,83/11,21	1,12/11,36	0,51/7,13	0,29/7,51	0,64/11,99	0,95/13,91
3. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	5,70/11,72	6,91/12,68	5,53/9,94	6,88/11,30	5,99/12,98	6,83/13,30
BKAP amp-BP, mV	0,03/0,24	0,03/0,25	0,03/0,22	0,03/0,31	0,02/0,26	0,04/0,19
BKAP amp-PP, mV	0,06/0,38	0,05/0,45	0,06/0,38	0,05/0,50	0,05/0,37	0,06/0,40
BKAP süre, ms	5,82/32,18	7,93/24,38	3,91/24,20	7,14/22,23	5,11/26,18	9,76/25,59
BKAP alan, mV*ms	0,12/3,55	0,22/2,73	0,15/2,88	0,20/2,98	0,09/4,55	0,25/2,54
4. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	5,78/10,65	6,02/10,84	5,32/10,59	6,38/10,13	6,66/10,25	5,75/11,52
BKAP amp-BP, mV	0,04/0,40	0,03/0,41	0,04/0,34	0,05/0,37	0,03/0,49	0,02/0,44
BKAP amp-PP, mV	0,10/0,58	0,07/0,65	0,10/0,60	0,01/0,51	0,10/0,57	0,06/0,68
BKAP süre, ms	3,07/27,33	2,43/25,59	5,04/31,84	2,21/22,11	3,18/30,52	4,02/28,12
BKAP alan, mV*ms	0,18/5,23	0,15/5,10	0,18/4,17	0,19/3,62	0,18/6,74	0,11/7,29

5./95. persentil aralığı kullanılarak bulunan normal değerlerin alt ve üst sınırları ile uyarı şiddetleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Diyafram normal değerleri, 5./95. persentil

	Sağlıklı kontrol		Kadın		Erkek	
	R	L	R	L	R	L
Uyarı şiddeti	13,9/44,3	13,0/50,0	10,6/39,8	12,6/46,4	17,6/51,8	13,4/51,8
1. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	5,5/7,9	5,4/7,5	5,4/7,8	5,3/7,4	5,9/7,7	6,0/7,5
BKAP amp-BP, mV	0,3/0,9	0,3/1,0	0,3/1,0	0,3/1,0	0,3/0,9	0,5/0,9
BKAP amp-PP, mV	0,5/1,6	0,4/1,4	0,5/1,5	0,4/1,7	0,5/1,4	0,8/1,3
BKAP süre, ms	16,2/24,3	15,5/24,0	16,7/22,3	14,2/27,9	14,6/24,8	15,8/22,4
BKAP alan, mV*ms	3,1/10,9	3,0/9,9	3,1/9,8	2,8/9,3	2,6/11,2	4,9/9,8
2. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	5,9/8,4	5,8/8,0	5,8/8,0	5,5/7,8	6,4/8,4	6,2/8,2
BKAP amp-BP, mV	0,1/0,7	0,1/0,8	0,1/0,8	0,2/0,9	0,1/0,6	0,1/0,7
BKAP amp-PP, mV	0,2/1,2	0,2/1,4	0,2/1,3	0,3/1,4	0,2/0,9	0,2/1,1
BKAP süre, ms	11,2/21,9	12,3/25,1	11,6/23,2	11,8/22,0	4,7/21,2	15,0/25,7
BKAP alan, mV*ms	0,8/6,6	1,2/8,2	1,2/7,1	1,4/8,2	0,5/6,2	0,6/7,0
3. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	6,1/13,1	7,5/12,1	5,9/9,5	7,4/11,9	7,0/13,6	8,1/12,3
BKAP amp-BP, mV	0,03/0,2	0,03/0,2	0,03/0,2	0,03/0,2	0,03/0,1	0,03/0,2
BKAP amp-PP, mV	0,1/0,4	0,1/0,4	0,1/0,5	0,1/0,5	0,1/0,2	0,1/0,3
BKAP süre, ms	5,3/21,1	8,6/21,8	4,8/21,1	8,4/20,8	5,3/20,0	9,3/22,1
BKAP alan, mV*ms	0,1/1,9	0,2/2,2	0,1/1,9	0,2/2,5	0,1/1,7	0,2/2,0
4. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	6,3/11,1	7,0/10,8	6,2/11,3	6,5/10,6	6,8/11,0	7,0/10,2
BKAP amp-BP, mV	0,03/0,4	0,03/0,3	0,1/0,4	0,1/0,4	0,03/0,3	0,02/0,3
BKAP amp-PP, mV	0,1/0,6	0,1/0,5	0,1/0,7	0,1/0,5	0,1/0,5	0,1/0,5
BKAP süre, ms	4,2/23,7	5,2/23,0	4,2/21,4	4,8/22,0	3,8/24,5	6,0/23,2
BKAP alan, mV*ms	0,2/3,3	0,2/2,9	0,2/3,9	0,2/2,8	0,1/3,0	0,1/2,8

Sağlıklı gönüllülerden elde edilen verilere göre en yüksek genlikli yanıtların ilk elektrod pozisyonunda olması ve kayıt yeri itibariyle altında etkilenebilecek başka musküler yapı olmaması nedeniyle sonrası için kullanılacak normal değerlerimizin alt ve üst sınırlarını ilk elektrod pozisyonundaki verilere göre oluşturduk. Ayrıca ilk elektrod pozisyonunda sağ ve sol taraf arasında istatistiksel fark bulunmaması nedeniyle iki tarafın ortalamasını kullandık. Bu verilere göre frenik sinir latansının üst sınırı 7,7 ms, tabandan tepeye genliğinin alt sınırı 0,3 mV, tepeden tepeye genliğinin alt sınırı 0,45 mV, BKAP süresi üst sınırı 24,1 ms ve BKAP alanının alt sınırı 3 mV*ms olarak belirlendi.

Her elektrod pozisyonunda başlangıç latansı, tabandan tepeye genlik, tepeden tepeye genlik, negatif pik süresi ve alan değerlerinin sağ ve sol taraflardaki farkı için üst sınırlar belirlendi. Sağ ve sol taraf arasında ilk elektrod pozisyonunda latanslar arasında 2,2 ms'den fazla, tepeden tepeye genlikler arasında 0,6 mV üzeri fark anlamlı kabul edildi. Sağ ve sol arasındaki farklar Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Sağ ve sol arasındaki farklar

	Ortalama $\pm$ SD	Aralık	Ortalama + 2SD
1. kayıt pozisyonu			
BKAP latans, ms	0,6 $\pm$ 0,8	0-6,0	2,2
BKAP amp-BP, mV	0,1 $\pm$ 0,1	0-0,5	0,3
BKAP amp-PP, mV	0,2 $\pm$ 0,2	0-0,8	0,6
BKAP süre, ms	2,7 $\pm$ 3,1	0-19,2	8,9
BKAP alan, mV*ms	1,4 $\pm$ 1,4	0-7,1	4,2
2. kayıt pozisyonu			
BKAP latans, ms	0,6 $\pm$ 0,4	0-1,6	1,4
BKAP amp-BP, mV	0,1 $\pm$ 0,1	0-0,5	0,3
BKAP amp-PP, mV	0,2 $\pm$ 0,2	0-0,8	0,6
BKAP süre, ms	2,5 $\pm$ 2,9	0-16,3	8,3
BKAP alan, mV*ms	1,5 $\pm$ 1,1	0-5,1	3,7
3. kayıt pozisyonu			
BKAP latans, ms	1,9 $\pm$ 1,8	0-10,1	5,5
BKAP amp-BP, mV	0,04 $\pm$ 0,04	0-0,3	0,12
BKAP amp-PP, mV	0,1 $\pm$ 0,1	0-0,3	0,3
BKAP süre, ms	4,3 $\pm$ 4,5	0-20,9	13,3
BKAP alan, mV*ms	0,5 $\pm$ 0,4	0-2,5	1,3
4. kayıt pozisyonu			
BKAP latans, ms	1,2 $\pm$ 0,9	0-4,0	3,0
BKAP amp-BP, mV	0,1 $\pm$ 0,1	0-0,3	0,3
BKAP amp-PP, mV	0,1 $\pm$ 0,1	0-0,4	0,3
BKAP süre, ms	4,9 $\pm$ 4,5	0,1-16,8	13,9
BKAP alan, mV*ms	0,8 $\pm$ 0,7	0-2,9	2,2

Sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edilirken sigara kullanıp kullanmadığı veya daha önce kullanmış olup olmadığı not edilmişti. Katılımcılar aktif sigara kullanan veya daha önce sigara kullanmış olanlar ve sigara kullanmayanlar olarak iki ayrı grup olarak incelendiğinde ikinci kayıt pozisyonunda sol tarafta BKAP süresi sigara kullanmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p: <0,05$). Üçüncü kayıt pozisyonu için de sağ tarafta sigara kullanmayanlarda BKAP süresi anlamlı derecede uzundu ($p: <0,05$). Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Diğer veriler Tablo 8’de özetlenmiştir.



Tablo 8:Sigara kullanma durumuna göre frenik sinirin elektrofizyolojik değerleri

	Sigara kullanmayanlar (n:17)		Sigara kullanan/bırakmış olanlar (n:46)		p*	
	R	L	R	L	R	L
1. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	6,44±0,73	6,46±0,59	6,49±0,69	6,58±0,66	0,666	0,424
BKAP amp-BP, mV	0,53±0,14	0,54±0,17	0,60±0,18	0,61±0,21	0,098	0,273
BKAP amp-PP, mV	0,85±0,26	0,86±0,26	0,96±0,29	0,95±0,32	0,103	0,270
BKAP süre, ms	20,13±2,56	19,73±2,71	19,91±3,18	19,60±3,30	0,541	0,913
BKAP alan, mV*ms	5,94±1,93	6,13±2,01	6,81±2,37	6,49±2,10	0,150	0,458
2. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	7,14±0,72	6,84±0,71	7,18±0,66	6,81±0,62	0,856	0,876
BKAP amp-BP, mV	0,34±0,17	0,43±0,20	0,42±0,20	0,43±0,19	0,094	0,907
BKAP amp-PP, mV	0,55±0,26	0,69±0,33	0,69±0,31	0,70±0,30	0,073	0,925
BKAP süre, ms	17,22±2,82	17,75±3,33	15,73±4,08	15,74±2,98	0,109	0,022
BKAP alan, mV*ms	3,41±1,71	4,27±2,20	3,92±1,98	3,95±1,92	0,275	0,696
3. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	8,63±1,75	9,11±1,01	7,90±1,42	9,89±1,89	0,177	0,241
BKAP amp-BP, mV	0,09±0,05	0,10±0,07	0,09±0,05	0,10±0,06	0,806	0,936
BKAP amp-PP, mV	0,15±0,07	0,16±0,10	0,18±0,11	0,20±0,15	0,610	0,357
BKAP süre, ms	16,19±4,77	17,07±3,77	13,00±5,21	15,04±4,31	0,038	0,057
BKAP alan, mV*ms	0,93±0,57	0,98±0,52	0,80±0,70	0,87±0,63	0,220	0,185
4. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	7,93±1,07	8,23±1,08	7,94±1,42	8,68±1,32	0,872	0,286
BKAP amp-BP, mV	0,13±0,06	0,14±0,09	0,16±0,11	0,14±0,08	0,663	0,617
BKAP amp-PP, mV	0,24±0,09	0,24±0,16	0,30±0,16	0,26±0,12	0,218	0,247
BKAP süre, ms	16,16±5,86	14,78±5,78	13,97±6,22	13,08±5,78	0,099	0,268
BKAP alan, mV*ms	1,22±0,69	1,26±1,05	1,37±1,12	1,15±0,86	0,974	0,754

*Mann-Whitney U

Gönüllüler spor yapma ve yapmama durumuna göre sınıflandırılarak yapılan analizde ikinci kayıt pozisyonunda sağ tarafta BKAP süresi spor yapmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer parametrelerde spor yapan ve yapmayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tüm veriler Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9: Spor yapma durumuna göre diyaframın elektrofizyolojik değerleri

	Spor yapmayanlar		Spor yapanlar		p*	
	R	L	R	L	R	L
1. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	6,46±0,76	6,40±0,62	6,46±0,63	6,69±0,59	0,666	0,126
BKAP amp-BP, mV	0,55±0,16	0,58±0,20	0,58±0,15	0,57±0,19	0,365	0,855
BKAP amp-PP, mV	0,88±0,28	0,90±0,28	0,93±0,27	0,89±0,32	0,424	0,874
BKAP süre, ms	19,96±2,33	19,32±2,25	20,17±3,53	20,21±3,80	0,788	0,287
BKAP alan, mV*ms	6,17±2,22	6,34±2,23	6,55±2,08	6,22±1,77	0,384	0,924
2. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	7,16±0,71	6,74±0,61	7,16±0,67	6,96±0,73	0,983	0,261
BKAP amp-BP, mV	0,36±0,17	0,44±0,20	0,40±0,21	0,42±0,19	0,501	0,874
BKAP amp-PP, mV	0,59±0,27	0,72±0,33	0,64±0,33	0,66±0,29	0,543	0,732
BKAP süre, ms	17,26±3,35	17,29±3,04	15,48±3,44	16,18±3,65	0,033	0,144
BKAP alan, mV*ms	3,64±1,77	4,35±2,24	3,60±1,96	3,78±1,77	0,854	0,427
3. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	8,09±1,16	9,33±1,47	8,65±2,16	9,67±1,59	0,579	0,295
BKAP amp-BP, mV	0,09±0,05	0,10±0,07	0,10±0,05	0,10±0,05	0,735	0,565
BKAP amp-PP, mV	0,15±0,07	0,17±0,11	0,18±0,11	0,20±0,15	0,640	0,362
BKAP süre, ms	15,00±5,13	16,19±4,18	14,47±5,35	16,10±4,11	0,736	0,899
BKAP alan, mV*ms	0,87±0,58	0,96±0,62	0,88±0,70	0,89±0,49	0,850	0,891
4. kayıt pozisyonu						
BKAP latans, ms	8,00±1,20	8,39±1,17	7,83±1,28	8,50±1,28	0,987	0,986
BKAP amp-BP, mV	0,15±0,07	0,14±0,09	0,14±0,11	0,15±0,08	0,312	0,524
BKAP amp-PP, mV	0,25±0,11	0,25±0,15	0,29±0,15	0,26±0,12	0,275	0,559
BKAP süre, ms	16,48±5,64	13,78±5,96	13,17±6,29	14,35±5,65	0,027	0,744
BKAP alan, mV*ms	1,34±0,78	1,20±1,06	1,20±1,08	1,23±0,81	0,246	0,535

*Mann-Whitney U

Korelasyon analizleri sağ ve sol taraflar arasında anlamlı fark olmadığı için sağ taraf verileriyle yapıldı. Çalışmamızda tüm elektrod pozisyonlarında frenik sinir motor yanıt latansını yaş, boy, kilo, BMI, boyun çevresi, göğüs çevresi ve sternum uzunluğu ile korele bulundu. Her elektrod pozisyonu için boyun çevresi, sternum uzunluğu ve göğüs çevresi ile latans arasında orta düzeyde korelasyon vardı. Birinci elektrod pozisyonunda boy ile süre ($r=0,256$; $p=0,043$), boy ile alan ($r=0,293$; $p=0,020$) ve boyun çevresi ile alan ($r=0,289$; $p=0,023$) arasında zayıf pozitif korelasyon saptadık. İkinci ve dördüncü elektrod pozisyonlarında da kilo ile genlik arasında negatif korelasyon vardı (ikinci pozisyon için $r=-0,281$; $p=0,026$, dördüncü pozisyon için $r=-0,283$; $p=0,033$). Ayrıca ikinci elektrod pozisyonunda boyun çevresi ile süre ($r=0,403$; $p=0,001$), sternum çevresi ile süre ($r=0,301$; $p=0,017$) ve göğüs çevresi ile süre ($r=0,510$; $p<0,001$) pozitif korelasyon gösteriyordu. Üçüncü ve dördüncü elektrod pozisyonlarında kilo, BMI ve göğüs çevresi ile negatif pik süresi arasında orta düzeyde pozitif korelasyon vardı ($p\leq 0,001$). Sağ frenik sinirin 1. kayıt pozisyonundaki elektrofizyolojik verileri ile genel özelliklerin korelasyon analizi Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10: Sağ frenik sinir 1. kayıt pozisyonundaki elektrofizyolojik veriler ile genel özelliklerin korelasyon analizi. Tabloda korelasyon katsayıları belirtilmiştir.

	Latans	Base to pik genlik	Pik to pik genlik	Negatif Süre	Alan
Boy	0,401[‡]	0,192	0,207	0,256[†]	0,293[†]
Kilo	0,464[‡]	0,136	0,096	0,239	0,207
BMI	0,355[‡]	0,030	-0,006	0,126	0,065
Boyun Çevresi	0,579[‡]	0,233	0,240	0,130	0,289 [†]
Sternum Uzunluğu	0,408[‡]	-0,113	-0,101	0,178	-0,034
Göğüs çevresi	0,480[‡]	0,109	0,092	0,167	0,151

BMI: Beden kitle (mass) indeksi

[†] $p < 0.05$

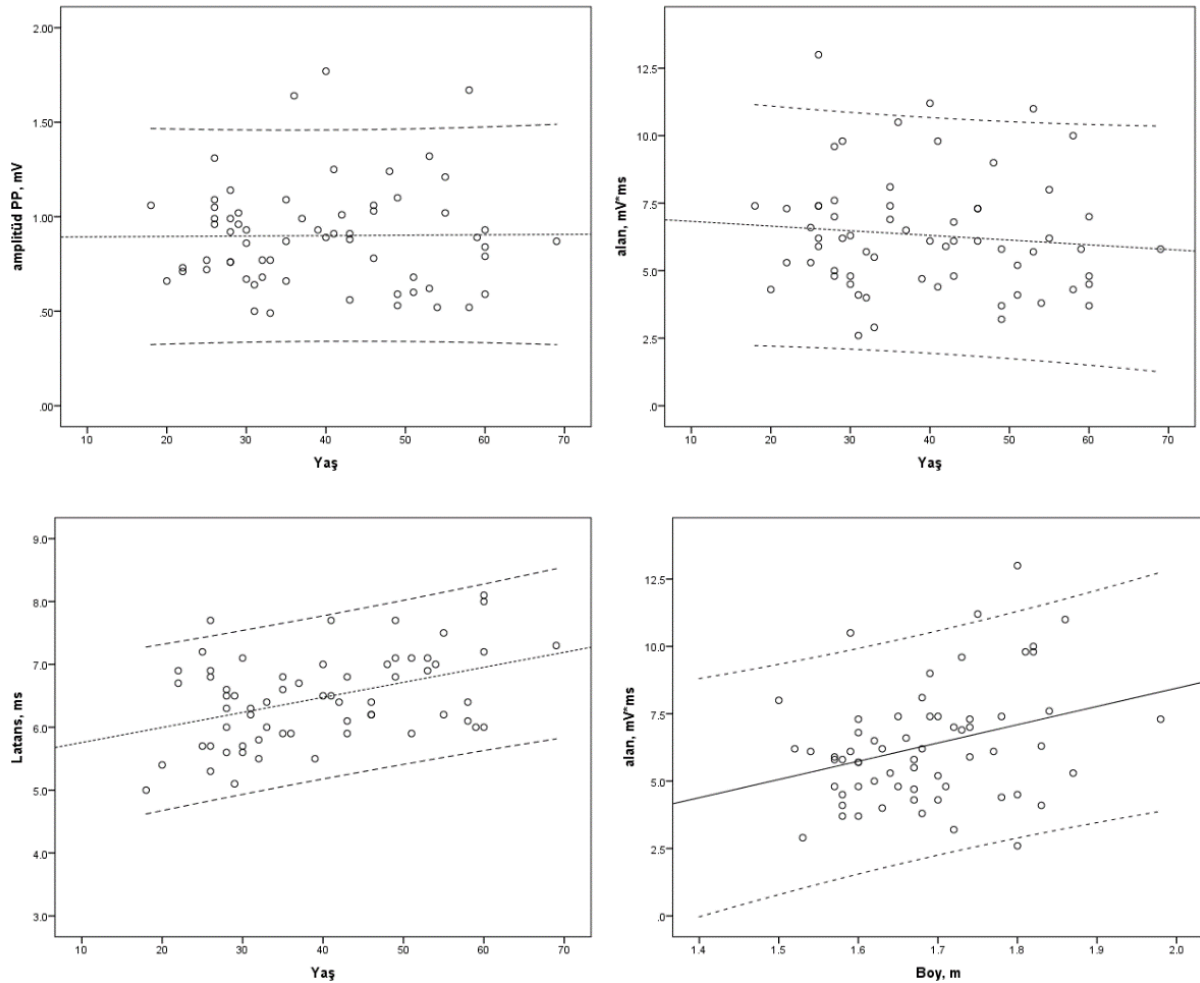
[‡] $p \leq 0.01$

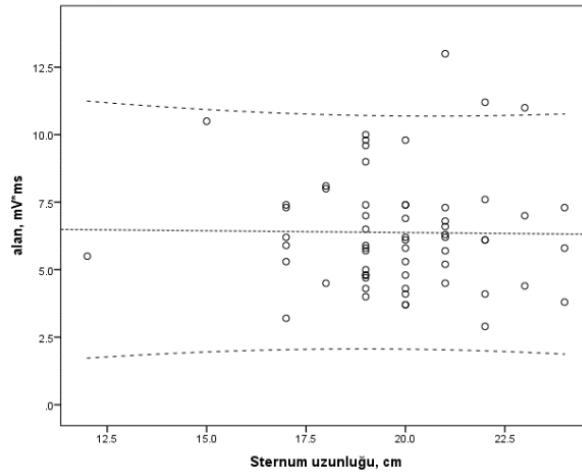
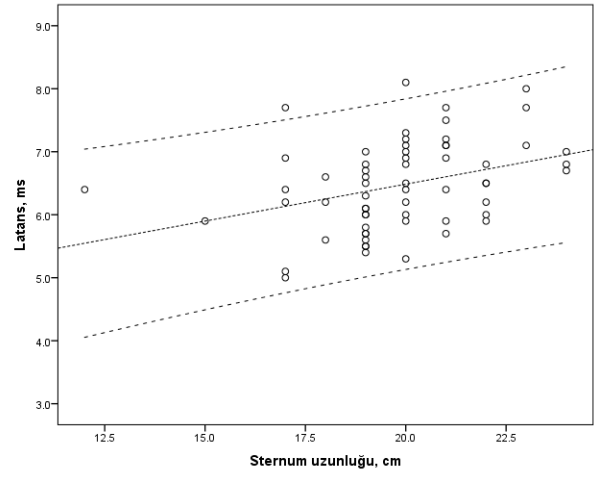
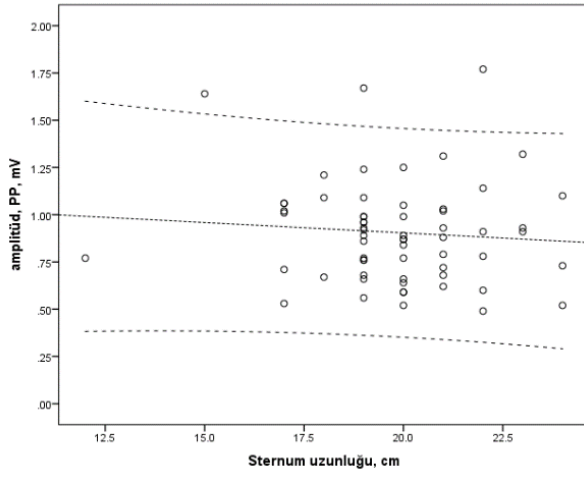
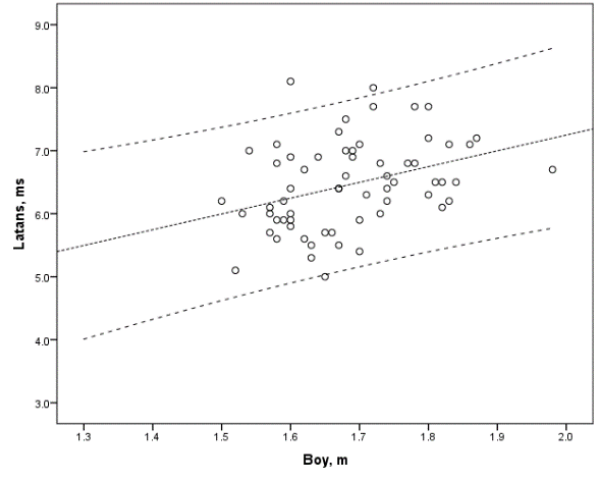
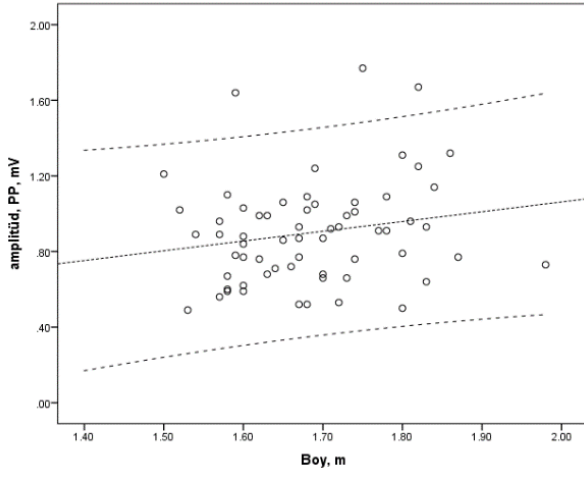
Multiple regresyon analizinde yaş, boy, cinsiyet ve BMI’nin frenik sinir elektrofizyolojik parametrelerine etkisi araştırıldı. İnceleme 1. elektrod pozisyonu için sağ tarafta yapıldı. Frenik sinir yanıt latansının bağımsız değişkenler ile tahmin edilebilirliği istatistiksel olarak anlamlıydı [$F(4,58)=11,139$, $p\leq 0,001$, $R^2=0,434$]. Bağımsız değişkenlerden sadece yaş istatistiksel olarak anlamlıydı (unstandardized

coefficient 0,024; $p \leq 0,001$). Frenik sinir yanıt tabandan tepeye, tepeden tepeye genliği ve negatif pik alanı ile bağımsız değişkenlerin etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Analize sternum uzunluğunu ekleyince de benzer sonuçlar elde edildi. Multiple regresyon analizinde yaş, boy, sternum uzunluğu, cinsiyet ve BMI'nin frenik sinir elektrofizyolojik parametrelerine etkisi araştırıldığında frenik sinir yanıt latansının bağımsız değişkenler ile tahmin edilebilirliği istatistiksel olarak anlamlıydı [$F(5,56)=13,962$, $p \leq 0,001$, $R^2=0,452$]. Bağımsız değişkenlerden sadece yaş istatistiksel olarak anlamlıydı (unstandardized coefficient 0,021; $p \leq 0,001$). Frenik sinir yanıt tabandan tepeye ve tepeden tepeye genliği ve negatif pik alanı ile bağımsız değişkenlerin etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yaş, boy ve sternum uzunluğuna göre sağlıklı kontrollerdeki frenik sinir latansı, tepeden tepeye genlik ve negatif pik alanındaki değişimler aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir.





B- GBS Verileri

GBS hasta grubunda 23 hastanın %39,1'i kadındı (K/E:9/14). Hastaların ortalama yaşları $54,27 \pm 13,99$ yıl, boyları $1,67 \pm 0,09$ cm, kiloları $80,72 \pm 12,96$ ve BMI değerleri $28,87 \pm 5,15$ kg/m² idi. Hastaların 4'ünün boyun çevresi, sternum uzunluğu, göğüs çevresi, sigara kullanımı ve spor geçmişi kaydedilmemişti. Diğer 19 GBS tanılı hastanın ortalama boyun çevreleri $36,68 \pm 4,63$ cm, sternum uzunlukları $20,57 \pm 1,98$ cm, göğüs çevreleri ise $99,73 \pm 7,9$ cm idi. Hastaların 11'inin (%57,9) sigara kullanım öyküsü yoktu ve 17'si (%89,4) de düzenli egzersiz yapmıyordu.

Hastaların elektrofizyolojik olarak alt tip sınıflamasında Uncini ve ark. tarafından yayınlanan kriterler kullanıldı. Bu kriterlere göre 23 hastanın 13'ü demiyelinizan (%56,5), 8'i aksonal (%34,8) GBS alt tipi idi. Hastaların 2'sine de (%8,7) alt tip sınıflaması elektrofizyolojik kriterlere göre yapılamadı.

Tüm hastaların klinik ve elektrofizyolojik verileri Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 11:Guillain Barré Sendromlu hastaların klinik ve elektrofizyolojik özellikleri

Hasta No	Klinik	MRCSS	Hughes Skoru	EGRIS skoru	Şikayetin kaçını günü	Elektrofizyoloji	Sağ uyarı şiddeti (mA)	Sol uyarı şiddeti (mA)	Sağ Frenik yanıt latansı, ms	Sağ Frenik yanıt pp genlik, mV	Sağ Frenik yanıt süre, ms	Sağ Frenik yanıt alanı, mV*ms	Sol Frenik yanıt latansı, ms	Sol Frenik yanıt pp genlik, mV	Sol Frenik yanıt süre, ms	Sol Frenik yanıt alanı, mV*ms
Hasta 1	D+M+O+K+S	46	4	4	4	Demiyelinizan										
Hasta 2	D+M	55	3	0	0	33 Demiyelinizan	36	44	8,7	0,82	28,3	7,6	9,5	0,45	25,2	4,4
Hasta 3	M+O	43	4	2	2	6 Aksonal			6,8	0,7	19,9	5,7	6,7	0,46	18,7	3,2
Hasta 4	D+M+K+A	56	3	1	1	10 Demiyelinizan	22	33	8,9	0,65	16,6		9,58	0,67	17,6	
Hasta 5	D	60	1	0	0	10 EQ	20	34	6,6	0,91	25,4	10,5	7,5	1,17	22,5	8
Hasta 6	D+M	56	2	0	0	20 EQ	49	44	10,9	0,78	26	9,5	7,9	0,93	17,1	5,5
Hasta 7	D+M	60	2	0	0	15 Demiyelinizan	24	28	9,3	0,16	18,7		8,67	0,26	14,1	
Hasta 8	D+M	53	2	1	1	14 Aksonal	40	48	8,59	1,8	15,4	8,9	9,22	1,4	14,8	7
Hasta 9	D+M+K	56	3	2	2	14 Demiyelinizan	65	70	9,95	1,28	20,3	7,2	8,65	1,03	20,8	8,5
Hasta 10	D+M		3	0	0	14 Demiyelinizan	48	57	11,6	0,34	22,3	4,4	12,5	0,9	20,9	6,8
Hasta 11	D+M	60	2	0	0	13 Demiyelinizan	62	67	8,23	0,69	24,5	4,6	11,6	0,19	18,1	1,1
Hasta 12	M+A	58	2	1	1	9 Aksonal	38	48	5,89	0,63	18,9	3,5	6,15	0,72	22,5	5,1
Hasta 13	D+M	48	3	1	1	21 Demiyelinizan	38	44	9,1	0,48	18,5	3,9	10	0,56	17,4	3,5
Hasta 14	D+M	45	2	1	1	28 Demiyelinizan			5,8	0,61	17,65	4,5	5,8	1,02	24,1	9,4
Hasta 15	D+M+O	48	2	4	4	4 Aksonal			7,1	0,3	22,75	2	7,4	0,23	14,85	1,5
Hasta 16	D+M+S	30	4	5	5	16 Demiyelinizan	37	39	12,1	0,04	14,6	0,3	9,75	0,38	15,5	2
Hasta 17	M	44	3	2	2	7 Demiyelinizan	75		12	0,9	18,1	5,7				
Hasta 18	M	56	2	1	1	6 Aksonal	70	56	6,4	0,61	24,9	5,8	7	0,78	19,3	5,2
Hasta 19	D+K	60	1	1	1	11 Demiyelinizan	46	34	9,1	1,53	20,3	9	9,2	1,54	18,9	10
Hasta 20	M+OF	35	4	5	5	25 Aksonal	80	88	5,6	0,57	18,4	4,3	5,8	0,54	21,6	3,4
Hasta 21	D+M	52	3	0	0	10 Demiyelinizan	45	45	19,3	0,33	28,5	3,6	13,5	0,53	26,1	4,2
Hasta 22	D+M	56	2	0	0	28 Aksonal	36	30	7,8	0,79	19,1	5,4	7,9	0,76	15,8	4,7
Hasta 23	M+K	23	4	5	5	16 Aksonal	38		7,9	0,38	18,3	2,6				

D: Duysal yakınma, M: Motor yakınma, O: Otonom şikayet, K: Kranyal sinir tutulumu, S: Solunum şikayeti, A: Ataksi, OF: Oftalmoparezi, EQ: Equivocal (tanı koyulamayan)

Hastaların frenik sinir uyarımı için verilen ortalama uyarı şiddeti sağ tarafta $44,55 \pm 16,53$ mA ve sol tarafta $46,35 \pm 14,97$ mA'di. Ayrıca hasta grubunda frenik sinir latansları sağda ortalama $9,05 \pm 2,95$ ms ve solda ortalama $8,85 \pm 2,16$ ms'di. Ortalama uyarı şiddetleri, sağ ve sol yanıt latansları sağlıklı gönüllü grupla kıyaslandığında, hastalarda anlamlı derecede yüksekti ($p: \leq 0,001$). GBS hasta grubunun ortalama yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo 12). Uyarı şiddeti için 95. persentile göre belirlenen üst sınırlar erkek için sağ ve solda 51,8 mA ve kadın için sağ da 39,8 mA ve solda 46,4 mA idi. Yüksek uyarı şiddeti ile uyarılma oranı demiyelinizan alt grupta %27,3 ve aksonal alt grupta %33,3 olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 12:Sağlıklı ve GBS hastalarının frenik sinir elektrofizyolojik değerleri

	GBS, n=23	Sağlıklı, n= 63	p
Yaş	$53,70 \pm 13,95$	$39,38 \pm 12,58$	≤ 0.001
Sağ uyarım şiddeti, mA	$45,74 \pm 17,40$	$26,24 \pm 9,65$	≤ 0.001
Sağ BKAP latans, ms	$9,05 \pm 2,95$	$6,46 \pm 0,71$	≤ 0.001
Sağ BKAP amp-PP, mV	$0,77 \pm 0,61$	$0,90 \pm 0,28$	0,960
Sağ BKAP süre, ms	$20,68 \pm 3,87$	$20,04 \pm 2,82$	0,763
Sağ BKAP alan, mV*ms	$5,50 \pm 2,69$	$6,32 \pm 2,16$	0,149
Sol uyarım şiddeti, mA	$47,59 \pm 15,94$	$28,7 \pm 10,3$	≤ 0.001
Sol BKAP latans,ms	$8,85 \pm 2,16$	$6,52 \pm 0,62$	≤ 0.001
Sol BKAP amp-PP, mV	$0,75 \pm 0,55$	$0,90 \pm 0,29$	0,899
Sol BKAP süre, ms	$19,30 \pm 3,47$	$19,67 \pm 2,96$	0,556
Sol BKAP alan, mV*ms	$5,17 \pm 2,57$	$6,29 \pm 2,04$	0,085

*Mann Whitney U testi

GBS tanılı hastalar erkek-kadın ve sağ-sol taraflar olarak 5-95. persentil aralığındaki normal verilerimize göre kıyaslandı. Hasta grubu içinde frenik sinir incelemesi ‘normal’ ve ‘anormal’ olarak karşılaştırıldığında anormal frenik sinir incelemesi olan grubun yaş ortalaması daha büyüktü ($p: < 0,05$). İki grup arasında ilk incelemenin şikâyetin başlangıcından itibaren yapılma zamanı, MRCSS, Hughes ve EGRİS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 13).

Tablo 13:Guillain Barré Sendromlu hastaların klinik verilerinin frenik sinir incelemesi ile ilişkisi

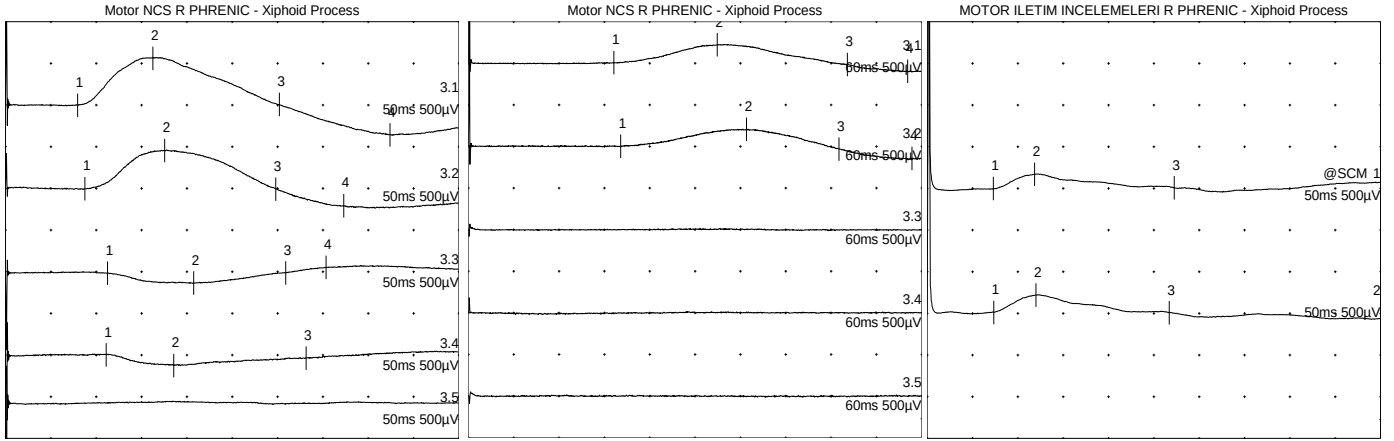
	Anormal frenik sinir incelemesi*, n=19	Normal frenik sinir incelemesi, n=4	p
Yaş	56,53±12,98	40,25±11,15	0,027
İncelemenin günü	14,56±7,34	17,00±11,11	0,967
MRCSS	50,33±10,34	48,50±10,66	0,774
EGRIS	1,47±1,78	2,00±2,00	0,456
Hughes skoru	2,68±0,95	2,50±1,00	0,667

*Sağ veya sol frenik sinir incelemelerinden latans ve/veya genlik değerleri anormal olanlar

** Ki-Kare testi

Yirmi üç GBS hastasının, Uncini kriterlerine göre 8'i AMAN, 13'ü AİDP ve 2'si belirsizdi (equivocal=EQ). Bu hastalar içerisinde frenik sinir incelemesinin BKAP genlik (%80'in altı), süre (%130 üzeri) ve latans (%110 üzeri) değerleri dikkate alındığında, Uncini kriterlerine göre AİDP olarak sınıflanan 13 hastanın 11'inde frenik sinir ileti incelemesi demiyelinizan olarak gruplandı, bu hastaların birinde frenik sinir yanıtı kaydedilemedi (ineksitabl), biri ise tanı konulamayan olarak sınıflandı. Ayrıca 8 AMAN alt tipindeki hastanın birinde frenik sinir incelemesi demiyelinizan nitelikte, 4'ü ise belirsiz olarak sınıflandı. Uncini kriterlerine göre tanı konulamayan 1 hasta ise frenik sinir incelemesine göre demiyelinizan olarak gruplandı.

Aynı hasta grubunda frenik sinir incelemesinin genlik (%80'in altı), süre (%130 üzeri) ve latans (%130 üzeri) değerleri dikkate alındığında, Uncini kriterlerine göre AİDP olarak sınıflanan 13 hastanın 7'sinin frenik sinir ileti incelemesi demiyelinizan olarak gruplandı, bu hastaların birinde frenik sinir yanıtı kaydedilemedi (ineksitabl), 4 hasta tanı konulamayan ve bir hasta aksonal olarak sınıflandı. Uncini kriterlerine göre 8 AMAN hastasının 5'ine ise frenik sinir incelemesi ile tanı konulamadı, diğer 3 hasta aksonal olarak gruplandı. Uncini kriterlerine göre tanı konulamayan 1 hasta frenik sinir ileti incelemesi ile demiyelinizan olarak gruplandı. Sağlıklı gönüllü, AMAN tanılı ve AİDP tanılı hastaların frenik sinir ileti örneği Şekil 11'de gösterilmiştir.



Şekil 11: Diyafram BKAP örnekleri. Soldan sağa sağlıklı (5 kanallı, 5. kanal olan biceps kasında BKAP kaydedilmedi), AİDP ve AMAN örnekleri. AİDP tanılı hastada ekranın süpürme hızı 60ms, diğerleri 50 ms) (diyaframın arka kısmını gören elektrodlar AİDP ve AMAN hastalarında bağlanmamıştır).

Yalnızca frenik sinir ileti incelemesi verileri ile frenik sinir yanıt latansı üst sınırının %110 ve üzeri ve/veya negatif pik süresi %120 üzeri alınır, demiyelinizan grup, %84,6 duyarlılık ve %87,5 gibi kabul edilebilir düzeyde özgüllükle tanınmaktadır. GBS tanılı hastaların aksonal veya demiyelinizan olarak sınıflandırılmasının spesifite ve sensitivitesine dair veriler Tablo 14'te sunulmuştur.

Tablo 14: Sadece frenik sinir incelemesi parametrelerine göre demiyelinizan ve aksonal gruplama oranı

süre %130 üzeri ve/veya latans %110 üzeri ise demiyelinizan, genlik %80'in altı ise aksonal alınır				
	Sensitivite	Spesifite	Yanlış Pozitif	Yanlış Negatif
Demiyelinizan, n (%)	11/13 (84,6)	7/8 (87,5)	1/8 (12,5)	2/13 (15,3)
Aksonal, n (%)	3/8 (37,5)	13/13 (100,0)	0/13 (0,0)	5/8 (62,5)
süre ve/veya latans %130 üzeri ise demiyelinizan, genlik %80'in altı ise aksonal alınır				
	Sensitivite	Spesifite	Yanlış Pozitif	Yanlış Negatif
Demiyelinizan, n (%)	7/13 (53,8)	8/8 (100,0)	0/8 (0,0)	6/13 (46,2)
Aksonal, n (%)	3/8 (37,5)	12/13 (92,3)	1/13 (7,7)	5/8 (62,5)

Hastaların Hughes, MRCSS ve EGRİS skorları ile elektrofizyolojik verilerinin korelasyonu incelendiğinde MRCSS skoru, sağ frenik sinir negatif pik süresi ile ($r=0,442$, $p=0,045$) ve BKAP alanı ile ($r=0,602$, $p=0,006$) pozitif korelasyon göstermekteydi. Hughes skoru, sağ frenik sinir BKAP alanı ($r=-0,480$, $p=0,032$), sol frenik sinir BKAP alanı ($r=-0,518$, $p=0,028$) ve median sinir BKAP genliği ($r=-0,514$,

p= 0,012) ile negatif korelasyon göstermekteydi. EGRİS skorları, sağ frenik sinir negatif pik süresi ($r=-0,573$, $p= 0,005$) ve sağ frenik sinir BKAP alanı ($r=-0,463$, $p= 0,040$) ile negatif korelasyon göstermekteydi. İki yanlı frenik yanıt latansları arasında güçlü korelasyon vardı ($r= 0,803$, $p= \leq 0,001$). Hastaların klinik skorları ile korelasyon analizleri Tablo 15’te belirtilmiştir.

Tablo 15: Hastaların klinik skorları ile frenik sinir iletilerinin korelasyon analizi. Tabloda korelasyon katsayıları belirtilmiştir.

	MRCSS skoru	Hughes skoru	EGRİS skoru	Sağ frenik latans	Sağ frenik genlik PP	Sağ frenik süre	Sağ frenik alan	Sol frenik latans	Sol frenik genlik PP	Sol frenik süre	Sol frenik alan
MRCSS skoru											
Hughes skoru	-0,782[‡]										
EGRİS skoru	-0,737[‡]	0,579[‡]									
Sağ frenik latans	-0,038	0,263	-0,198								
Sağ frenik genlik PP	0,368	-0,415	-0,071	-0,270							
Sağ frenik süre	0,442[†]	-0,320	-0,573^{**}	0,023	-0,024						
Sağ frenik alan	0,602[‡]	-0,480[†]	-0,463[†]	0,084	0,764[‡]	0,373					
Sol frenik latans	0,150	0,246	-0,418	0,803[‡]	-0,338	0,150	0,015				
Sol frenik genlik PP	0,225	-0,312	-0,061	0,008	0,424	-0,097	0,305	-0,126			
Sol frenik süre	-0,057	0,164	-0,118	-0,153	0,143	0,391	0,031	-0,062	0,289		
Sol frenik alan	0,436	-0,518[†]	-0,252	0,038	0,482[†]	-0,034	0,525[†]	-0,133	0,779[‡]	0,246	

[†] p< 0.05

[‡] p≤ 0.01

Frenik sinir ileti incelemelerinin ulnar ve medyan sinir incelemeleri ile korelasyonu da incelendi. Sağ frenik sinir BKAP latansı, median ($r=0,434$, $p= 0,043$), ulnar ($r=0,508$, $p= 0,016$) BKAP latansları ve median ($r=0,683$, $p= 0,005$) ile ulnar ($r=0,549$, $p= 0,034$) F yanıt minimum latansları ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Sol frenik sinir BKAP latansı, median ($r=0,585$, $p= 0,007$), ulnar ($r=0,624$, $p= 0,003$) BKAP latansları ve median F yanıt minimum latansı ($r=0,548$, $p= 0,042$) ile pozitif korelasyon göstermekteydi.

Sağ frenik sinir BKAP tepeden tepeye genliği, sağ median ($r=0,495$, $p= 0,019$) ve ulnar yanıt genlikleri ($r=0,431$, $p= 0,045$) ile pozitif korelasyon gösteriyordu. Sol frenik sinir BKAP tepeden tepeye genliği, sağ median ($r=0,504$, $p= 0,024$) ve ulnar yanıt genlikleri ($r=0,548$, $p= 0,012$) ile pozitif korelasyon gösteriyordu.



V. TARTIŞMA

GBS’da dahil olmak üzere diyafram kasının tutularak solunum sıkıntısına neden olan birçok nöromusküler hastalık ve akciğer hastalığı bulunmaktadır. Bu hastalarda tutulumun varlığı, varsa ağırlığını elektrofizyolojik olarak değerlendirmek için frenik sinir ileti incelemelerinin standart uyarı ve kayıt yerlerinin belirlenmesi, frenik sinir latansı, genliği, alanı ve negatif pik süresinin normal değerlerinin ortaya konması gereklidir. Çalışmamızda Türk toplumundaki frenik sinir ileti incelemeleri için normal verilerin elde edilmesi, diyaframın özellikle gastroözofageal işlevlerde daha çok öneme sahip olan arka parçasının kayıtlanması amaçlanmıştır. Daha sonra elde edilen verilerin GBS tanılı hastalarda kullanılarak frenik sinir iletilerinin hastalığın klinik ve solunumsal parametreleriyle ilişkisinin gösterilmesi ve GBS alt tiplerinin belirlenmesinde frenik sinir ileti incelemelerinin duyarlılığı ve özgüllüğünün belirlenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmamızda frenik sinirin uyarımı için SKM kasının arka bacağına dış yüzünde, krikoid kıkırdak hizasının, diyafram kasının kayıt yerleri için de aktif elektrod ksifoid çıkıntının 5 cm yukarısı ve referans elektrod kostal marjinde 16 cm distalde olacak şekilde yerleştirilmesinin en uygun yerler olduğu görüldü. En uygun yer olarak belirlenen elektrod pozisyonunda 5-95. persentil aralığında frenik sinir latans üst sınırı 7,7 msn, tabandan tepeye genlik alt sınırı 0,30 mV, tepeden tepeye genlik alt sınırı 0,45 mV, negatif pik süresi üst sınırı 24,15 ms ve alan alt sınırı 3,05 mV*ms olarak belirlendi. Diyaframın arka parçasını gören 3. ve 4. elektrod pozisyonlarında sağlıklı gönüllülerin çoğunda (3. pozisyonda %70, 4. pozisyonda %82,5) tekrar edilebilir BKAP yanıtları kaydedildi.

Elde edilen verilere göre GBS hastaları değerlendirildiğinde frenik sinir BKAP negatif pik süresi ile alanının klinik ve solunum parametreleriyle korele olduğu bulundu. Ayrıca frenik sinir ileti incelemeleri ile AİDP hastalarının %84,6 duyarlılık ve %87,5 gibi kabul edilebilir düzeyde özgüllükle tanındığı, aksonal ayrımının da düşük duyarlılık (%37,5) fakat yüksek özgüllükle (%100) yapılabildiği belirlendi.

Sağlıklı gönüllüler ve GBS hastalarında elde ettiğimiz veriler bu bölümde ayrıntılı bir şekilde tartışılmıştır.

A-Sağlıklı Gönüllüler için

1.Frenik Sinir Uyarı ve Kayıt Yerleri

Frenik sinirin optimal uyarımı için daha önceki çalışmalarda birçok farklı metod tanımlanmıştır. Bunlar sternokleidomastoideus kasının (SKM) sternal ve klavikuler başlarının arasından, SKM kasının arka sınırında tiroid kıkırdak hizasından, SKM kasının arka sınırında krikoid kıkırdak hizasından, supraklavikuler fossadan SKM kasının arka bacağına klavikulanın üzerinden uyarım şeklindedir (6-11, 145, 146). Frenik sinir uyarımı için yüksek uyarı şiddetlerine çıkılmasına gerek duyulmaz. Bu sebeple hastalar için tolere etmesi kolay bir uygulamadır. Önceki çalışmalarda Vincent ve ark. frenik sinir uyarı süresi olarak 0,2-0,5 msn kullanırken, Podnar ve ark. 0,1 msn uyarı süresi ile 50 mV'dan düşük uyarı şiddetlerinde hastalarının çoğunda frenik siniri başarıyla uyardıklarını belirtmişler (11, 12). Ayrıca hastaların hiçbirinde 83 mV'un üzerinde uyarı verme gereksinimi olmamıştır. Çalışmamızda sağ tarafta ortalama uyarı şiddeti $26,2 \pm 9,6$ sol tarafta ise $28,7 \pm 10,3$ 'tü. Tüm sağlıklı gönüllülerde uyarı süresi olarak 0,1 msn kullanıldı ve yalnızca bir hastada optimal kayıt için 50 mV'un üzerinde bir şiddette uyarıma gereksinim oldu (53 mV). Bu hastanın boyun çevresi ortalamanın üzerindeydi (44 cm). Çalışmamızda daha düşük uyarı şiddeti ve süresinde yeterli şekilde frenik sinirin uyarılabildiğini gördük ve çalışmalardaki farklı frenik sinir uyarı yerlerinin kullanılmasının bunun nedeni olabileceğini düşündük. Ayrıca Bolton tarafından editöryal yazısında tariflenen SKM kasının arka sınırında klavikulanın 2-3 cm yukarısında, yaklaşık krikoid kıkırdak hizasından elektriksel uyarımın en optimal metod olduğunu gözlemledik (61). Frenik sinir anatomisini incelediğimizde sinirin SKM kasının arka bacağının altından geçmesi sebebiyle tariflenen bölgeden eğik uçlu stimülatörü kasın altına doğru yerleştirerek elektriksel stimülasyonu gerçekleştirdik ve düşük uyarı şiddetinde uygun uyarımı yapabildik.

Frenik sinir C3-C4-C5 segmentlerinden köken almakta ve daha çok lifi C4 kökünden almaktadır. Ayrıca frenik sinirin ileti çalışmalarında uyarıldığı bölgede sinir skalen anterior kasının ön yüzünden aşağı doğru seyrederken, kasın arkasından ise

brakiyal pleksus geçmektedir. Bu iki yapının yakın ilişkisi nedeniyle frenik sinirin uyarımı sırasında hemen arkasından geçen brakiyal pleksusun uyarımından kaçınmak güç, fakat önemlidir. Bu amaçla tüm çalışmalarda frenik sinirin izole uyarılıp eş zamanlı pleksus uyarımından kaçınılmaya çalıştık. Fakat önceki çalışmalarda kolda hareketin ve kasılmanın olmaması gözlemlenerek pleksus uyarımından kaçınıldığı belirtilmişti, biz çalışmamızda biceps kasına kayıt elektrodu koyarak eş zamanlı brakiyal pleksus uyarımından kaçındığımızı kesin şekilde gösterdik. Lou ve ark. tarafından alt göğüs duvarından kayıtlar (6-8. interkostal aralık ve 3-5 cm distali) frenik sinir uyarımında eğer brakiyal pleksusun eş zamanlı uyarısı da olduğunda daha kısa latanslı kayıtlar elde edildiği gösterilmiştir (145). Çalışmamızda eş zamanlı brakiyal pleksus katılımı olan kayıtlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Fakat gözlemsel olarak aynı hastada pleksus katılımı da olduğunda izole yanıtla göre frenik sinir motor yanıt başlangıç latansının daha kısa olduğu dikkatimizi çekti. Bu sebeple doğru şekilde frenik sinir incelemesi için brakiyal pleksus uyarımından mutlaka kaçınılmalıdır.

Katılımcılarda selektif diyafram uyarımını yukarıda tariflenen şekilde yaparken sağ tarafta zorlanmazken sol tarafta pleksus uyarımından kaçınmak daha önce Maranhao ve ark.'nın belirttiği gibi bazı katılımcılarda daha güç oldu (6). Uyarı yerini kaydettiğimiz 57 hastanın %61,4'ünde bu sebeple solda frenik sinir uyarımı için eğik uçlu uyarıcı elektrodun başını laterale doğru çevirerek elektriksel uyarı verdik ve bu sayede izole olarak frenik siniri uyararak brakiyal pleksus uyarımından kaçındık ve daha optimal yanıtlar aldık. Sol tarafta frenik sinir uyarısı, hastalarımızın ikisinde klavikulanın üstünden yatay şekilde ve birinde de SKM'nin arka bacağına medyalinden optimal şekilde yapılabilirdi. Sağda ise izole ve optimal frenik sinir uyarısı için yalnızca 1 hastada klasik olarak tanımladığımız yer dışında klavikulanın hemen üzerinden uyarı vermek durumunda kaldık. Diğer tüm katılımcılarda tariflediğimiz yerden kolaylıkla frenik sinir uyarısı yapılabilirdi. Uyarı yerinin sağ ve sol tarafta farklı olması, solda genellikle sağa kıyasla hafifçe lateralden uygun uyarının yapılabilmesi nedeniyle sol tarafta frenik sinirin boyundaki trasesinin, muhtemelen aşağıda kalbin etrafını dolandığı için, sağa göre farklı ve daha lateralden geçiyor olabileceği şeklinde bir anatomik varyasyon ile ilişkili olabileceğini düşündük.

2.Normal Veriler ve Değerlendirilmesi

Önceki çalışmalarda diyafram iletilerinde farklı latans ve genlik normal değerleri belirtilmiştir. Çalışmamızda frenik sinir latansını Markand ve ark.'na göre daha kısa, Maranhao ve ark.'na göre daha uzun bulduk (6, 10). Vincent ve ark.'na kıyasla normal latans değerlerimiz hafifçe kısaydı (12). Diğer bazı çalışmalar ile de benzer sonuçlara ulaştık (9, 11). Markand ve ark. çalışmasında frenik sinir uyarı yeri olarak tiroid kıkırdağın daha yukarısını seçtikleri için diğer çalışmalara göre daha uzun latanslı yanıtlar elde ederken diğer çalışmalardaki farklılığın da katılımcı sayısındaki fark ve aktif elektrodun ksifoid çıkıntı veya 5 cm üzeri olarak seçilmesi olabileceğini düşündük.

Ortalama frenik sinir motor yanıt genliğini Vincent ve arkadaşlarına göre daha yüksek, Podnar ve ark.'nın çalışmasına göre daha düşük bulduk (0,66 mV vs 0,38 mV / 0,66 mV vs inspiryumda 1,0 mV ekspiryumda 0,72 mV) (11, 12). Diğer çalışmalarla benzerdi (6, 9, 10). Yapılan çalışmalardaki ortalama genlik değerleri benzer olmakla beraber bireysel değerlerin geniş bir yelpazede değişmesi sebebiyle normal değerlerin alt sınırları daha büyük farklılık göstermektedir. Normalin alt sınırı için elde ettiğimiz değerler Chen ve ark. ($>0,3$ mV) ile benzerdi (9). Önceki çalışmalardan Vincent ve ark.'na göre ($>0,2$ mV) daha yüksek, diğer çalışmalardan daha düşük alt sınırlar bulduk (ekspiryum 0,47 mV inspiryum 0,67 mV, $>0,4$ mV, ekspiryum $>0,33$ mV inspiryum $>0,46$ mV) (6, 10, 11). Bireysel değerlerdeki farklılık yelpazesinin geniş olması sebebiyle katılımcı sayısı arttıkça daha düşük alt sınırlar elde edilmekte ve bu farklılıklar katılımcı sayımızın fazla olmasıyla açıklanabilmektedir.

Frenik sinir motor yanıtı başlangıcı negatif pik yapan, bifazik morfolojide bir yanıttır. Diyafram kası da yere paralel uzanan, karın ve göğüs boşluklarını birbirinden ayıran, ortasında santral tendonun bulunduğu, kubbe şeklinde tepelenmesi olan, hareketle şekli ve yeri değişen, ince yapıda bir kas olmasıyla rutin incelemede çalışılan kaslardan farklı yapıdadır. Bu sebeple motor yanıt süresi rutin çalışılan kaslardan daha uzundur ve bifazik bir morfolojidedir. Diyafram kasının bu anatomik farklılığından, özellikle de kubbe şeklinde yapısından dolayı, Carvallo ve ark. gibi elektrofizyolojik olarak tepeden tepeye genliğin diyafram kasının toplam BKAP genliğini daha doğru yansıttığını düşünmekteyiz. ALS hastalarında diyafram iletileri konusunda çalışmaları olan Pinto ve ark.'da çalışmalarında tepeden tepeye genlik kullanarak 'cut off' değeri oluşturmuş ve bu değerle ALS hastalarında solunum tutulumunu öngerebilmiştir (64).

Ayrıca aynı ekip tarafından yine tepeden tepeye genliğin ALS’de solunum kötüleşmesi için bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (62).

3.Sağ-Sol ve Ön-Arka Diyafram Farkı

Sağ ve sol diyafram yarılarının elektrofizyolojik parametreleri arasında ilk elektrod pozisyonunda anlamlı farklılık saptamadık. İkinci elektrod pozisyonunda sağda latans sola göre hafifçe uzundu ($p:<0,05$). Arka diyafram parçalarını kaydeden elektrod pozisyonlarında ise sol frenik sinir motor latansı sağa kıyasla anlamlı derecede uzundu (3. elektrod pozisyonu için $p:<0,05$; 4. elektrod pozisyonu için $p: \leq 0,001$). Frenik sinir sağ ve sol taraflarda farklı yollar izleyerek sağda T8 seviyesinde vena cavanın geçtiği boşluktan diyafram alt yarısına geçerken, sol frenik sinir solda santral tendondan geçer ve her iki sinir de genellikle diyaframın 5-15 mm üzerinde öne, yana ve arkaya giden dallara ayrılır. Ön parçaya giden dal ayrım noktasının daha proksimalinde olduğu için muhtemelen daha kalın çaplı iken arkaya inen dallar giderek daha ince çaplı olmaktadır. Ayrıca hayvan çalışmalarında iki frenik sinir arasında lif sayısı farkı da gösterilmiştir. Ön ve arkadan kayıtlama ile elde edilen latans farkının bu şekilde açıklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, arka kayıtlamalarda sağ ve sol yarılardaki latans farkının da frenik sinirin sağ, sol diyafram yarılarının ön ve arka kısımlarında dallanma bölgelerindeki ve akson çaplarındaki farklılıktan kaynaklanması ile açıklanabilmektedir.

Üçüncü ve dördüncü elektrod pozisyonlarında diyaframın arka parçalarını (krural parçası ve kostal parçanın arka lateral bölümü) yüzeysel elektrodlar ile kaydederek elektrofizyolojik özelliklerini ortaya koymayı amaçladık. Önceki çalışmalarda diyaframın arka kısmının kayıtlanması konusunda yeterli bilgi yoktu. Fakat diyaframın arka kısmının işlevleri de giderek önem kazanmaktadır. Özellikle ALS hastalarında diyafram pili uygulaması için intakt bir frenik sinir ve yeterli diyafram kalınlığı ($>2\text{mm}$) olması gerekir. Bunun için diyaframın yüzeysel elektrodlar ile çepeçevre kayıtlanmasının faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bunun yanında diyafram pilinin takibinde de uyarının ön ve arka diyafram parçalarına homojen olarak yayıldığını göstermek için de diyafram arka parçasının kayıtlanması önemlidir.

Ayrıca solunum işinde diyaframın kostal parçası ön plandayken gastroözofageal işlevlerde de krural parça ön plandadır. Sağ krura genellikle özofageal hiatusu oluşturmak için ikiye ayrılır ve özofageal sfinkter benzeri bir diyafram yapısı oluşturarak aort boşluğunun ön tarafında (yaklaşık 10. vertebra hizası) tekrar birleşir.

Günümüzde gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) için diyaframın krural parçasının önemi bilinmektedir. Bu nedenlerle diyaframın arka parçasının kayıtlanması GÖRH tanısı, tedavi ve takibinde önemli bir yeri olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda üçüncü ve dördüncü elektrod pozisyonlarında, onlarla yaklaşık aynı uzaklıktaki ikinci elektrod pozisyonuyla benzer latans alt sınırları elde etmişken, latans değerlerinin üst sınırı ikinci elektrod pozisyonundan daha uzundu. Bunun yanı sıra ön taraf kayıtlarından daha düşük genlikli yanıtlar elde ettik ve bazı hastalarda sağ, sol veya her iki taraftan BKAP yanıtı kaydedemedik (3. pozisyon için %30,1; 4. pozisyon için %17,5). Bunun sebebinin krural parçanın daha küçük hacimli olması olabileceğini ve her hastada kayıt alamamamızın sebebinin de kişiden kişiye değişen anatomik farklılıklar olabileceğini düşündük. Çalışmamızda özofageal bir katater kullanmamamız nedeniyle doğrudan krural parçanın kaydedilebildiğini teyit edemedik. Ayrıca latissimus dorsi veya romboid kasları yerleşim yerleri sebebiyle diyafram kaydını zorlaştırabilir. Fakat, düşük şiddet ve kısa uyarı süresi ile latissimus dorsiye innerve eden, C6-C7-C8 köklerinden çıkan torakodorsal sinirin uyarılmadığını düşünmekteyiz. Çünkü eş zamanlı olarak kaydedilen, C5-C6-C7 segmentlerinden lif alan muskulokutanöz sinir tarafından innerve edilen biceps kasında herhangi bir BKAP kaydetmedik. Bu verilerimiz diyafram kasının arka parçasının yüzeysel elektrodlarla kaydedilebilmesi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.

4.Kadın-Erkek Cinsiyet Farkı

Kadın ve erkek grupları arasındaki farklılığa baktığımızda ilk elektrod pozisyonunda hem sağ hem de sol diyafram yarıları için erkeklerdeki latans, genlik ve alan değerleri kadınlara göre yüksekti. Önceki çalışmalarda benzer bulgulara ulaşılmış, Podnar ve ark. latans farkını değerlendirmemişti (6, 11, 12). Mier ve ark. ise kadın ve erkekler arasında latans farkı bulmamıştı (147). Erkeklerde latansın uzun olmasının nedeninin ortalama boylarının daha uzun olması ve BKAP genlik ve alan değerlerinin yüksek olmasının nedeninin de kas kütlelerinin ile ilişkili olabileceğini düşündük. Ayrıca kadın ve erkeklerde göğüs kafesinin yapısı, diyaframın konumu ve kostal marjinin açılanmasındaki farkın araştırıldığı bir çalışmada incelenen tüm akciğer hacimlerinde, kadınlar erkeklere göre boyla ilişkili olarak daha küçük radyal göğüs

kafesi boyutlarına, daha fazla kaburga eğimine, omurgaya göre karşılaştırılabilir bir diyafram kubbe pozisyonuna ve daha kısa diyafram uzunluğuna sahip bulunmuştur (148). Kadın ve erkek arasındaki kas kütlesi farkının yanı sıra kostal marjindeki aç farkı, kısa diyafram olması ve küçük göğüs kafesi nedeniyle kadınlarda daha düşük BKAP genliklerinin elde edildiği düşünülmüştür. Fakat frenik sinir latansı ve BKAP genliğindeki alt sınırlar belirlenirken kadın ve erkek arasında fark görülmemiştir.

5.Korelasyon Analizleri

Çalışmamızda tüm elektrod pozisyonlarında frenik sinir motor yanıt latansını yaş, boy, kilo, BMI, boyun çevresi, göğüs çevresi ve sternum uzunluğu ile korele bulduk. Önceki birçok çalışmada da yaş ve boy ile korele bulunmuştu (6, 9, 11, 12, 149). Yaş ve latansın korelasyonu önceki çalışmalarda yaşlandıkça geniş miyelinli liflerdeki değişik derecelerdeki kayıp ile açıklanmaktadır (9, 12). Podnar ve ark. frenik sinir uzunluğunun en iyi belirteci olan sternum uzunluğu ile frenik latansı korele bulmasa da çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyonu gösterdik ($r=0,408$; $p=0,001$) (11). İkinci ve dördüncü elektrod pozisyonlarında kilo ile genlik arasında negatif korelasyon bulduk. Aynı negatif korelasyon göğüs çevresi ile genlik arasında yoktu. Bu iki elektrod pozisyonu da yağ doku birikiminin daha yoğun olduğu lateral göğüs duvarında bulunduğu için negatif korelasyonun buna bağlı olduğu düşünüldü.

Chen ve ark. aktif sigara kullanan veya daha önce sigara kullanmış olan katılımcıların BKAP genliklerinin sigara kullanmayan katılımcılara göre yüksek olduğunu belirtmiş ve bunu subklinik amfizeme bağlamıştır (9). Fakat biz Vincent ve ark'na benzer şekilde negatif veya pozitif bir korelasyon saptamadık (12).

Spor yapan ve yapmayan katılımcılar arasında frenik sinir latansı ve BKAP genlikleri arasında farklılık görmedik. Fakat katılımcıların hangi spor türlerini ne derecede yaptığı, kas oranı gibi verilerimiz olmadığı için alt gruplarını değerlendiremedik. Ayrıca doğrudan diyaframın sık kullanıldığı üfleli müzik aleti kullanan veya ses sanatçıları çalışmamızda olmadığı için bunun diyafram BKAP parametrelerine etkisini inceleyemedik.

B-GBS Grubu

1.Klinik ve Elektrofizyolojik Özellikler

Hasta grubunda GBS alt tip dağılımı ülkemizdeki alt tip sıklığıyla benzerdi. Bu sayede verilerimizin topluma genellenebilirliği artmıştır. Sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında benzer boyun çevresine sahip hastalarda uyarı şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük. Sağlıklı gönüllülerde yalnızca bir hastada uyarı şiddeti 50 mA üzerinde olmakla beraber, GBS grubunda 6 hastada 50 mA üzerinde uyarı şiddetine çıkıldı. Ayrıca 2 hastada uyarı süresinin 0,2 ms olarak artırılması gerekti. Bunun sebebinin GBS’nda bilinen uyarılma güçlüğü olabileceğini düşündük. Ayrıca GBS grubunun frenik sinir latansı anlamlı derecede yüksekti ($p \leq 0,001$). Frenik sinir iletilerinin özellikle demiyelinizasyonu net bir şekilde gösterebildiğini düşündük.

GBS tanıli hastalar, elde ettiğimiz normal değerlere göre incelendiğinde Zifko ve ark.’na benzer (%83), Sen ve ark.’ndan daha yüksek oranda hastanın (%82,6, 19/23) diyafram incelemesi anormaldi (67, 68). Frenik sinir incelemesi anormal hastaların yaşı, incelemesi normal olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p = 0,027$). Her ne kadar yaş ile birlikte frenik BKAP latansının uzadığı bilinse de iki grup arasındaki farkın yalnızca yaş ile açıklanamayacak derecede olduğu ve hastalıkta frenik sinir etkilenmesinin solunum sıkıntısı olmadan da sık görülebileceğini düşündük.

2.Korelasyon Analizleri

Önceki çalışmalarda İto ve ark. solunum tutulumunun latans ve genlikle; Sen ve ark. latans, genlik, alan ve süreyle; Ganapaty ve ark. frenik sinir ileti zamanıyla; Basiri ve ark. ise genlik, süre ve latansla korele olduğunu söylemişlerdir (25, 66, 67, 150). Bizim çalışmamızda ise tüm bu çalışmaların aksine Zifko ve ark.’na benzer şekilde solunum ve klinik parametreleri latansla korele değildi (68). Klinik durumun göstergesi olan MRC Sum Skoru ve solunum tutulumunun belirleyicisi olan EGRİS skoru, sağ frenik sinir BKAP negatif pik süresi (MRC skoru için $r=0,442$, $p= 0,045$; EGRİS skoru için $r=-0,573$, $p= 0,005$) ve alanı (MRC skoru için $r=0,602$, $p= 0,006$; EGRİS skoru için $r=-0,463$, $p= 0,040$) ile korelasyon göstermekteydi. Ayrıca klinik durumun belirteci olan Hughes skoru da sağ ve sol frenik sinir BKAP alanı ile negatif korelasyon

göstermekteydi (sağ $r=-0,480$, $p= 0,032$; sol $r=-0,518$, $p= 0,028$). Rutin çalışılan kasların aksine daha uzun süreli bir yanıt olan diyafram BKAP için diyaframın durumunu göstermesi açısından solunumun fazından (inspiryum ve ekspiryum) da etkilenmeyen alanın, BKAP tabandan tepeye genliğinden daha ön planda olduğunu düşünmekteyiz. Frenik sinir BKAP alanı görüldüğü gibi hem solunum hem de klinik parametrelerle korelasyon göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastalardan 2'sinin solunum sıkıntısı yakınması vardı ama hiçbirinin mekanik ventilasyon ihtiyacı olmadı. Bu hastalardan birinde iki yanlı yanıt alınamazken diğer hasta ise en düşük frenik sinir BKAP alanına sahipti (sağda alan $0,3 \text{ mV*ms}$, solda alan 2 mV*ms). Bu veriler hasta sayısı kısıtlı olsa da frenik sinir alanı ile solunum tutulumunun korelasyonunu desteklemektedir.

Frenik sinir elektrofizyolojik verilerinin medyan ve ulnar sinir verileri ile korelasyonu değerlendirildiğinde frenik sinir latansı ile medyan, ulnar sinir latansları ve minimum F latansları pozitif korelasyon gösteriyordu. Aynı şekilde frenik sinir BKAP genliği de ulnar ve medyan sinirlerin BKAP genliği ile koreleydi. Bu bulgular GBS tanısı ve takibinde rutin inceleme şemasında incelediğimiz sinirlerle frenik sinir arasındaki güçlü korelasyonu ve GBS tanı ve takibinde frenik sinir ileti incelemelerinin önemini bir kez daha göstermektedir.

3.Frenik Sinir İletisinin Alt Tip Tanısına Katkısı

Frenik sinir latansını her iki tarafta da hasta grubunda anlamlı derecede uzun bulduk ($p: \leq 0,001$). Fakat latansın herhangi bir klinik parametre ile korelasyonu yoktu. Latans uzamasının klinik kötüleşme veya solunum tutulumunun gösterilmesinden ziyade GBS alt gruplarının tanısında önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda Uncini kriterlerine göre alt tip ayrımı yapılamayan bir hasta, frenik sinir latansının normalin üst sınırının %130'undan uzun olması nedeniyle AİDP tanısı aldı. Ayrıca frenik sinir latansı üst sınırının %110 ve üzeri sınır olarak alınırsa, demiyelinizan grup %84,6 duyarlılık ve %87,5 gibi kabul edilebilir düzeyde özgüllükle tanınabilmektedir.

Frenik sinir BKAP tepeden tepeye genliği de GBS alt gruplarının tanısında önemlidir. BKAP genliği %80 ve altında olan hastalar aksonal alt tip olarak sınıflandırıldığında, aksonal ayrımı düşük duyarlılık (%37,5) fakat yüksek özgüllükle (%100) yapılabilmektedir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda diyafram kasının yüzeyel elektrodlar aracılığıyla kaydedilerek optimal uyarı ve kayıt yerlerinde normal değerlerini belirledik. Bunun yanında daha önce yüzeyel elektrodlar ile kaydedilmeyen diyaframın arka kısmını kaydederek çeşitli hastalık modellerinde kullanılabilmesi için literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Diyafram kası bilinen kas-tendon bağlantısından farklı şekilde anatomik bir yapıya sahip olması nedeniyle farklı kayıt bölgelerinde farklı latanslı yanıtlar kaydedildi ve diyaframın arka parçasında ön tarafa kıyasla daha uzun latanslı yanıtlar elde ettik. Frenik sinirin anatomik dallanmaları ve diyaframın kas-kavşak yapısının ileri incelemelerle çalışılmasına ihtiyaç vardır.

Diyaframın yüzeyel elektrodlar ile kaydı için en yüksek genlikli ve kolay kaydedilebilir kayıt yeri kullandığımız ilk elektrod pozisyonudur. Uyarı yeri için klasik tarif edilen SKM kasının arka bacağına arkasında klavikulanın 2-3 cm yukarısı veya krikoid kıkırdak hizasından uyarım sağ tarafta kolay olmakla beraber sol tarafta sağa göre hafifçe lateralden uyarım yapılmalıdır. Frenik sinir SKM kasının arkasında skalen anterior kasının üzerinde seyrettiği için eğik uçlu elektrodla uyarımın daha izole ve rahat bir uyarım sağlayacağını düşünmekteyiz. Pleksus uyarımından kaçınmak için düşük uyarı süresi kullanılmalı ve uyarı şiddeti yavaşça arttırılmalıdır. Pleksus uyarımından kaçındığımızı göstermek için gözlemin yetersiz olabileceğini, mümkünse eş zamanlı brakiyal pleksustan innerve olan bir kasın kaydedilmesinin daha doğru bir yaklaşım olacağını düşünmekteyiz.

Frenik sinir iletisi için normal değerler belirlerken ilk elektrod pozisyonunda sağ ve sol tarafta istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı için sağ ve sol taraftan elde edilen değerlerin aritmetik ortalamasını kullandık. İlk elektrod pozisyonunda frenik sinir latans üst sınırını 7,7 msn, tabandan tepeye genlik alt sınırını 0,30 mV, tepeden tepeye genlik alt sınırını 0,45 mV, negatif pik süresi üst sınırını 24,15 ms ve alan alt sınırını 3,05 mV*ms olarak belirledik. Diyafram BKAP genliğini daha doğru ifade ettiğini düşündüğümüzden tepeden tepeye genliğin kullanılmasını öneriyoruz.

Birçok nöromusküler hastalıkta solunum kası tutulumu görülmektedir. Bu hastalarda az da olsa pnömotoraks riski nedeniyle diyaframın iğne EMG ile incelenmesinden kaçınılmaktadır. Frenik sinirin yüzeyel elektrodlarla iletisi rutin ileti incelemelerinde bulunmamakta ve birçok merkezde sıklıkla yapılmamaktadır. Fakat yüzeyel elektrodlar ile frenik sinir iletisi kolaylıkla yapılabilir ve hastalar için kolay tolere edilebilir bir yöntemdir. Bu nedenle özellikle solunum tutulumu olan hastalıklarda rutin ileti incelemelerinin yanında frenik sinir iletisi de yapılmalıdır. Frenik sinir ileti incelemelerinin tanıdan ziyade hastalık takibinde de önemli olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır.

GBS, solunum tutulumunun mortalite ve morbiditede önemli olduğu nöromusküler hastalıklardan biridir. Yine bu hastaların değerlendirmesinde rutin incelemelerde frenik sinir ileti incelemesi yapılmamaktadır. Çalışmamızda frenik sinir BKAP alanı ile klinik ve solunumsal parametreleri korele bulduk. Bu nedenle hastalık tanısı ve prognozunun takibi açısından frenik sinir ileti incelemesinin katkısı olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca frenik sinir parametrelerini, üst ekstremité median ve ulnar sinir parametreleri ile korele bulduk. Bu sinirlerin kaydedilemediği veya düşük genlikli elde edildikleri durumda, frenik sinir ileti incelemelerinin hastalık şiddeti ile ilgili bilgi verebileceği düşünülebilir.

Gelecekte muhtemelen farklı şekilde tedavi edilecek olan GBS alt tiplerinin belirlenmesi bu hastalıkların patofizyolojilerini daha iyi anlamak açısından önemlidir. Çalışmamızdaki sonuçlara göre frenik sinir latansı normal değerin üst sınırının %110 ve üzeri sınır olarak alındığında, demiyelinizan grup %84,6 duyarlılık ve %87,5 özgüllükle tanınmaktadır. Diyafram iletilerinin GBS hastalarında rutin inceleme olarak değerlendirilmesi alt tip gruplamasının doğru şekilde yapılmasını sağlayacak ve kullanılan kriterlere göre demiyelinizan veya aksonal olarak gruplanamayan hastaların tanı almasına katkıda bulunabilecektir.

Sağlıklı grupta yeterli sayıda katılımcı olması, frenik sinirin düşük uyarı süresinde (0,1 ms) ve çevresel yayılım olmadan yapılması, eş zamanlı brakiyal pleksus uyarımından kaçınıldığının elektrofizyolojik olarak gösterilmesi, hasta grubunda alt grup sıklığının ülkemizdeki dağılımla benzer olması ve GBS alt tiplerinin iki inceleme sonucunda yapılmış olması çalışmamızın güçlü yönleridir.

Çalışmamızda diyafram arka kısmının kayıtlanması sırasında elektrod altındaki başka kaslardan yansıyabilecek potansiyelleri dışlamak için transözofageal veya iğne elektrod kullanmadık. Bu nedenle diyaframın kosta parçasının arka tarafı ve krural parçasının yüzeysel elektrodlar ile kayıtlanması için daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca pandemi döneminde bulaş riskinin yüksek olması nedeniyle solunum fonksiyon testlerinin bir dönem yapılmaması ve sonrasında da yalnızca zorunlu durumlarda yapılmaya başlanması nedeniyle sağlıklı grup ve hasta grubunda solunum fonksiyon testleri yapılamamıştır. Bu nedenle hastalarımızın solunum tutulumlarını çeşitli skorlama yöntemleri, doktor gözlem ve muayeneleriyle değerlendirdik. Ayrıca çalışmaya katılan hastalar arasında mekanik ventilasyona ihtiyacı olan hasta olmaması ve solunum sıkıntısı şikâyeti olan hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Sonuç olarak bu çalışma ile frenik sinir ileti incelemesinin Türk toplumu için normal değerleri belirlenmiştir. Ayrıca kullandığımız yöntem hasta tarafından kolay tolere edilebilir olması nedeniyle özellikle solunum tutulumu ile seyreden nöromusküler hastalıkların tanı ve takibinde rutin olarak kullanılabilir.

VII. KAYNAKLAR

1. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet*. 2021.
2. Downey R. Anatomy of the normal diaphragm. *Thorac Surg Clin*. 2011;21(2):273-9, ix.
3. Anraku M, Shargall Y. Surgical conditions of the diaphragm: anatomy and physiology. *Thorac Surg Clin*. 2009;19(4):419-29, v.
4. Bellemare F, Bigland-Ritchie B. Assessment of human diaphragm strength and activation using phrenic nerve stimulation. *Respiration Physiology*. 1984;58(3):263-77.
5. Young RL, Page AJ, Cooper NJ, Frisby CL, Blackshaw LA. Sensory and motor innervation of the crural diaphragm by the vagus nerves. *Gastroenterology*. 2010;138(3):1091-101 e1-5.
6. Maranhao AA, Carvalho S, Caetano MR, Alamy AH, Peixoto EM, Filgueiras P. Phrenic nerve conduction studies: normative data and technical aspects. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(12):869-74.
7. Davis JN. Phrenic nerve conduction in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1967;30(5):420-6.
8. Bolton CF. AAEM minimonograph #40: clinical neurophysiology of the respiratory system. *Muscle Nerve*. 1993;16(8):809-18.
9. Chen R, Collins S, Remtulla H, Parkes A, Bolton CF. Phrenic nerve conduction study in normal subjects. *Muscle Nerve*. 1995;18(3):330-5.
10. Markand ON, Kincaid JC, Pourmand RA, Moorthy SS, King RD, Mahomed Y, et al. Electrophysiologic evaluation of diaphragm by transcutaneous phrenic nerve stimulation. *Neurology*. 1984;34(5):604-14.
11. Resman-Gaspersc A, Podnar S. Phrenic nerve conduction studies: technical aspects and normative data. *Muscle Nerve*. 2008;37(1):36-41.
12. Vincent M, Court-Fortune I, Costes F, Antoine JC, Camdessanche JP. Phrenic Nerve Conduction in Healthy Subjects. *Muscle Nerve*. 2019;59(4):451-6.
13. Dionne A, Parkes A, Engler B, Watson BV, Nicolle MW. Determination of the best electrode position for recording of the diaphragm compound muscle action potential. *Muscle Nerve*. 2009;40(1):37-41.
14. McKhann G, Cornblath D, Ho T, Griffin J, Li C, Bai A, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *The Lancet*. 1991;338(8767):593-7.

15. Hadden R, Cornblath D, Hughes R, Zielasek J, Hartung HP, Toyka K, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. *Annals of neurology*. 1998;44(5):780-8.
16. Rajabally YA, Hiew FL, Winer JB. Influence of timing on electrodiagnosis of Guillain-Barre syndrome in the first six weeks: a retrospective study. *J Neurol Sci*. 2015;357(1-2):143-5.
17. Uncini A, Ippoliti L, Shahrizaila N, Sekiguchi Y, Kuwabara S. Optimizing the electrodiagnostic accuracy in Guillain-Barre syndrome subtypes: Criteria sets and sparse linear discriminant analysis. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(7):1176-83.
18. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, Zielasek J, Hartung HP, Toyka KV, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. *Ann Neurol*. 1998;44(5):780-8.
19. 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 (Pt 3):597-605.
20. Rajabally YA, Durand MC, Mitchell J, Orlikowski D, Nicolas G. Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barre syndrome subtype: could a single study suffice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):115-9.
21. Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barre syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12(12):1180-8.
22. Capasso M, Notturmo F, Manzoli C, Uncini A. Involvement of sensory fibres in axonal subtypes of Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(6):664-70.
23. Hiraga A, Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, Kanesaka T, Koga M, et al. Patterns and serial changes in electrodiagnostic abnormalities of axonal Guillain-Barre syndrome. *Neurology*. 2005;64(5):856-60.
24. Shahrizaila N, Goh KJ, Abdullah S, Kuppusamy R, Yuki N. Two sets of nerve conduction studies may suffice in reaching a reliable electrodiagnosis in Guillain-Barre syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(7):1456-9.
25. Ito H, Ito H, Fujita K, Kinoshita Y, Takanashi Y, Kusaka H. Phrenic nerve conduction in the early stage of Guillain-Barre syndrome might predict the respiratory failure. *Acta Neurol Scand*. 2007;116(4):255-8.
26. Derenne JP, Debru A, Grassino AE, Whitelaw WA. The earliest history of diaphragm physiology. *Eur Respir J*. 1994;7(12):2234-40.
27. Bollack J. Empédocle: Les origines: édition et traduction des fragments et des témoignages: Éditions de Minuit; 1969.
28. Furley DJ. Theories of Respiration before Galen. Galen on Respiration and the Arteries, ed David J Furley and JS Wilkie (Princeton: Princeton University Press, 1984). 1984:3-39.

29. Leonard WE. The fragments of Empedocles: Dalcassian Publishing Company; 1908.
30. Dechambre A. Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales: Asselin; 1864.
31. Solmsen F. Greek Philosophy and the Discovery of the Nerves. *Museum Helveticum*. 1961;18(4):169-97.
32. Von Staden H, Chalcedonius H. Herophilus: the art of medicine in early Alexandria: edition, translation and essays: Cambridge University Press; 1989.
33. Derenne JP, Debru A, Grassino AE, Whitelaw WA. History of diaphragm physiology: the achievements of Galen. *Eur Respir J*. 1995;8(1):154-60.
34. Goss CM. Galen on anatomical procedures (De anatomicis administrationibus). Translation of the surviving books with introduction and notes by Charles Singer. XXVI+ 289 pages, 26 figures. \$8.75. Oxford University Press, New York. *The Anatomical Record*. 1958;131(2):253-7.
35. Nistor CE, Ciuche A, Bontas E. General Aspects of Thoracic Surgery. *Thoracic Surgery: Springer*; 2020. p. 3-30.
36. Evman S, Dogruyol MT. Embryology, Anatomy and Physiology of the Diaphragm. *Toraks Cerrahisi Bulteni*. 2014;4(4):225-9.
37. Persaud T, Moore K. Body cavities, mesenteries, and diaphragm. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 7th ed Collingwood: Saunders. 2002:145-58.
38. Babiuk RP, Zhang W, Clugston R, Allan DW, Greer JJ. Embryological origins and development of the rat diaphragm. *Journal of Comparative Neurology*. 2003;455(4):477-87.
39. Merrell AJ, Kardon G. Development of the diaphragm -- a skeletal muscle essential for mammalian respiration. *FEBS J*. 2013;280(17):4026-35.
40. Sefton EM, Gallardo M, Kardon G. Developmental origin and morphogenesis of the diaphragm, an essential mammalian muscle. *Dev Biol*. 2018;440(2):64-73.
41. Bordoni B, Zanier E. Anatomic connections of the diaphragm: influence of respiration on the body system. *J Multidiscip Healthc*. 2013;6:281-91.
42. Keith A. The nature of the mammalian diaphragm and pleural cavities. *Journal of anatomy and physiology*. 1905;39(Pt 3):243.
43. Standring S. *Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice*: Elsevier Health Sciences; 2015.
44. Skandalakis LJ, Skandalakis JE. Diaphragm. *Surgical Anatomy and Technique*: Springer; 2014. p. 217-51.
45. Collis JL, Kelly T, Wiley A. Anatomy of the crura of the diaphragm and the surgery of hiatus hernia. *Thorax*. 1954;9(3):175.
46. Nair J, Streeter KA, Turner SMF, Sunshine MD, Bolser DC, Fox EJ, et al. Anatomy and physiology of phrenic afferent neurons. *J Neurophysiol*. 2017;118(6):2975-90.

47. Nason LK, Walker CM, McNeeley MF, Burivong W, Fligner CL, Godwin JD. Imaging of the diaphragm: anatomy and function. *Radiographics*. 2012;32(2):E51-70.
48. Oliver KA, Ashurst JV. *Anatomy, Thorax, Phrenic Nerves*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
49. Hidayet MA, Wahid HA, Wilson AS. Investigations on the innervation of the human diaphragm. *Anat Rec*. 1974;179(4):507-16.
50. Song A, Tracey D, Ashwell K. Development of the rat phrenic nerve and the terminal distribution of phrenic afferents in the cervical cord. *Anatomy and embryology*. 1999;200(6):625-43.
51. Pacia EB, Aldrich TK. Assessment of diaphragm function. *Chest surgery clinics of North América*. 1998;8(2):225-36.
52. Fogarty MJ, Mantilla CB, Sieck GC. Breathing: Motor Control of Diaphragm Muscle. *Physiology (Bethesda)*. 2018;33(2):113-26.
53. Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. Functional Significance of Cell Size in Spinal Motoneurons. *J Neurophysiol*. 1965;28:560-80.
54. Jodkowski J, Viana F, Dick TE, Berger A. Electrical properties of phrenic motoneurons in the cat: correlation with inspiratory drive. *Journal of neurophysiology*. 1987;58(1):105-24.
55. Bellingham MC. Driving respiration: the respiratory central pattern generator. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. 1998;25(10):847-56.
56. Sant'Ambrogio G, Frazier D, Wilson M, Agostoni E. Motor innervation and pattern of activity of cat diaphragm. *Journal of applied physiology*. 1963;18(1):43-6.
57. De Troyer A, Sampson M, Sigrist S, Macklem P. Action of costal and crural parts of the diaphragm on the rib cage in dog. *Journal of Applied Physiology*. 1982;53(1):30-9.
58. Sieck GC, Fournier M, Enad JG. Fiber type composition of muscle units in the cat diaphragm. *Neurosci Lett*. 1989;97(1-2):29-34.
59. Pickering M, Jones JF. The diaphragm: two physiological muscles in one. *J Anat*. 2002;201(4):305-12.
60. Hodges P, Butler J, McKenzie D, Gandevia S. Contraction of the human diaphragm during rapid postural adjustments. *The Journal of physiology*. 1997;505(2):539-48.
61. Bolton CF. Phrenic nerve conduction studies: technical aspects and normative data. *Muscle Nerve*. 2008;38(6):1658-9.
62. Miranda B, Gromicho M, Pereira M, Pinto S, Swash M, de Carvalho M. Diaphragmatic BKAP amplitude from phrenic nerve stimulation predicts functional decline in ALS. *J Neurol*. 2020;267(7):2123-9.
63. Pinto S, Alves P, Pimentel B, Swash M, de Carvalho M. Ultrasound for assessment of diaphragm in ALS. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(1):892-7.

64. Pinto S, Turkman A, Pinto A, Swash M, de Carvalho M. Predicting respiratory insufficiency in amyotrophic lateral sclerosis: the role of phrenic nerve studies. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(5):941-6.
65. Torrieri MC, Miranda B, Gromicho M, Pinto S, de Carvalho M. Reliability of phrenic nerve conduction study: In healthy controls and in patients with primary lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(5):994-9.
66. Basiri K DM, Haeri E. Phrenic nerve BKAP amplitude, duration, and latency could predict respiratory failure in Guillain-Barre syndrome. *Neurosciences (Riyadh).* 2012;17.
67. Sen BK, Pandit A. Phrenic Nerve Conduction Study in the Early Stage of Guillain-Barre Syndrome as a Predictor of Respiratory Failure. *Ann Indian Acad Neurol.* 2018;21(1):57-61.
68. Zifko U, Chen R, Remtulla H, Hahn AF, Koopman W, Bolton CF. Respiratory electrophysiological studies in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(2):191-4.
69. Durand MC, Prigent H, Sivadon-Tardy V, Orlikowski D, Caudie C, Devaux C, et al. Significance of phrenic nerve electrophysiological abnormalities in Guillain-Barre syndrome. *Neurology.* 2005;65(10):1646-9.
70. Landry O. Note sur la paralysie ascendante aigue. *Gaz Hebd Med Paris.* 1859;472:486.
71. Hughes RAC, Cornblath DR, Willison HJ. Guillain-Barre syndrome in the 100 years since its description by Guillain, Barre and Strohl. *Brain.* 2016;139(11):3041-7.
72. Creange A. Guillain-Barre syndrome: 100 years on. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(12):770-4.
73. Guillain G. Sur un syndrome de radiculo-nevrite avec hyperalbuminose du liquide cephalo-rachidien sans reaction cellulaire: remarques sur les caracteres cliniques et graphiques des reflexes tendineux. *Bell Mem Soc Med Paris.* 1916;40:1462-70.
74. Uncini A. Guillain-Barre syndrome: What have we learnt during one century? A personal historical perspective. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172(10):632-44.
75. Asbury A. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1978;3:565-6.
76. Huizinga R, Van Den Berg B, Van Rijs W, Tio-Gillen AP, Fokkink WJR, Bakker-Jonges LE, et al. Innate Immunity to *Campylobacter jejuni* in Guillain-Barré Syndrome. *Annals of neurology.* 2015;78(3):343-54.
77. Willison HJ, Goodyear CS. Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends in immunology.* 2013;34(9):453-9.
78. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *The Lancet.* 2016;388(10045):717-27.

79. Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137(Pt 1):33-43.
80. Liou L-S, Chung C-H, Wu Y-T, Tsao C-H, Wu Y-F, Chien W-C, et al. Epidemiology and prognostic factors of inpatient mortality of Guillain-Barré syndrome: A nationwide population study over 14 years in Asian country. *Journal of the neurological sciences*. 2016;369:159-64.
81. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, De Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. *Neuroepidemiology*. 2009;32(2):150-63.
82. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):123-33.
83. 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.
84. Huang W-C, Lu C-L, Chen SC-C. A 15-year nationwide epidemiological analysis of Guillain-Barré syndrome in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2015;44(4):249-54.
85. Jackson B, Zegarra JA, Lopez-Gatell H, Sejvar J, Arzate F, Waterman S, et al. Binational outbreak of Guillain-Barré syndrome associated with *Campylobacter jejuni* infection, Mexico and USA, 2011. *Epidemiology & Infection*. 2014;142(5):1089-99.
86. Jacobs B, Rothbarth P, Van der Meché F, Herbrink P, Schmitz P, De Klerk M, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology*. 1998;51(4):1110-5.
87. Islam Z, Jacobs B, van Belkum A, Mohammad Q, Islam MB, Herbrink P, et al. Axonal variant of Guillain-Barre syndrome associated with *Campylobacter* infection in Bangladesh. *Neurology*. 2010;74(7):581-7.
88. Hadden R, Karch H, Hartung H-P, Zielasek J, Weissbrich B, Schubert J, et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2001;56(6):758-65.
89. Mori M, Kuwabara S, Miyake M, Noda M, Kuroki H, Kanno H, et al. *Haemophilus influenzae* infection and Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2000;123(10):2171-8.
90. Salim OJ, Davidson A, Li K, Leach JP, Heath C. Brainstem encephalitis and acute polyneuropathy associated with hepatitis E infection. *Case Reports*. 2017;2017:bcr-2017-220799.
91. Griffin J, Li C, Ho T, Tian M, Gao C, Xue P, et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Annals of neurology*. 1996;39(1):17-28.
92. Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, Hattori T, Koga M, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and *Campylobacter jejuni* infection in Japan. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2000;48(4):624-31.

93. 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.
94. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, Keenlyside RA, Ziegler DW, Retalliau HF, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the national influenza immunization program, United States, 1976–1977. *American journal of epidemiology*. 1979;110(2):105-23.
95. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-barre syndrome. *The Lancet*. 2016;388(10045):717-27.
96. 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(4):310-5.
97. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P, et al. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020;7(4).
98. Oguz-Akarsu E, Ozpar R, Mirzayev H, Acet-Ozturk NA, Hakyemez B, Ediger D, et al. Guillain-Barré syndrome in a patient with minimal symptoms of COVID-19 infection. *Muscle & nerve*. 2020;62(3):E54-E7.
99. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(26):2574-6.
100. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *The Lancet Neurology*. 2020;19(5):383-4.
101. Feasby T, Hahn A, Brown W, Bolton C, Gilbert J, Koopman W. Severe axonal degeneration in acute Guillain-Barre syndrome: evidence of two different mechanisms? *Journal of the neurological sciences*. 1993;116(2):185-92.
102. Asbury AK, Arnason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. *Medicine*. 1969;48(3):173.
103. Hafer-Macko C, Sheikh K, Li C, Ho T, Cornblath D, McKhann G, et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1996;39(5):625-35.
104. Wanschitz J, Maier H, Lassmann H, Budka H, Berger T. Distinct time pattern of complement activation and cytotoxic T cell response in Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2003;126(9):2034-42.
105. Brostoff S, Levit S, Powers J. Induction of experimental allergic neuritis with a peptide from myelin P 2 basic protein. *Nature*. 1977;268(5622):752-3.

106. Gabriel C, Hughes R, Moore S, Smith K, Walsh F. Induction of experimental autoimmune neuritis with peripheral myelin protein-22. *Brain: a journal of neurology*. 1998;121(10):1895-902.
107. Hafer-Macko C, Hsieh ST, Ho TW, Sheikh K, Cornblath DR, Li CY, et al. Acute motor axonal neuropathy: an antibody-mediated attack on axolemma. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1996;40(4):635-44.
108. Griffin J, Li C, Macko C, Ho T, Hsieh S-T, Xue P, et al. Early nodal changes in the acute motor axonal neuropathy pattern of the Guillain-Barré syndrome. *Journal of neurocytology*. 1996;25(1):33-51.
109. Jacobs BC, Koga M, van Rijs W, Geleijns K, van Doorn PA, Willison HJ, et al. Subclass IgG to motor gangliosides related to infection and clinical course in Guillain-Barré syndrome. *Journal of neuroimmunology*. 2008;194(1-2):181-90.
110. Takigawa T, Yasuda H, Kikkawa R, Shigeta Y, Saida T, Kitasato H. Antibodies against GM1 ganglioside affect K⁺ and Na⁺ currents in isolated rat myelinated nerve fibers. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1995;37(4):436-42.
111. Yuki N, Taki T, Inagaki F, Kasama T, Takahashi M, Saito K, et al. A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. *The Journal of experimental medicine*. 1993;178(5):1771-5.
112. Malek E, Salameh J. Guillain-Barre Syndrome. *Semin Neurol*. 2019;39(5):589-95.
113. McGonigal R, Rowan EG, Greenshields KN, Halstead SK, Humphreys PD, Rother RP, et al. Anti-GD1a antibodies activate complement and calpain to injure distal motor nodes of Ranvier in mice. *Brain*. 2010;133(7):1944-60.
114. Plomp JJ, Willison HJ. Pathophysiological actions of neuropathy-related anti-ganglioside antibodies at the neuromuscular junction. *The Journal of physiology*. 2009;587(16):3979-99.
115. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodo-paranodopathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(10):1928-34.
116. Fukami Y, Wong A, Funakoshi K, Safri A, Shahrizaila N, Yuki N. Anti-GQ 1b antibody syndrome: anti-ganglioside complex reactivity determines clinical spectrum. *European journal of neurology*. 2016;23(2):320-6.
117. Ruts L, Drenthen J, Jongen J, Hop W, Visser GH, Jacobs B, et al. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology*. 2010;75(16):1439-47.
118. Yuki N, Kokubun N, Kuwabara S, Sekiguchi Y, Ito M, Odaka M, et al. Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes. *Journal of neurology*. 2012;259(6):1181-90.
119. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27 Suppl:S21-4.

120. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, et al. Guillain-Barre syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011;29(3):599-612.
121. Feasby Te, Gilbert Jj, Brown Wf, Bolton Cf, Hahn Af, Koopman Wf, Et Al. An Acute Axonal Form Of Guillain-Barré Polyneuropathy. *Brain*. 1986;109(6):1115-26.
122. McKhann G, Cornblath D, Griffin J, Ho T, Li C, Jiang Z, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Annals of neurology*. 1993;33(4):333-42.
123. Kushnir M, Klein C, Pollak L, Rabey J. Evolving pattern of Guillain–Barre syndrome in a community hospital in Israel. *Acta neurologica Scandinavica*. 2008;117(5):347-50.
124. Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, Misawa S, Notturmo F, Nasu S, et al. Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain–Barré syndrome: a Japanese–Italian collaborative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2012;83(1):23-8.
125. Yuan C-L, Wang Y-J, Tsai C-P. Miller Fisher syndrome: a hospital-based retrospective study. *European neurology*. 2000;44(2):79-85.
126. Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Archives of neurology*. 2001;58(6):913-7.
127. Vucic S, Cairns KD, Black KR, Chong PST, Cros D. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clinical neurophysiology*. 2004;115(10):2329-35.
128. Donofrio PD. Guillain-Barre Syndrome. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1295-309.
129. Yikilmaz A, Doganay S, Gumus H, Per H, Kumandas S, Coskun A. Magnetic resonance imaging of childhood Guillain–Barre syndrome. *Child's nervous system*. 2010;26(8):1103-8.
130. Gallardo E, Sedano MJ, Orizaola P, Sánchez-Juan P, González-Suárez A, García A, et al. Spinal nerve involvement in early Guillain–Barré syndrome: a clinico-electrophysiological, ultrasonographic and pathological study. *Clinical Neurophysiology*. 2015;126(4):810-9.
131. Rees J, Thompson R, Smeeton N, Hughes R. Epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in south east England. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998;64(1):74-7.
132. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(9).
133. Hughes RAC. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Therapeutic Apheresis*. 1997;1(2):129-30.
134. 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.

135. Syndrome FCGoPEiGB. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Annals of neurology*. 1997;41(3):298-306.
136. Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(10).
137. van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, Jacobs BC. Mortality in guillain-barre syndrome. *Neurology*. 2013;80(18):1650-4.
138. Zhang G, Lin J, Ghauri S, Sheikh KA. Modulation of IgG–FcRn interactions to overcome antibody-mediated inhibition of nerve regeneration. *Acta neuropathologica*. 2017;134(2):321-4.
139. Zhang G, Massaad CA, Gao T, Pillai L, Bogdanova N, Ghauri S, et al. Sialylated intravenous immunoglobulin suppress anti-ganglioside antibody mediated nerve injury. *Experimental neurology*. 2016;282:49-55.
140. Wang Y, Shi Q, Lv H, Hu M, Wang W, Wang Q, et al. IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* (IdeS) prevents disease progression and facilitates improvement in a rabbit model of Guillain-Barré syndrome. *Experimental neurology*. 2017;291:134-40.
141. Halstead SK, Zitman FMP, Humphreys PD, Greenshields K, Verschuuren JJ, Jacobs BC, et al. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain*. 2008;131(5):1197-208.
142. McGonigal R, Cunningham ME, Yao D, Barrie JA, Sankaranarayanan S, Fewou SN, et al. C1q-targeted inhibition of the classical complement pathway prevents injury in a novel mouse model of acute motor axonal neuropathy. *Acta neuropathologica communications*. 2016;4(1):1-16.
143. 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.
144. Uncini A, Kuwabara S. Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome: a critical revision and the need for an update. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(8):1487-95.
145. Luo YM, Polkey MI, Lyall RA, Moxham J. Effect of brachial plexus co-activation on phrenic nerve conduction time. *Thorax*. 1999;54(9):765-70.
146. Swenson MR, Rubenstein RS. Phrenic nerve conduction studies. *Muscle Nerve*. 1992;15(5):597-603.
147. Mier A, Brophy C, Moxham J, Green M. Phrenic nerve stimulation in normal subjects and in patients with diaphragmatic weakness. *Thorax*. 1987;42(11):885-8.
148. Bellemare F, Jeanneret A, Couture J. Sex differences in thoracic dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(3):305-12.
149. McKenzie DK, Gandevia SC. Phrenic nerve conduction times and twitch pressures of the human diaphragm. *J Appl Physiol* (1985). 1985;58(5):1496-504.

150. Gourie-Devi M, Ganapathy GR. Phrenic nerve conduction time in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(3):245-9.



VIII.EKLER

EK-1: GBS KLİNİK DEĞERLENDİRME FORMU:

Hasta adı:

Merkez:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Telefon/adresi:

(İlk EF değerlendirmede doldurulacak)

Şikayet başlangıcından sonra kaçınıcı gün:

Şikayet: Duysal () Motor () Otonom () Kranyal sinir ()
Solunum sıkıntısı () Ataksi () Oftalmoparezi ()

MRC sum score	Sağ	Sol
Deltoid		
Biseps		
Bilek ekstansiyonu		
ILP		
QF		
TA		

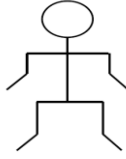
Toplam:

Nörolojik muayene (özet):

Okulomotor palsi	(.....)
Fasyal tutulum	(.....)
Solunum sıkıntısı	(.....)
Bulber tutulum	(.....)

Motor Muayene Özeti:

Duyu muayene özet:



Refleksler (adam üzerine işaretler)

Hughes fonksiyon skalası:
()Evre 0: sağlıklı;
()Evre 1: hafif bulgu ve belirtiler, koşabilir;
()Evre 2: 10 metre bağımsız olarak yürüyebilir;
()Evre 3: 10 metre destekle yürüyebilir;
()Evre 4: yatak veya tekerlekli sandalyeye bağımlı;
()Evre 5: günün bir kısmında solunum desteğine ihtiyacı var;
()Evre 6: X

Antesedan enfeksiyon/aşı/cerrahi:

Gastroenterit öyküsü var mı? (GAİTA MİKROSKOPİSİ, KÜLTÜR VARSA SONUCU)

Gangliosit antikoru:

Hastadan kan gönderildi mi? Evet (.....) Hayır (.....)

Şikayet başlangıcından ne kadar sonra kan alındı? (.....)

Kan alınırken hasta IVIG aldı mı? Evet (.....) Hayır (.....)

Başka hastalık veya ek bulgu:

	Categories	Score
Age at onset (years)	>60	1
	41-60	0.5
	≤40	0
Diarrhoea (≤4 weeks)	Absence	0
	Presence	1
GBS disability score (at 2 weeks after entry)	0 or 1	1
	2	2
	3	3
	4	4
	5	5
Erasmus GBS outcome score		1-7

Table 3: The Erasmus GBS outcome score

LP sonucu (kaçıncı gün yapılmış not et):

Protein: mg/dl

Hücre: (cins, adet)

Tedavi:

() IVIG (.....KÜRDE TOPLAM GR/KG)

() PE (TOPLAM DEĞİŞİM:.....)

() KS (.....GÜN, BAŞLANGIÇ DOZU: MPRD, BİTİŞ DOZU.....MPRD)

Progresyon ne zaman bitti (.....)

Motor iyileşme ne zaman başladı (.....)

Desteksiz yürüyebilme süresi(.....)

*hasta başlangıçta desteksiz yürüyemiyorsa

Semptomların progresyon süresi: () <4 hafta () >8 hafta

EGRİS SKORU		
-Hastaneye kaç gün içinde başvurdu?	<3 gün ☐	3-7 gün ☐ >7 gün ☐
-Bulber tutulumu var mı?	Var	Yok
-MRC toplam skoru kaç?	(.....)	

EK-2: DEĞERLENDİRME FORMU

Tarih:

Hasta adı:

Boy: cm

TC kimlik no:

Kilo: kg

Doğum tarihi ve yaşı:

Boyun çevresi: ...cm

Cinsiyet: ☐ K ☐ E

Sternum Uzunluğu: ... cm

Telefon/adresi:

Göğüs Çevresi: cm

	Uyarı Şiddeti	Uyarı Yeri
Sağ		
Sol		

Sigara kullanımı: Var ☐ Yok ☐ Bırakmış ☐Spor yapıyor musunuz? Evet ☐ Hayır ☐

Tıbbi Özgeçmişi:

EK-3: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Diyafram kası vücudumuzda nefes alıp vermek için en önemli kastır. Bu kasın işlevleri EMG ile araştırılabilir. “**Sağlıklı Bireylerde ve Akut Edinsel Polinöropati Hastalarında Frenik Sinir İncelemesi**” isimli çalışmamızda EMG ile saptanabilen solunum ile ilgili olan en önemli kas olan diyafram kasını uyaran sinir olan frenik sinirin öz nitelikleri araştırılacaktır. Bu araştırma sonucunda sağlıklı insanlarda diyafram kasının EMG ile incelenmesi ve normal verilerin elde edilerek yöntemin geliştirilmesi hedeflenmektedir. Muayene bulguları, yaş, boy, kilo ile ilgili bilgiler takip dosyanıza kaydedilecektir. Kısa bir görüşmenin ardından hiçbir girişimsel işlem gerektirmeyen nörolojik muayene yapılacaktır. Ardından laboratuvarımızda elektromiyografi (EMG) incelemesi yapılacaktır. EMG incelemesi; kol, bacak veya diğer vücut kısımlarında seçilen bazı sinirlerin duyu alanında cilt üzerine yerleştirilen ve deri bütünlüğünü bozmayan bir uyarıcı ve bir de alıcı (elektrot) aracılığı ile düşük şiddette elektrik akımı verilerek, elde edilen yanıtların değerlendirilmesidir. Elektrik akımı verildiği yerde hoş gitmeyen fakat dayanılabilir bir his oluşturur. Elektrikle uyarım ile inceleme sırasında ortaya çıkan ağrı/hoş olmayan his dışında beklenen bir yan etkisi ya da kalıcı bir zararı yoktur. Her yaş grubunda ve herkese yapılabilir; kalp pili veya beyin pili bulunan hastalarda sinir ileti incelemeleri yapılması tercih edilmez. Bu inceleme yöntemleri yarım yüzyıldır rutin olarak uygulanan araştırma yöntemleridir, hasta ya da gönüllüler üzerine herhangi bir zararı yoktur. Sinir ileti incelemeleri doktor veya bu konuda deneyimli bir EMG teknisyeni tarafından doktor gözetiminde yapılır. İnceleme süresi yapılması düşünülen işlemin kapsamına göre 15-45 dakika arasındadır.

Katılacağınız bu araştırma kapsamında boynunuzdan, cilt üzerine değen uyarıcılar kullanılarak elektrik uyarısı verilecek ve kol ve göğüs altı ve sırttaki kaslardan yüzeysel alıcılar ile kayıt yapılacaktır. Tek veya iki taraftan olmak üzere ölçüm alınacaktır. İnceleme sırasında katılımcılar sırt üstü yatar pozisyonda veya oturur pozisyonda olacaklardır. Herhangi bir ilaç/madde verilmeyecektir. Araştırmamızda hastalara herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Bu incelemeler içerisinde bazı ileri yöntemler de yapılacağı için işlemin yaklaşık 45 dk kadar sürmesi beklenmektedir. İşlemin inceleme sırasında hafif bir istenmeyen elektriklelenme hissi ve bazen o anda olabilecek istemsiz atma hareketi dışında herhangi bir zararı yoktur. Çalışmanın 1 yıl sürmesi beklenmektedir. Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır ve 50 kadar gönüllü

katılımcı olması beklenmektedir. Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllük esasına dayanmaktadır. Size ait bilgiler bu araştırma sırasında, araştırma sonuçlarının kullanılması sırasında ve sonrasında gizli tutulacaktır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz olmayacak ve tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır.

İncelemeyi reddetmeniz, sürdürmemeniz ya da araştırmacı tarafından çalışmadan çıkarılmanız halinde şimdi ya da daha sonra, ihtiyacınız olan tıbbi bakımı almanız hiçbir şekilde etkilenmeyecektir. Bu durumlarda hiçbir sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sayın Dr Volkan Taşdemir tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim, bu araştırmaya yalnızca gönüllülerin dahil olacağı belirtildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Gizli kişisel bilgilerime ilgili mevzuatta belirtilen kişi, kurum ve kuruluşların erişebilmesini onaylıyorum. Bu araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Bu sonuçlarda kodlanan bilgilerin arşivlenmesi ve eğer uygunsa bunların ülkemiz dışına aktarılmasına izin veriyorum.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde,

her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Volkan Taşdemir’e, 0212 4142000-32578 numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün / Gereğinde hastanın vasisinin Adı-Soyadı, Tarih, İmzası:

Adres, tel/fax:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, Tarih, İmzası:

Görevi, Adres, tel/fax: