

Guillain-Barré Sendromunda Tedavi Rehberi

Hazırlayanlar: Dr. Çağdaş Erdoğan, Dr. Kayıhan Uluç, Dr. Mehmet Ali Akalın

İstenmeyen otoimmünitenin bir örneği olan Guillain-Barré Sendromu (GBS), ciddi akut paralitik nöropatinin en sık nedenidir. İnsidansı 0,8- 1,9/100,000 olup, yaştaki her on artış için yaklaşık % 20 artmaktadır. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre 1,5 kat daha yüksektir.

İstenmeyen immün yanıtı ortaya çıkaran öncül olaylar hastaların 2/3'ünde görülebilmektedir.

Tablo-1 : Olası öncül olaylar (1)

İnfeksiyon	Bakteri	C. Jejuni, M. Pnömonia
	Virüs	CMV, EBV, Influenza A, Enterovirüs D68, Zikavirüs
Aşı	Kuduz, Influenza A/H1N1	
Diğer	Cerrahi, travma, transplantasyon	

Tarihte ilk olarak 1859' da Fransız hekim Landry asendan paraliziden bahsetmiştir. 1916 yılında, Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré ve Andre Strohl arefleksi ve albüminositolojik dissosiasyonun olduğu olgular bildirmişler ve bu sendromu, polimiyelit kaynaklı felçten ayırt etmişlerdir. Zaman zaman Landry-Guillain-Barré-Strohl Sendromu olarak anılmasına rağmen, daha sıklıkla Guillain-Barré sendromu olarak adlandırılır. Geçmişte demiyelinizan bir hastalık olarak görülmesine rağmen, 1980'lerden itibaren primer olarak aksonları tutan formlarının olduğu da bulunmuştur.

Genel olarak klinik varyantları ve elektrofizyolojik alttipleri şöyledir:

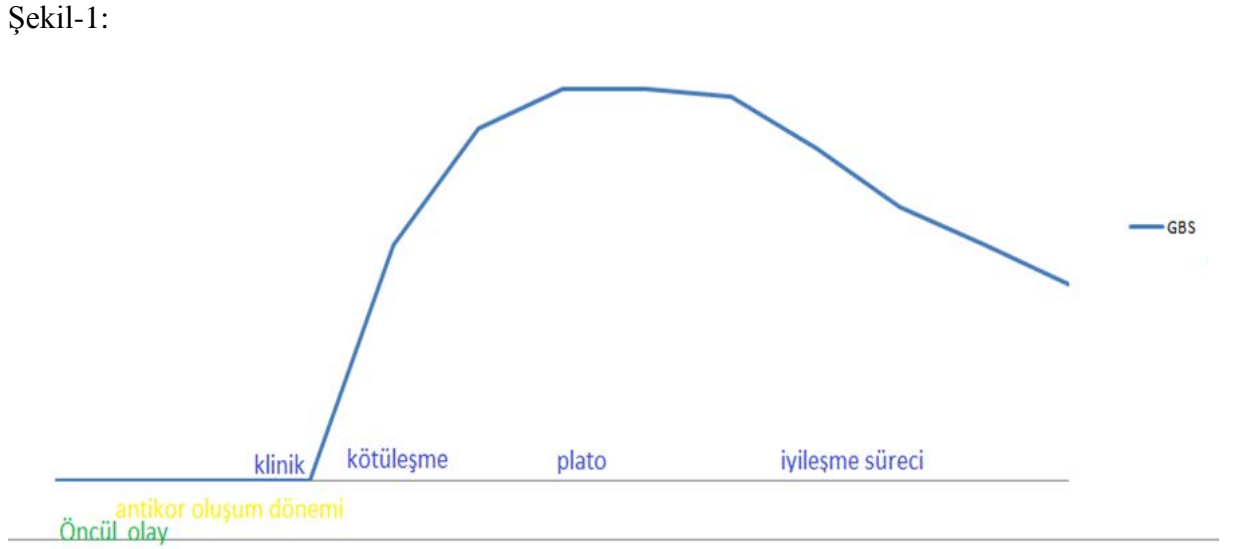
- Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülonöropati (AIDP): En sık görülen formdur (% 80-90). Sensorimotor sinirlerin demiyelinizan tutulumu söz konusudur.
- Akut Motor Aksonal Nöropati (AMAN): Çin, Japonya ve Meksika'da daha sık görülür. Öncesinde Campylobacter jejuni, Haemophilus influenza ve Zika virüs enfeksiyonları bildirilmiştir. Distallerde belirgin güçsüzlük ve aksonal tutum ön plandadır.
- Akut Motor Sensoryel Aksonal Nöropati (AMSAN): Sensorimotor aksonal tutulum söz konusudur. Daha ağır klinik seyir beklenir.
- Miller Fisher Sendromu(MFS): Oftalmoparezi, ataksi ve arefleksi triadı ile karakterizedir. %85-90 hastada GQ1b'ye karşı antikor saptanabilir. MFS'yi, Bickerstaff Beyinsapı Ensefaliti ve diğer inkomplet formlar ile birlikte antiGQ1b antikor sendromu başlığı altında sınıflayan görüşlerde mevcuttur. Elektrofizyolojik (EF) incelemelerde duysal amplitüd kaybı gösterilebilir. Klasik MFS' de 6 ay içinde yüksek oranda iyileşme beklenir. Bir kısım hastada ise ekstremitelerde güçsüzlük tabloya eklenebilir (MFS-GBS overlap sendromu).
- Faringo-serviko-brakiyal varyant

- Paraparetik varyant
- Akut pandisotonomi
- Fasyaldipleji ve parestezi
- Duysal nöropati....

Tanı için farklı kriterler öne sürülmüştür. Ausbury kriterleri, GBS tanısını düşündürülen klinik bulgular ve destekleyen laboratuvar bulguları ile tanı için şüphe uyandıracak klinik bulguları içerir. Brighton kriterleri ise klinik, elektrofizyolojik ve BOS bulguları birlikteliğine göre tanısal seviye kesinliği sağlar. Genel olarak tanı kriterleri, klinik ve ek destekleyici tetkiklerin birlikteliğine dayanır.

A-) Klinik:

- 1- Güçsüzlük: 4 hafta içinde (genellikle maksimuma 2. haftada ulaşır); tipik olarak alt ekstremiteden başlayan, asendan ilerleyen bir tutulum söz konusudur. Ancak % 10 üst ekstremitede yüz başlangıcı görülebilir. İlerleyen dönemde ise hastaların yaklaşık % 50' sinde fasiyal- orofaringeal güçsüzlük gelişir. Hastalığın tipik klinik seyirinde, monofazik olarak, öncü bir olay sonrası 2-4 hafta süren bir kötüleşme, sonrasında bir plato fazı ve takip eden iyileşme süreçleri gözlenir(şekil-1).



- 2- İki taraflı başlangıç- görece simetri: İster alt ekstremitede, ister diğer bölgelerden başlasın genellikle görece simetrik bir tutulum beklenir.
- 3- Tendon reflekslerinde azalma: Başvuruda % 90, takipte tama yakın hastada gözlenebilir. Eğer afferent ve efferent ark birlikte tutulmuşsa erken dönemde ve daha ağırdır. Saf motor tutulumda paralizi derecesi ile ilişkilidir(MRC 3' e kadar normal saptanabilir).
- 4- Benzer klinik yaratabilecek diğer olası nedenler dışlanmalıdır.

Tablo -2 : Hızlı ilerleyici ekstremitte güçsüzlüğü ayırıcı tanı listesi (2)

Santral Sinir Sistemi	Ensefalit, transvers myelit, beyinsapı lezyonu, leptomeningeal tutulum...
Motor Nöron	Polio, Batı Nil ön myeliti, ALS, SMA
Pleksus	Nöraljik amiyotrofi, Diyabet
Sinir kökü	Akut başlangıçlı KİDP, Lyme, CMV radiküliti, HIV ilişkili radikülit, leptomeningealmalignansi
Periferik sinir	İyatrojenik, toksik, kritik hastalık nöropatisi, vaskülit, difteri, porfiri, tiamin eksikliği, Lyme, metabolik hastalıklar, elektrolit bozuklukları (potasyum vb...)
Nöromusküler Bileşke	MG, botulizm, intoksikasyon
Kas	Kritik hastalık miyopatisi, mitokondriyal hastalıklar, rabdomiyoliz, polimiyozit, dermatomiyozit

Bu ilk 4 kriterin yanı sıra(3);

-Sensorimotor tutulum için: parestezi yardımcıdır, ama tanısız değildir. Güçsüzlük genellikle saf motor tutulumla göre daha ağır ve proksimal ağırlıklı olabilir. Otonomik tutulum daha siktir. Tanı için ilk 4 kriter + duyuşal tutulumun gösterilmesi gerekir.

- Saf motor tutulum için: ilk 4 kriter + duyuşal tutulumun olmadığı gösterilmesi gerekir.

- MFS için: ilk 4 kriter (göz kaslarında güçsüzlük) + ataksi / antiGQ1b antikor varlığı

- Bulber/üst ekstremitte başlangıçlı formlar için: ilk 4 kriter karşılanırken güçsüzlüğün fasiyal kaslarda, üst ekstremitelerde başlaması beklenir

- Demyelinizan/ aksonal ayrımı: elektrofizyoloji, patoloji yardımı ile ortaya konabilir.

B- Ek Tetkikler:

- BOS incelemesi: hücre yok / az iken, protein yüksekliği (albüminositolojik dissosiasyon (ASD))görülebilir. Hücre sayısının 50/mm³'den az olması beklenir, genellikle 5/mm³'den azdır. Protein genellikle 45-200 mg/dL arasındadır ancak daha yüksek değerler de bildirilmiştir. ASD 1. haftada %80, 3. haftada %88 oranında saptanabilir. (4)
- Elektrofizyolojik inceleme: Farklı dönemler için farklı EF kriterler belirlenmiş olmakla birlikte genel mantık F yanıtının uzaması, iletim hızı azalması, distal latans uzaması, temporal dispersiyon ve iletim bloğu gibi demyelinizasyonu destekleyen ya da amplitüt düşmesi, F yanıt kaybı gibi aksonal tutulum lehine olan bulguların aranmasıdır(5). Genel olarak tüm ekstremitelerde en az bir motor, bir duyuşal sinir iletimi ve F yanıtları çalışmaya dahil edilmelidir. Erken dönemde sural sinirin korunmuş olması, EF çalışmalarda GBS tanısını destekleyen bir özellik olarak kabul edilebilir. Yine aksonal GBS'de, klasik aksonal dejenerasyon beklenmek ile birlikte, daha nadir olarak geçici iletim bloğu gözlenebileceği ve bu hastalarda aksonal

hasardan beklenmeyecek kısa sürede iletim parametrelerinde düzelme ve AIDP' ye benzer prognoz gözlenebileceği de bilinmelidir.

- MRG ile sinir köklerinde kalınlaşma ve kontrast tutulumu gözlenebilir

Diğer klinik bulgular:

- Disotonomi: %50- 70 hastada gözlenebilir. En sık taşikardi görülür. Ayrıca üriner retansiyon, hipertansiyon, hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, bradikardi, aritmi, ileus, terleme bozuklukları görülebilir
- Ağrı : 2/3 hastada değişken şiddette ağrı tabloya eşlik edebilir
- Solunum sıkıntısı: %10-30 hasta solunum desteğine ihtiyaç duyabilir
- İmmobilite gelişen hastalar yatak yarası ve venöz tromboz açısından risk altındadır
- Eklemelerde hareket açıklığı kaybı ve kas atrofisi gelişebilir
- Daha nadir: Sodyum problemleri, hipertansiyona bağlı baş ağrısı, papilla ödemi bildirilmiş durumlardır.

Prognoz: % 3-7 mortaldır. % 80 hasta 6 ay içerisinde yardımsız yürür. İyileşme süreci 1-3 yıl sürebilir.

Farklı klinik, elektrofizyolojik ve biyolojik parametrelerin kötü prognoz ile birlikteliği gösterilmiştir(6) (Tablo-3).

Klinik	İleri yaş, ilk hafta düşük MRC skoru, 2. hafta yüksek GBS özürülük skoru , diyare, ventilasyon ihtiyacı olması...
Elektrofizyolojik	Common peroneal sinirde iletim bloğu, distal BKAP'ın alt limitin %20'sinin altında olması...
Biyolojik	Hiperglisemi, IgG1 alt tipi antiGM1 Ab, IL reseptör artışı, IVIg tedavisine rağmen düşük IgG düzeyleri, uygunsuz ADH sendromu

“ERASMUS GBS Outcome Score” (EGOS): yaş, diyare varlığı, GBS özürülük ölçek skorları baz alınarak 1-7 arası puanlamanın yapıldığı bir skorlamadır. Başvurunun 2. haftasında önerilir.

Modifiye EGOS (mEGOS) ise ilk 1 hafta uygulanabilen, yaş, diyare yanında MRC skorlarının kullanıldığı bir 0-12 arası puanlama yapan skorlamadır.

Bu skorlamalarda hesaplanan puan yükseldikçe prognozun daha kötü olacağı öngörülür. Bu skalaları kullanarak hastanın görece olarak 6 ay sonra yürüyememe riskini ortaya koyabilmek için, <https://gbstools.erasmusmc.nl/prognosis-tool> sitesi kullanılabilir.

Siteye girildiğinde 2 başlık; başvurunun 1. haftası solunum yetmezliği riski ve başvurunun 6. ayında yürüyememe riski olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak “hastalık yoktur hasta vardır” sözü tüm tıp alanında olduğu gibi GBS içinde geçerlidir. Dolayısıyla bu hesaplamalar kesin matematiksel sonuç olarak değil, olası bir durum açısından öngörü olarak kabul edilmelidir.

Son dönemde sonlanım ve prediktörleri konusunda kapsamlı ve detaylı bir çalışma ; “International GBS Outcome Study (IGOS)” devam etmektedir.

TEDAVİ:

GBS tedavisi ana hatları ile 3 başlık altında toplanabilir.

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

1-) DESTEK VE BAKIM:

GBS seyrinde güçsüzlük yanısıra birçok klinik problem hastalığa bağlı ya da hastalığın klinik etkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bunlardan bazıları hastanın yaşam kalitesini doğrudan etkiler iken bazıları prognozu ve mortaliteyi etkileyebilmektedir.

Klinik ve başvuru süresi gibi değişkenlere bağlı olarak kimi hasta ayaktan takip edilebilir iken, kimi hastanın yoğun bakım koşullarında tedavisi gerekmektedir (tablo- 4).

İlk 4 hafta geçmiş ; yürüme korunmuş, solunum sıkıntısı yok, klinik kötüleşme devam etmiyor ise;	klinik izlem ve FTR ile hasta takip edilebilir
İlk 4 haftada başvuran; klinik düzelmeye başlamadığı tüm hastalar	yatırılarak izlenmelidir
İlk 2 haftada olan, İlk 4 haftada olan ancak; - Solunum güclüğü şüphesi olan - Belirgin otonom tutulumu olan hastalar	yoğun bakım ya da yoğun bakım şartları garanti altına alınarak serviste izlenmelidir

Yatırılarak izlenen tüm hastalar mümkünse monitörize edilmeli ve tansiyon, nabız, solunum, ateş, kas gücü yakın takip edilmelidir.

- SOLUNUM PROBLEMLERİ:

Hastaların önemli bir kısmında başvuruda veya takipte solunum problemleri ortaya çıkabilir.

Hangi hastada solunumun kötü gidebileceğini öngörmek adına yapılan farklı çalışmalar vardır.

Başlangıç tarihinden itibaren ilk 7 gün içinde başvuru, öksürme güclüğü, ayakta duramama, el bileği güçsüzlüğü, başı kaldıramama ve KCFT yüksekliğini içeren 6 maddenin 4' ü varsa mekanik ventilasyon ihtiyacının %85 olabileceği gösterilmiştir (7).

Vital kapasite ölçülebiliyor ise: ilk 7 günde başvuru, başı kaldırmada güçlük ve VC'nin normalin %60'ının altına düşmesi maddelerinin 3' ü de varsa yine mekanik ventilasyon ihtiyacının %85 olabileceği gösterilmiştir.

Solunum yetmezliği açısından risk faktörleriyine klinik, elektrofizyolojik ve biyolojik başlıkları altında incelenebilir(tablo-5)

Klinik	Diyare, vital kapasite de düşme, başvuru süresi(<1 hafta), öksürememe, ayakta duramama, el bileği güçsüzlüğü, başı kaldıramama, fasiyal- bulber tutulum...
Elektrofizyolojik	Peroneal sinirde iletim bloğu, demyelinizan tip
Biyolojik	Karaciğer enzimlerinin yüksekliği

Ventilasyon ihtiyacı, başlı başına prognozu kötü etkileyen etmenler arasında olduğu, tedavi sürecini doğrudan etkilediği, hasta izlemi ve mortalitesini etkilediği için önemlidir.

Prognoz başlığı altında da belirtildiği gibi (<https://gbstools.erasmusmc.nl/prognosis-tool>) sitesinden online olarak solunum güçlüğüve ventilasyon gereksinimiöngörüsü için de yardım alınabilmektedir. Solunum yetmezliği için: başlangıçtan itibaren geçen süre, fasiyal/bulber güçsüzlüğün olup olmaması ve farklı kas grupları için sorulan MRC skorları bilgileri girildikten sonra sistem 0 -7 arası bir EGRIS skoru ve olası solunum yetmezliği riskinin yüzdesini tahmini olarak vermektedir.

Yine yüzde, alında aşırı terleme, takipne, abdominal paradoks solunum, artmış sternokleidomastoid aktivitesi de solunum yetmezliğinin göstergeleridir.

Mekanik ventilasyon için gerekli entübasyonkriterlerinde kabaca 20-30- 40 kuralı kullanılabilir(8).

- Zorlu vital kapasite < 20 mL/kg,
- Maksimum inspiryum P < 30 cmH20,
- Maksimum ekspiryum P < 40 cm H20.

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

- OTONOM / KARDİYOVASKÜLER :

En sık görülen problem taşikardidir, ancak genellikle 120/ dk' yı geçmedikçe tedavi gerekmez.

Hipotansiyondan kaçınmak gerekir. Dolayısıyla hipotansiyon riski olan hastalarda uzun etkili antihipertansiflerden kaçınmak yada zorunda kalınır ise dikkatli kullanmak gerekir.

Hipertansiyon için ortalama arteriyal basınç> 125 mmHg olmadıkça tedavi gerekmez. Gerekli durumlarda labetalol, esmolol, nitroprussidekullanılabilir.

AV blok ve asistoli gelişir ise atropin ve pacing uygulanabilir. DVT riskine karşı yeteri kadar mobil olmadığı düşünülen tüm hastalarda SC heparin (düşük molekül ağırlıklı) uygulanmalıdır.

- ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI:

Uyumsuz ADH sendromuna ya da natriüzeze bağlı hiponatremi olabilir. İkisinin ayrımı önemlidir. Tedavide; sodyum replasmanı yanısıra uyumsuzADH' da sıvı kısıtlaması natriürezde ise sıvı ekspansiyonu gerekir.

- NUTRİSYON:

Yüksek enerjili (40 kcal /kg) ve yüksek proteinli (2-2.5 gr/kg) diyetin kas kaybını azaltabileceği ve ekstübasyonayardımcı olabileceği düşünülür (9). Yutma güçlüğü olan hastalarda enteral beslenmeye geçilmelidir.

- FİZİK TEDAVİ:

Hastalığın erken döneminden itibaren başlatılmalıdır. İlk dönemde eklem hareket açıklığını koruyacak egzersizler, pozisyon (kas kısalığı ve kontraktüre karşı) ve solunum egzersizleri ön planda olmalıdır. İlerleyen dönemde hastanın kas gücünü artırma ve varsa ataksisine yönelik yürüme ve denge egzersizleri plana eklenebilir. Hastanın takibinde kas gücünün yanısıra, belirli zamanda yapabildikleri iş miktarının yada belirli iş miktarını yapabildikleri sürenin kaydedilmesi de klinik izlem açısından faydalı olabilir.

- AĞRI:

Hastaların büyük bölümü ağrıdan şikayetçidir. Ağrı tedavisinde NSAII, opioidler,gabapentinoidler kullanılabilir. Yine karbamazepinin faydalı olabileceğine dair yayınlar vardır(10).

2- HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİ

- **Plazma değişimi (PEx):**

GBS' de etkili olduğu gösterilen ilk tedavi rejimidir. Yürüme, motor fonksiyonlar, özürülük, ventilasyon, 1 yıl sonra kas gücü parametrelerinin hepsi üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir(11).

İlk 7 günde kullanıldığında en etkili olmak ile birlikte, ilk 30 güne kadar uygulandığında da etkilidir.

İlk 4 hafta içinde olan, yardımsız yürüyemeyen hastada (GBS özürülük skoru > 2) kullanımı önerilir. Altı kez yapılan plazma değişiminin 4'e göre(hasta ventilatöre bağlı bile olsa) üstün olmadığı gösterilmiştir, o nedenle genel uygulamada 4-6 plazma değişiminin toplamda 8-12

günde (günaşırı uygulama) uygulanması önerilir. Daha hafif olgularda da (özürlülük skoru 2 ve altı) 2 plazma değişimi yapmanın iyileşmeyi hızlandırabildiği gösterilmiştir.

AAN' nin GBS için immünoterapi rehberinde(12);ilk 4 hafta içindeki yardımsız yürüyemeyen hastalarda ve ilk 2 hafta içindeki yürümenin korunduğu hastalarda etkili olduğu belirtilmiştir.

Yine AAN' nin nörolojik hastalıklarda plazma değişimi konulu rehberinde (13): ağır GBS tedavisinde önerilir, hafif olgularda düşünülebilir olarak kendine yer bulmuştur.

Klinik pratikte 5 kür, gün aşırı, 50 mL/kg/kür ya da 200-250 mL/kg total olarak uygulanır. Replasman için albümin kullanımının TDP' ye göre daha az yan etki ile birlikte olabileceği öne sürülmüştür.

- **Intravenöz immunglobulin (IVIg):**

GBS tedavisinde IVIg ile ilgili çalışmalar incelendiğinde(14):

IVIg ile destek tedavisi karşılaştırıldığında, IVIg'nin daha etkili olduğu,

IVIg ile plazma değişimi karşılaştırıldığında, etkinliğin benzer olduğu gösterilmiştir.

Yan etki, uygulama, erişim kolaylığı, ücret ve relaps sıklığı açısından plazma değişimine göre daha avantajlı olabilir(14).

AAN' nin GBS için immünoterapi rehberinde; yardımsız yürüyemeyen 2 haftalık hastalarda güçlü kanıt düzeyine, 4 haftalık hastalarda iyi kanıt düzeyine sahip olarak nitelendirilmiştir(12).

Yine AAN ve EFNS'nin nöromusküler hastalıklarda IVIg rehberlerinde, GBS tedavisinde önerilmektedir(15,16).

Klinik uygulamada 2 gr/kg total doz önerilir. Total dozun 2 günde ve 5 günde uygulanması karşılaştırıldığında etki benzer olmakla birlikte 2 günde uygulandığında yan etkinin daha fazla olabileceği, relapsın daha sık görülebileceği belirtilmiştir. Bu nedenle yaygın uygulama, total dozun 0.4 gr/kg/gün olarak 5 günde verilmesidir. IgA eksikliği olan hastalarda uygulama sırasında gelişebilecek olası problemleri öngörebilmek amacı ile mümkünse uygulama öncesi IgA seviyelerine bakılması önerilir.

Uygulama sonrası 2. haftada IgG düzeylerinde anlamlı yükselmenin olmamasının, tedaviden beklenen etkinin gözlenmemesi için bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür.

- **Kortikosteroidler :**

Oral kortikosteroid tedavisinin denendiği 4 çalışmanın meta-analizi, oral steroid kullanan hastaların 4 hafta sonunda, özürlülük bulgularında daha az değişiklik olduğu, dolayısı ile daha kötü iyileşmeye sahip olduğunu göstermiştir.

İntravenöz yüksek doz kullanımındanendiği çalışmalar, erken dönem olumlu kabul edilebilecek etkileri öne sürmek ile birlikte, ventilasyon süresi, ölüm , gerek 4 hafta- gerek 1 yıl sonra düzelme oranlarına bakıldığında lehine bulgu elde edilememiştir (17).

- **Diğer tedavi ajanları / uygulamaları:**

-İnterferon beta 1a: etkili olabileceğini öne süren bazı olgu sunumlarının aksine SC uygulamanın plasebo ile karşılaştırıldığı çalışmada anlamlı fark saptanmamıştır.

-BDNF: deneysel çalışmalarda nöroprotektif etki gösterilmek ile birlikte plasebo karşılaştırmalı klinik çalışmaları anlamlı sonuç vermemiştir.

- BOS filtrasyonu ile plazma değişimini karşılaştıran çalışmalarda, etkinin benzer olabileceği öne sürmek ile birlikte, BOS' ta inflamatuvar reaksiyonu tetikleyebildiği gösterildiği için tekrarı yapılmamıştır (18).

- Eculizumab (kompleman faktör 5' e karşı monoklonal antikor):Membran atak kompleksi formasyonunu önleyip sinir hasarını azaltabileceği öne sürülmüştür. Bu mekanizma ile gerek tek başına, gerek diğer tedavi rejimlerine ek olarak, GBS tedavisindeki olası etkileri son dönemde dikkat çekici sayıda araştırmaya konu olmuştur (Inhibition of complement activation(ICA-GBS), Japon eculizumab trial (JET-GBS)...).

Sonuç olarak bugün etkinliği kanıtlanmış iki tedavi şekli IVIg ve plazma değişimi olarak görünmektedir. Ancak bu alandaki birçok çalışmaya rağmen GBS tedavisi ile ilgili birçok net olmayan konu vardır. Bunların başında tedavi seçimi ve zamanlaması, klinik olarak hafif formlarda ne yapılması gerektiği gelmektedir. Bu bağlamda bazı sorular ve olası yanıtları, geçtiğimiz günlerde yayınlanan bir makalede detaylı irdelenmiştir (19). Bazı örnekler verilecek olur ise;

- Uygun tedavi başlama süresi nedir?

Literatür gözden geçirildiğinde, tedaviye ne kadar kısa sürede başlanır ise yanıtın o kadar iyi olabileceği görülmektedir. Yine plazma değişimi ile yapılan çalışmalarda, ilk hafta da en etkili olmakla birlikte, işlem ilk 4 hafta içinde başladığında da etkili olabileceği gösterilmiştir. IVIg ile ilgili çalışmalar ise, genellikle ilk 2 hafta içinde başlanıldığında gösterdiği etkiyi hedef almış ve etkili olduğu gösterilmiştir. İki tedavi rejimini karşılaştıran çalışmalar etkinliklerinin benzer olduğunu göstermiştir. Bu nedenle IVIg içinde etkinliğin erken dönemde daha fazla olmak ile birlikte ilk 4 haftada da etki gösterebileceği öngörülebilir.

- Hafif hastalarda ne yapılmalı? :

Çoğu çalışma ve rehber GBS özürülük ölçeği skoru 3 ve üstü olan hastalarda tedavi gerekliliğinin net olduğunu göstermiştir. Daha iyi durumda olan hastalar ile ilgili ise çok çalışmaya rastlanmaz. Bunun olası nedenleri, durumu hafif olan hastalarda, hastalığın doğal seyri bilindiğinden, hafif olarak monofazik süreci tamamlarlar ise iyileşmenin

başlayacağını bilmesi ve tedavi rejimlerinin oldukça maliyetli olmasıdır. Ancak skoru 1 - 2 olan hastaların % 38'inin 6 ay sonunda el fonksiyonlarında, koşmada sıkıntı yaşayabildiği ve bazılarının yaşam tarzı değişikliği yapmak zorunda kaldıkları bilinmektedir. Ayrıca çoğu çalışmada olduğu gibi hastalık ağırlığını sadece GBS özürülük skoruna indirgemek, hastaların durumunu tam yansıtmamaktadır. Hastalar, yürüme korumuş olmasına rağmen, günlük aktivitelerinde oldukça kısıtlanmış, ek otonom bulgu yada yüz/bulber tutulum nedeniyle sıkıntı yaşıyor olabilirler. Yine, hasta o an yürüyebilse de hastalığın progresyonu devam ediyor olabilir. Hafif olgularda plazma değişiminin 2 seansın faydalı olabileceği daha önce gösterilmiştir. Hafif olgularda IVIg içinse, erişkin yaş grubunda bir çalışma yoktur ancak mantık olarak etkinliğinin benzer olduğu defalarca gösterilmiş olan bu iki tedavi rejiminin hafif olgularda da benzer etkinlik gösterebileceği öngörülebilmektedir. Ayrıca çocuklarda hafif olgularda IVIg' nin faydalı olabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla, hafif olgularda, eğer hızlı progresyon süreci devam ediyor ise, ek bulgu (otonom, bulber...) var ise, bu hastaların da tedavi edilmesi yönünde görüş bildirilebilir.

- Klinik varyantlarda tedavi stratejisinde fark olmalı mı?

MFS genellikle iyi prognozlu olduğundan, destek ve takip yeterlidir ancak %20-30 hastada MFS-GBS örtüşmesi görülebilir ve tedavi gerekebilir.

Saf motor ve anti-GM1 antikor (+) olgularda, IVIg' nin plazma değişimine göre daha iyi sonuç verebileceğini düşündürür yayınlar vardır.

Duysal, ataksik, faringeal-brakial başlangıçlı hastaları sadece GBS özürülük ölçeği ile değerlendirmek uygun olmayabilir. Hızlı ilerleme varsa, özürülük yaratıyorsa tedavi verilebilir.

Demyelinizan ve aksonal formların tedavisi benzer şekilde yürütülmelidir.

- Çocuklarda tedavi planında değişiklik olmalı mı?

Çocuklarda erişkinler ile ana hatlarıyla benzer tedavi önerilmektedir. Ancak IVIg daha kolay uygulanabilirliği ve daha iyi tolere edilebilirliği ile bir adım öne çıkmaktadır.

- Gebelikte GBS nasıl tedavi edilir?

Gebe olmayan hastalar ile aynı prensiplerle tedavi edilmelidir (20)

İLERLEYEN DÖNEMDE ORTAYA ÇIKABİLECEK SORUNLARIN TEDAVİSİ / YÖNETİMİ

- **Tedaviye rağmen kötüleşme:**

Bu durumda öncelikle tanı gözden geçirilmelidir. Sonrasında eğer tedavinin 2. haftasında, halen düzelme yoksa, ya da kötüleşme devam ediyorsa tedaviye müdahale düşünülmelidir.

Plazma değişimi sonrası IVIg tedavisinin, sadece IVIg yada plazma değişimine göre bir üstünlüğü olmadığı, IVIg sonrası plazma değişiminin, ek bir katkı sağlamadığı hatta arınma etkisi ile dolaşımdaki IVIg düzeyini etkileyebileceği ve hastanede kalım

süresini uzatabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla böyle hastalarda genellikle bir önceki tedavinin aynısını tekrarlama yönünde klinik eğilim vardır. IVIg sonrası iki haftada IgG düzeyinin yeterince yükselmemesi kötü prognoz ve IVIg tedavisine yanıtızlık ile birlikte olabilir.

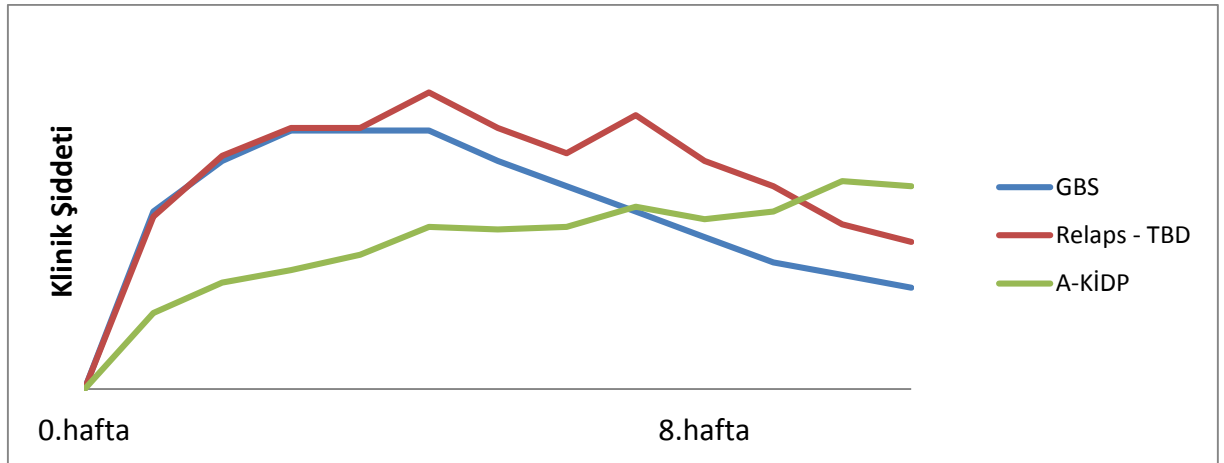
- **Relaps / tedavi bağımlı dalgalanma:**

% 8-16 görülebilir. GBS özürülük ölçeğinde en az 1 puan kötüleşme olması yada total MRC skorunun azalmasıdır. Genellikle ilk 8 hafta (ort. 21 günde) içinde olur ve en fazla 2 atak gözlenir(şekil-2). Öncesinde görece bir düzelme yada kontrol altına alınma sonrası tekrar klinik kötüleşmedir. Dolayısıyla tedavinin başta iyi geldiği ama etkisinin geçici olduğu düşünülebilir ve bu nedenle genel eğilim tedavi tekrarı şeklindedir(2). Bu tabloda; antesedan olaylar, otonomik ve fasiyal tutulum, mekanik ventilasyon ihtiyacı akut başlangıçlı KİDP' ye göre daha sıktır.

- **Akut başlangıçlı KİDP:**

%2-5 gözlenebilir. Üçten fazla relaps olması / 8 haftadan sonra kötüleşme durumunda düşünülür(şekil-2). Hastada baştan beri yürümenin korunması,kraniyal sinir tutulumunun olmaması, duysal bulguların belirgin olması, lehine bulgulardır. Bu tablo düşünülür ise kortikosteroid / IVIg ile tedaviye devam planlanır.

Şekil-2: GBS, tedaviye bağılı dalgalanma ve akut başlangıçlı KİDP klinik öngörüsü



- Tüm hastalar 1-3 yıl takip edilmeli. FTR ve gerekirse psikiyatrik destek sağlanmalıdır.

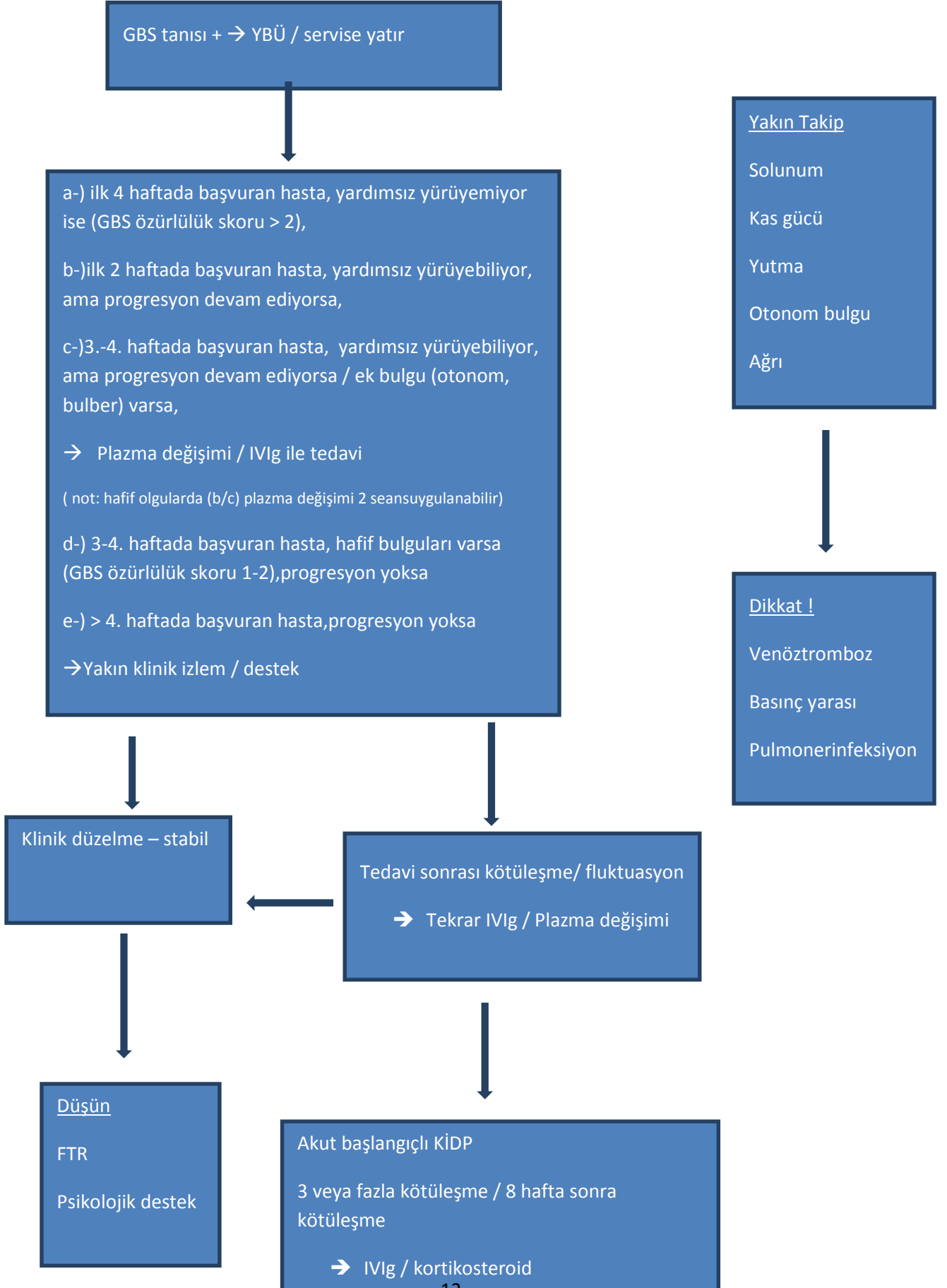
- **Aşı konusu:**

İnfluenza enfeksiyonu sonrası GBS gelişme riski, aşı sonrası riske göre daha yüksektir, bu sebeple influenza aşısından kaçınmak için bir neden yoktur

(www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm.)

GBS geçirmiş bir bireyde, hastalık sonrası 1 yıl aşı önerilmez. 1 yıldan sonra ise hasta bazında bireysel değerlendirme önerilir. Hastanın daha önce herhangi bir aşı sonrası 6 hafta içinde GBS öyküsü var ise o aşidan kaçınılır. Yoksa bireysel değerlendirilerek izin verilebilir.

Tedavi Yaklaşımı Özeti



Kaynaklar:

- 1-) Esposito S, Longo MR. Guillain-Barrésyndrome. *AutoimmunRev.* 2017 Jan;16(1):96-101. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.022
- 2-) Willison HJ, Jacobs BC, vanDoorn PA. Guillain-Barrésyndrome. *Lancet.* 2016 Aug 13;388(10045):717-27. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1
- 3-) Van der Meché FG, Van Doorn PA, Meulstee J, Jennekens FG; GBS-consensusgroup of theDutchNeuromuscularResearchSupportCentre. DiagnosticandclassificationcriteriafortheGuillain-Barrésyndrome. *EurNeurol.* 2001;45(3):133-9.
- 4-) Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, vanDoorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barrésyndromeandvalidation of Brighton criteria. *Brain.* 2014 Jan;137(Pt 1):33-43. doi: 10.1093/brain/awt285.
- 5-) Uncini A, Kuwabara S. ElectrodiagnosticcriteriaforGuillain-Barrésyndrome: a criticalrevisionandtheneedfor an update. *ClinNeurophysiol.* 2012 Aug;123(8):1487-95. doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.025.
- 6-) Yusuf A Rajabally, Antonino Uncini. Outcomeanditspredictors in GuillaineBarre ´ syndrome. *J NeurolNeurosurgPsychiatry* 2012;83:711e718. doi:10.1136/jnnp-2011-30188.
- 7-) Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, Raphaël JC; French CooperativeGroup on Plasma Exchange in Guillain-BarréSyndrome. Earlypredictors of mechanicalventilation in Guillain-Barrésyndrome. *CritCareMed.* 2003 Jan;31(1):278-83.
- 8-) Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, Sladky JT, Barohn RJ, Stevens JC; MultidisciplinaryConsensusGroup. SupportivecareforpatientswithGuillain-Barrésyndrome. *ArchNeurol.* 2005 Aug;62(8):1194-8
- 9-) Meena AK, Khadilkar SV, Murthy JM. TreatmentguidelinesforGuillain-BarréSyndrome. *AnnIndianAcadNeurol.* 2011 Jul;14(Suppl 1):S73-81. doi: 10.4103/0972-2327.83087.
- 10-) Liu J, Wang LN, McNicol ED. Pharmacologicaltreatmentforpain in Guillain-Barrésyndrome. *Cochrane Database SystRev.* 2015 Apr 9;(4):CD009950. doi: 10.1002/14651858.CD009950.pub3

- 11-) Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasmaexchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 27;2:CD001798. doi: 10.1002/14651858.CD001798.pub3.
- 12-) Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, Benson E, Cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, Miller RG, Sladky JT, Stevens JC; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003 Sep 23;61(6):736-40
- 13-) Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Jan 18;76(3):294-300. doi: 10.1212/WNL.0b013e318207b1f6
- 14-) Hughes RA¹, Swan AV, vanDoorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 19;(9):CD002063. doi: 10.1002/14651858.CD002063.pub6.
- 15-) Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, Rae-Grant AD, So YT. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012 Mar 27;78(13):1009-15. doi: 10.1212/WNL.0b013e31824de293.
- 16-) Elovaara I, Apostolski S, vanDoorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, vanSchaik IN, Scolding N, SoelbergSørensen P, Udd B; EFNS. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008 Sep;15(9):893-908. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02246.x. Erratum in: *Eur J Neurol*. 2009 Apr;16(4):547.
- 17-) Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, vanDoorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 24;10:CD001446.
- 18-) Pritchard J, Hughes RA, Hadden RD, Brassington R. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 15;11:CD008630.
- 19-) Verboon C, vanDoorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Apr;88(4):346-352. doi: 10.1136/jnnp-2016-314862.
- 20-) Pacheco LD, Saad AF, Hankins GD, Chiosi G, Saade G. Guillain-Barré Syndrome in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016 Nov;128(5):1105-1110.

