



## DERLEME

### KRİTİK HASTALIK POLİNÖROPATİSİ VE MİYOPATİSİ

Kayıhan Uluç, Barış İşak, Tülin Tanrıdağ, Önder Us

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

#### ÖZET

Bilimsel zemin: Kritik hastalığın nöromusküler belirtileri olan polinöropati ve/veya miyopati, yoğun bakım ünitelerinde bir haftadan daha uzun süre yatan hastalarda gelişir. Sıklıkla altta yatan neden sepsis ve/veya çoklu organ yetmezliği veya steroid-nöromusküler kavşak bloke edici ilaç kullanımındır. Özellikle ekstremiteler ve solunum kaslarında kuvvet kaybı ve uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacına neden olurlar. Polinöropati akut ve aksonal tarzdadır, miyopati ise dört farklı tipte kendini gösterebilir. Genellikle bu hastalıklar gelişmeden önce görülen ensefalopati tablosu hastaların geç tanı almalarına sebebiyet vermektedir. İyi klinik izlem, erken evrede yapılacak elektrofizyolojik ve laboratuvar çalışmaları, gerekli durumlarda alınacak biyopsi doğru tanıyı kolaylaştırır. Sıklıkla bir arada görülen bu hastalıkların erken evrede doğru tanı almaları ve ayırıcı tanılarının ayrıntılı yapılması önemlidir, çünkü bu sayede doğru tedavi uygulanabilir, ayrıca sağkalım üzerine doğrudan etkili olan bu hastalıklar ile mücadele edilebilir. Çıkarımlar: Günümüzde daha iyi tanımlanmaya başlanan risk faktörlerinin elimine edilmesi bu hastalıkların görülebilirliklerini azaltabilir. Henüz özgül bir tedavi olmasa da, destekleyici tedaviler, sepsis ile agresif savaşım, hastalığa neden olabilecek medikal tedavilerin uzaklaştırılması hastaya yarar sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kritik hastalık, polinöropati, miyopati

### CRITICAL ILLNESS POLYNEUROPATHY AND MYOPATHY

#### ABSTRACT

Background: Critical illness polyneuropathy (CIP) and clinical illness myopathy (CIM) frequently develop in patients hospitalized in the intensive care unit for more than 1 week. The underlying disorders are usually sepsis and/or multiorgan failure or treatment with neuromuscular blocking agents and steroids. CIP and CIM present with muscle weakness, especially in extremities and respiratory muscles, and failure to wean from mechanical ventilation. While polyneuropathy is an acute axonal one, myopathy has four main types. Encephalopathy which generally occurs before CIP and/or CIM may lead to a delay in diagnosis. Close follow-up of neurological functions, performing electrophysiological and laboratory studies in early period and taking biopsies as indicated leads to correct diagnosis. Early diagnosis and a systematic differential diagnosis of CIP and CIM which are usually seen simultaneously and directly related to survival are important, so that they can be managed properly. Conclusion: The incidence of CIP and CIM may be reduced by eliminating the currently defined risk factors. Although specific therapies have not been discovered, supportive treatment, aggressive management of sepsis and elimination of contributory medications may be beneficial.

**Keywords:** Critical illness, polyneuropathy, myopathy

#### GİRİŞ

Kritik hastalık ve buna bağlı gelişen nöromusküler belirtiler, bir haftadan daha uzun süre yoğun bakım ünitesinde (YBÜ)

yatan hastalarda sık görülmektedir<sup>1-4</sup>. Ekstremiteler ve solunum kaslarında meydana gelen kuvvet kaybı ve bunlara eşlik eden mekanik ventilatörden ayrılma güçlüğü ile

#### İletişim Bilgileri:

Dr. Kayıhan Uluç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: kayihanu@yahoo.com

*Marmara Medical Journal 2008;21(2);193-202*



kendini gösteren kritik hastalık polinöropati, miyopati veya bunların birlikte görülmesi şeklinde olabilir. Son yıllarda yapılan sistematik çalışmalar ile önemleri giderek daha çok vurgulanan bu hastalıklar; sık görülmelerine rağmen bazı tanısız güçlükler gösterir, yüksek oranda morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve seyirleri altta yatan hastalık ile direkt bağlantılıdır.

Bu özgün derleme yazısında, kritik hastalık polinöropatisi (KHPN) ve miyopatisi (KHM) patofizyolojik, klinik, elektrofizyolojik ve histolojik özelliklerine göre incelenecek, tedavi alternatifleri tartışılacaktır.

### **KRİTİK HASTALIK POLİNÖROPATİSİ**

YBÜ' deki hastalarda kuvvet kaybı, primer olarak miyastenia gravis, inflamatuvar miyopati veya poliradikülönöropati gibi nöromusküler bölgeye ait bir hastalık sonucu veya sepsis, çoklu organ yetmezliği, travma veya bazı ilaçların kullanımına sekonder olarak gelişebilir<sup>1,2</sup>. Bu ayrımı yapabilmek hastalığın seyri ve sağkalım hakkında çıkarımda bulunmak ve uygun tedavi stratejilerini belirlemek açısından önem taşımaktadır.

YBÜ' de yatan hastalarda gelişen periferik sinir hastalıkları hakkındaki gözlemler neredeyse bir yüzyıl önceye uzansa da, 1980'li yıllarda bu konudaki araştırmalar yoğunlaşmıştır<sup>5,6</sup>. Prospektif çalışmalarda, sistemik inflamatuvar cevap sendromu olan hastaların %50-70<sup>7,8</sup>, sepsisi olan hastaların %70-100'ünde KHPN geliştiği bildirilmektedir<sup>9-11</sup>. Bu değişken oranların yapılmış olan çalışmalardaki metodolojik zaafardan kaynaklandığı düşünülmektedir<sup>4</sup>.

### **PATOGENEZ**

KHPN için günümüzde kabul edilen görüş, bu hastalığın sepsis, çoklu organ yetmezliği veya sistemik inflamatuvar cevap sendromuna ikincil geliştiği yönündedir<sup>1</sup>. Bu ağır klinik tablolar sırasında tüm organlarda görülen mikrodolaşım bozukluğunun periferik sinirleri de etkileyerek polinöropatiye neden olduğu düşünülmektedir<sup>1</sup>. Öne sürülen bu modele göre; sepsis, çoklu organ yetmezliği veya sistemik inflamatuvar cevap sendromu

varlığında, antijen sunan hücreler tetiklenerek interlökin 1, 12 ve TNF-  $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılar. Bunun sonucunda, yardımcı T hücresi, monosit, makrofaj ve nötrofiller aktive olur. Bu immün aktivasyonun sonucunda, endotelial hücrelerin vasküler geçirgenliği artar. Vazomotor tonusu ve mikro vasküler akımı kontrol eden vasküler endotel üzerinde normal koşullar altında bulunmayan E-selektin'in ekspresyonu ile kapiller yıkım gerçekleşir ve artmış vasküler geçirgenlik ile inflamatuvar hücreler damar dışına çıkar. Bu kaskadın sonunda oluşan inflamasyon, ödem ve hipoksi nöromusküler sistemi etkileyerek primer aksonal hasarlanmaya neden olabilir<sup>1,12</sup>. Bu patofizyolojik modelin kliniğe yansıyan en önemli göstergeleri sistemik inflamatuvar cevap sendromu ve yüksek APACHE III skoru olarak saptanmıştır<sup>13</sup>. APACHE III skoru, YBÜ' de yatan hastaların mortalite risklerini klinik ve laboratuvar verilerine göre öngörmekte ve ne kadar yüksek ise yani hastalık şiddeti ne kadar fazlaysa, hem KHPN hem de mortalite gelişme riski o kadar artmaktadır.

Öte yandan, Bolton'un öne sürmüş olduğu sepsis ile ilişkili bu modeli<sup>1</sup> desteklemeyen veriler de vardır<sup>3</sup>. Örneğin, hastalardan alınan biyopsi örnekleri normal olabilmektedir<sup>11,14</sup>, ayrıca kontrol gruplarına göre KHPN hastalarının TNF seviyeleri yüksek bulunmamıştır<sup>15</sup>.

### **TANI**

#### **Klinik Özellikler**

KHPN, hemen her yaş grubunda görülebilir, ama 50 yaşından sonra daha sık görüldüğü ve çocuklarda erişkinlere kıyasla daha nadir olduğu bildirilmiştir. Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha fazla görülür<sup>2</sup>.

YBÜ' de yatan çoğu hastada KHPN gelişmeden önce ortaya çıkan septik ensefalopati tablosu nöropati klinik bulgularını gölgelemektedir. Polinöropati gelişmiş bu hasta grubunun yaklaşık yarısında nöromusküler sistemin klinik olarak ayrıntılı değerlendirilmesi mümkün olmadığından tanı konulmasında problemler yaşanmaktadır<sup>8</sup>. Altta yatan infeksiyöz,



kardiyak ve/veya pulmoner bir hastalık olmadığı halde hastalar mekanik ventilatörden ayrılma gücü çaktığı zaman hatırlanan KHPN, genellikle alt ekstremite ve distallerde belirgin olan kuvvet kaybı ve azalmış veya alınamayan DTR ile kendini göstermektedir. İzole motor semptom görülme oranı %30'dur<sup>16</sup>. Duyu muayenesi her ne kadar güvenilir olmasa da, uyanık hastalarda ağrı, ısı ve vibrasyon duyularında azalma görülebileceği bildirilmiştir<sup>17</sup>. Bu hastalarda fasiyal kuvvet kaybı nadiren görüldüğünden, ağırlı uyarana yüz buruşturma yanıtı izlenirken ekstremite yanıtının olmaması dikkati çeken klinik bulgulardan biridir. Kranial sinir tutulumu çok nadir olup, görüldüğünde başka bir nöromusküler hastalıktan şüphelenilmelidir.

KHPN için önerilen tanı kriterleri Tablo 1'de sunulmuştur.

### Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda KHPN gelişmesi için gösterilen en önemli risk faktörleri APACHE III skoru ve sistemik inflamatuvar cevap sendromudur<sup>1,13</sup>. Bu hastalarda polinöropati gelişme oranı bir çalışmada %70 bulunmuş olup, nöromusküler bloke edici ilaçlar, antibiyotikler, beslenme yetersizliği etyolojide istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır<sup>8</sup>. Bunun tersine, mekanik ventilatör tedavisi alan hastalarda nöromusküler ilaç verilmesinin nöropatiye neden olduğunu bildiren yayınlar da

bulunmaktadır<sup>18,19</sup>. Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, kan şekerinde yükselme, serum albümin düzeyinde düşüklük ve elektrofizyolojik çalışmalarda patolojik bulguların erken evrede<sup>20</sup> veya şiddetli olarak elde edilmesi<sup>8</sup> polinöropati gelişimi için diğer risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Hipergliseminin periferik sinirin mikrodolaşımını bozarak ve hipoksiye neden olarak KHPN riskini arttırdığı düşünülmektedir<sup>21</sup>.

### Elektrofizyolojik Özellikler

KHPN düşünülen hastalarda ekstremite duyu ve motor sinir iletim çalışmaları ve gerekli durumlarda iğne EMG çalışması yapılmalıdır<sup>1</sup>. Ayrıca, solunum cihazından ayrılmakta güçlük çeken hastalarda frenik sinir iletim çalışması yapılmalı ve solunum kasları iğne EMG ile değerlendirilmelidir<sup>22,23</sup>. Elektrofizyolojik çalışmalarda beklenen, birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) ve duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) amplitüdlerinde düşme ile kendini gösteren aksonal polinöropatidir. Sinir iletim hızları, distal motor latans ve ardışık sinir uyarımı ile elde edilen yanıtlar normal sınırlarda olmalıdır. DSAP amplitüdlерinin normal olduğu KHPN<sup>24</sup> olguları görülebileceği gibi, izole duyu tutulumu ile seyreden polinöropati olguları da bildirilmiştir<sup>20</sup>. Hem motor hem de duyu liflerinin tutulduğu durumlarda, motor liflerin daha önce etkilendiği bildirilmektedir<sup>1</sup>.

**Tablo 1.** Kritik Hastalık Polinöropatisi için Önerilen Tanı Kriterleri

1. Kritik hastalık varlığı (sepsis, çoklu organ yetmezliği veya sistemik inflamatuvar cevap sendromuna bağlı gelişen)
2. Mekanik ventilatörden ayrılma gücü (kalp ve akciğer hastalığı gibi nöromusküler olmayan nedenler ekarte edildikten sonra)
3. Ekstremitelerde güçsüzlüğü olabilir
4. Elektrofizyolojik çalışmalarda duysal ve motor aksonal polinöropati saptanması
5. Diğer akut aksonal polinöropatilerin dışlanması (tiamin eksikliği, porfiri)

Kaynak 1'den uyarlanmıştır



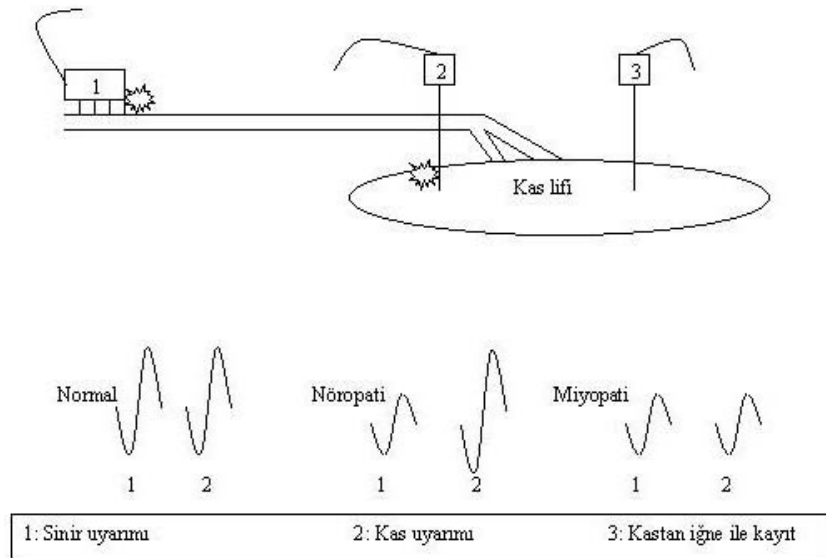
İğne EMG' de distal kaslarda daha belirgin olan anormal spontan aktivite görülebilir. Bu anormal aktivite mekanik ventilasyonu takiben 2-3. haftada beklense de, hem sinir iletim çalışmalarında hem de iğne EMG' de patolojik bulgulara, YBÜ' ye yatışın ilk 5 günü içinde rastlanabilir<sup>9,20</sup>.

Elektrofizyolojik çalışmalarda dikkat edilmesi gereken bazı konular vardır. Öncelikli olarak, bu hastaların çoğu yaşlı olduğundan, yalnızca alt ekstremitelerde ve duyu liflerinde potansiyellerin elde edilmemesi şüphe ile karşılanmalıdır. Özellikle ödemi olan hastalarda bu ödem alt ekstremitelerde hakimse ve yalnızca alt ekstremitelerde duyu sinirleri uyarılamamışsa, polinöropati tanısı koyulmadan önce dikkatlice düşünülmalıdır.

Bazı durumlarda miyopatiyi nöropatiden hem klinik hem de elektrofizyolojik olarak ayırt etmekte güçlük çekilebilir<sup>4</sup>. Hasta septik ensefalopati tablosu altındaysa, güvenilir nörolojik muayene yapılması zor olacağından, kuvvet kaybı ve refleks azalması ile seyredebilecek bu iki tablonun birbirine klinik olarak karışma ihtimali yüksektir. Olaya elektrofizyolojik açıdan bakıldığında, iğne EMG ile bu iki hastalığın ayrımının yapılabilmesi için hastanın koopere olması çok önemlidir. Şiddetli kuvvetsizliği olan

veya istemli kasıyı yeterince yapamayan bir hastada, motor ünit aksiyon potansiyelinin (MÜAP) anlamlı şekilde değerlendirilerek miyojenik ve/veya nörojenik MÜAP tanısı koyulması oldukça zor olabilir. Ayrıca, her iki hastalıkta düşük amplitüdü BKAP görülebilir ve iğne EMG' de spontan aktivite saptanabilir. Duyu sinir potansiyellerinin korunması miyopatiyi polinöropatiden ayırt edemez, çünkü izole motor lif tutulumu ile seyreden KHPN olguları da vardır<sup>11,16</sup>. Son olarak, belirtildiği üzere bu iki hastalık sıklıkla birlikte seyredebilmektedir.

Tanıda yaşanabilecek bu problemleri aşmak amacı ile doğrudan kas uyarım (DKU) yöntemi önerilmiştir<sup>25</sup>. Bu yöntem, KHM' de öne sürülen mekanizmayı; kas membran uyarılabilirliğinin ortadan kalkmasını elektrofizyolojik olarak doğrulamıştır. Hem kayıt hem de uyarıcı elektrotlar kas içine yerleştirilir. Nöropati varlığında, yüzeysel elektrotlar ile düşük amplitüdü BKAP elde edilir veya hiç yanıt alınamazken, bu yöntem kullanıldığında normal amplitüdü BKAP elde edilir. Miyopati varlığında ise hem konvansiyonel yöntem ile hem de DKU yöntemi ile düşük amplitüdü yanıt alınır veya yanıt tamamen kaybolur (Şekil 1).



**Şekil 1:** Doğrudan kas uyarımı (DKU). Hem uyarıcı hem de kayıt elektrotları kas içine yerleştirilerek, sinir hasarı olsa bile BKAP elde edilmeye çalışılır. Miyopati durumunda, hem konvansiyonel sinir uyarımı ile hem de DKU yöntemi ile azalmış bir BKAP elde edilir veya BKAP elde edilemez.



## Histopatolojik Özellikler

Bu konudaki veriler periferik ve santral sinir sistemine ait otopsi ve biyopsi çalışmalarından elde edilmiştir<sup>5,11,14,26</sup>. Saptanan genel bulgular distal sinir segmentlerinde daha belirgin olmak üzere primer aksonal dejenerasyona ait olup, inflamasyonu düşündürür histopatolojik bir bulgu saptanmamıştır<sup>1</sup>. Ancak, klinik ve elektrofizyolojik olarak KHPN ile uyumlu hastalarda yapılan bazı morfolojik çalışmalarda normal sinir otopsis/biyopsisi saptanmıştır<sup>11,27</sup>. Bolton bu durumu, yanlış yerden veya yanlış zamanda alınan örneklerle bağlamıştır<sup>1</sup>.

## AYIRICI TANI

YBÜ' de kas kuvvetsizliği nedeni ile yatmakta olan hastaların ayırıcı tanısı öncelikli olarak, ayrıntılı hikaye, fizik ve nörolojik muayene, laboratuvar ve elektrofizyolojik tetkikler ile gerekli olan durumlarda görüntüleme tetkiklerinin kullanılmasına dayanır. Bu ayrıntılı incelemeler lezyonun santral veya periferik kökenli olduğu hakkında bizi yönlendirir. Travmaya ikincil gelişen durumlarda görüntüleme yöntemlerinin yeri tartışılmazken, immün kökenli nöropatilerde uygun zamanlarda yapılacak elektrofizyolojik tetkikler tanıda çok yardımcı olur.

KHPN ile en çok karışabilecek tablolar başka sebeplere bağlı gelişen nöromusküler hastalıklardır<sup>1</sup>. Özellikle, Guillain-Barré sendromunun (GBS) en sık görülen tablosu olan akut inflamatuvar demyelinizan nöropati ile nadir görülen bir başka alt tipi olan akut motor aksonal nöropati tabloları ayırıcı tanı açısından klinisyenlerin dikkat etmesi gereken hastalıklardır. Bu hastalıkların YBÜ' ye yatmadan belirti ve bulgu vermeye başlaması, sıklıkla *Campylobacter jejuni* infeksiyonları ve antigangliozid antikolları ile ilişkilerinin olması, BOS incelemesinde albuminositolojik disosiasyon görülmesi ayırıcı tanıda önemlidir. Dikkat edilmesi gereken bir başka önemli konu demiyelinizan GBS tipinde, YBÜ' de mekanik ventilatör tedavisi alan hastalarda sepsis veya çoklu organ yetmezliği

durumlarında gelişen uzamış ventilasyon süresi ve ilerleyici kuvvet kaybıdır. Bu tablonun nedeni primer hastalığa bağlı kötüleşme olabileceği gibi, YBÜ' de saptanan sepsis tablosunun yarattığı aksonal dejenerasyon yani gelişen KHPN olabilir. Elektrofizyolojik incelemeler ile bu ikilemi ortadan kaldırmak mümkündür. Bu ayırıcının yapılması, uygun tedavinin belirlenmesi açısından önem taşıyacaktır. Çünkü GBS' ye bağlı bir kötüleşmede IVIG/plazmaferez uygulaması uygun olacakken, sepsis tablosuna ikincil gelişen KHPN tablosunda birincil amaç sepsis ile mücadele olmalıdır<sup>1,4</sup>.

Nöromusküler bloke edici ajanlar ile meydana gelen tablolar da, KHPN ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Hikaye ve ardışık sinir uyarım yöntemi ile bu hastalıkları ayırt etmek mümkündür.

YBÜ' de gelişen kuvvet kaybının önemli sebeplerinden biri de kritik hastalık miyopatisidir. Daha önceden de belirtildiği gibi, sıklıkla KHPN tablosuna eşlik eden bu hastalık, özellikle izole motor aksonal polinöropatisi olan hastalarda tanı güçlüğü yaratabilmekte, serum CPK düzeyi, elektrofizyolojik incelemeler ve kas biyopsisi bu iki hastalığı ayırt edebilmektedir.

## TEDAVİ ve PROGNOZ

KHPN'nin tedavisi altta yatan hastalığa, yani sepsise yönelik olmalıdır. Sepsisin erken dönemde tanınması, hızlı, amaca yönelik tedavi uygulanması hem KHPN gelişmesini engeller, hem de var olan KHPN'nin tedavi edilebilirliğini artırır. Erken evrede hastalık tanınmaya çalışılmalı, uygun antibiyotik, destekleyici tedavi ve gerekli cerrahi girişimler uygulanarak, çoklu organ yetmezliği veya geri dönüşümsüz mikrovasküler dolaşım bozukluğu gelişmesi önlenmelidir. Erken evrede hastayı mekanik ventilatörden bağımsız kılmaya çalışmak, etkili fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamak gerekmektedir. Tüm bu koşullar sağlansa bile, YBÜ' de sepsis ve/veya çoklu organ yetmezliğine bağlı mortalite oranı %30-50 olarak bildirilmiştir<sup>28,29</sup>. Bir çalışmada, KHPN gelişen hastaların hastanede ölüm



oranlarının 7 kat arttığı saptanmıştır<sup>30</sup>. Sağ kalan hastalardan hafif nöropatisi olanların haftalar, ağır nöropatisi olanların ise aylar içinde düzelebildiği saptanmıştır<sup>31</sup>. Bununla beraber, kuadriplejik kalabilen hastalar da bildirilmiştir<sup>8</sup>. Yaşayan hastaların çoğunda yaşam kalitesini etkileyecek derecede yeti yitimi de olabilmektedir<sup>32,33</sup>. Ayrıca, erken evrede sinir iletim çalışmaları bozuk olan hastaların prognozunun kötü olduğu gösterilmiştir<sup>20,34</sup>.

KHPN' de IVIG uygulaması konusunda yeterli, güvenilir, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar yoktur, elimizdeki veriler daha çok retrospektif ve az sayıda hasta katılımı ile yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmalardan çıkabilecek sonuç; IVIG tedavisinin gram (-) sepsisin erken evresinde verilmesi ile KHPN gelişmesini engelleyebildiği yönündedir<sup>35</sup>.

Yüksek serum glikoz seviyesinin KHPN gelişimi ve seyri için bir risk faktörü olarak saptanması, bu bulguya yönelik tedavilerin gündeme gelmesini sağlamıştır. Bir hafta veya daha uzun süre YBÜ' de kalan hastalarda, yoğun insülin kontrolü ile KHPN riskinin %52'den %29'a düştüğü

elektrofizyolojik olarak gösterilmiştir<sup>2,36,37</sup>. Yoğun insülin tedavisinin, periferik glikoz geri alınımını artırarak, serumda dolaşan ICAM, E-selektin ve NO seviyelerini düşürerek ve anormal lipid profillerini düzelterek etkinlik sağladığı düşünülmektedir<sup>38,39</sup>.

KHPN etyolojisinde en önemli faktör sepsis olarak düşünüldüğünden, septik kaskadlar üzerinden etki göstermesi beklenen özgül tedavi denemeleri günümüze kadar başarısızlıkla sonuçlanmıştır (anti-TNF alfa antagonistleri, interlökin 1 reseptör antagonistleri, vb)<sup>1,29</sup>.

### KRİTİK HASTALIK MİYOPATİSİ

YBÜ' de yatan hastalarda gelişen yaygın kuvvet kaybı nedenlerinden biri olan KHM'nin gerçek sıklığı bilinmese de<sup>4</sup> status astmatikus tedavisi için yatan hastaların üçte birinde, karaciğer transplantasyonundan sonra %7 hastada ve kalp transplantasyonundan sonra bir grup hastada görüldüğü bildirilmiştir<sup>40-42</sup>. Kısaca, kritik hastalık başlangıcını takiben gelişen kuvvet kaybı olarak belirtilebilecek KHM için önerilen tanı kriterleri Tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 2.** Kritik Hastalık Miyopatisi için Önerilen Tanı Kriterleri

1. Duyusal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdü, normalin alt sınırının %80'inden büyük olmalı
2. Motor sinir iletim çalışmasında, en az 2 motor sinirde BKAP amplitüdü normalin alt sınırının %80'inden küçük olmalı ve iletim bloğu gözlenmemeli
3. İğne EMG'de kısa süreli, küçük amplitüdü, polifazik MÜAP'lar olmalı ve bunlara erken rekrütman veya tam interferans paterni eşlik etmeli. Fibrilasyon potansiyelleri olabilir veya olmayabilir
4. Ardışık sinir uyarım testinde dekrement yanıt olmamalı
5. Kas biyopsisinde miyozin kaybı ile giden miyopati varlığı
6. Serum CPK düzeyinde artış
7. Kas uyartılabilirliğindeki bozukluğun gösterilmesi

\*Kaynak 1'den uyarlanmıştır

\*Kesin tanı için ilk 5 tanı kriteri karşılanmalı



## PATOGENEZ

KHM'nin patogenezi için yapılabilecek en kısa tanım, kasın uyarılabilirliğinin ortadan kalkmasıdır. Son yıllarda bu konuda yapılan araştırmalar, denerve olmuş kas liflerinde özellikle steroid veya nöromusküler bloke edici ajana bağlı olarak; (a) kasın istirahat membran potansiyelinin düştüğünü, (b) membrandan klor akımının devam ettiğini, (c) voltaja bağlı sodyum akımının azaldığını ve tüm bunların sonucunda kasın uyarılabilirliğinin ortadan kalktığını göstermiştir<sup>43-45</sup>. Patogeneizde bir diğer önemli nokta, özellikle sepsise ikincil gelişen mitokondrial fonksiyon bozukluğu ve bunun tetiklediği oksidatif stres ve diğer faktörlere bağlı oluşan enerji yetmezliği ve bunun yaratmış olduğu hasardır<sup>46</sup>. Ayrıca, proteolitik sistemlerin, özellikle ubikütin-proteozom yolağının ve kalpeinlerin aktivasyonunun da KHM patogenezinde önemli bir rolü olduğu belirtilmektedir<sup>47-49</sup>.

## TANI

### Klinik Özellikler

En belirleyici özelliği tüm ekstremiteleri, boyun fleksörlerini, yüz ve diyafram kaslarını etkileyen yaygın, flask tipte kuvvet kaybıdır. Bu sebeple çoğu hastanın mekanik ventilatörden ayrılması güç olmaktadır. Ekstraoküler kas tutulumu yapabildiğinden oftalmoparezi görülebilir<sup>50</sup>. DTR'ler genellikle azalmıştır, ama alınıyor olması tanıdan uzaklaştırılmaz. Miyalji pek belirgin değildir. Bu hastalardaki tanı güçlüğü, KHPN'de olduğu gibi kuvvet kaybından önce gelişen ensefalopati tablosunun ve verilen nöromusküler bloke edici ajanların hastanın klinik bulgularını gölgelemesidir.

Bolton KHM alt tiplerini 4 başlık altında toplamıştır<sup>1</sup>:

a. Akut kuadriplejik miyopati (kalın filaman miyozin kaybı): Özellikle mekanik ventilatör, steroid ve nöromusküler bloke edici ajan kullanımı gerektiren astım atakları sırasında veya YBÜ' de transplantasyonu takiben bu tedavileri alan hastalarda görülür. CPK hafif

düzye artarken, kas biyopsisinde kalın miyozin filaman kaybı görülür. Prognozu KHPN' ye göre daha iyidir. Özgül bir tedavisi yoktur. Tedavideki amaç, nöromusküler bloke edici ajanların ve steroidin bir an önce kesilmesinin sağlanması olmalıdır.

b. Rabdomyoliz: YBÜ' de steroid ve/veya nöromusküler bloke edici ajan kullanılmasını takiben gelişen kuvvet kaybı, yaygın miyalji, miyoglobininüri, anlamlı derecede artmış CPK düzeyi (sıklıkla > 10000 IU/l) ile kendini gösterir. Yaygın kas nekrozuna bağlı aşırı potasyum serbestleşirken, kalsiyum sekestre olmaktadır. Bunun sonucunda gelişen hiperpotasemi ve hipokalsemi kardiyak iletim bozukluklarına ve böbrek yetmezliğine sebebiyet vermektedir. Rabdomyoliz sırasında, sinir iletim çalışmaları normal olup, iğne EMG' sinde hafif düzeyde ve seyrek saptanan spontan aktivite dışında patolojik bir bulgu izlenmez. Kas biyopsisinde de özgül bir bulgu yoktur. Normal sınırlarda olabileceği gibi değişik derecelerde kas lifi kaybı saptanabilir. Uygun tedavi yaklaşımları ile hızlı ve tam düzelme görülür.

c. Akut nekrotizan miyopati: Rabdomyolizin daha şiddetli formudur. Bu tabloda, elektrofizyolojik çalışmalar şiddetli miyopatiyi gösterirken, kas biyopsisinde yaygın kas lifi nekrozu izlenir. Bu tip KHM'nin prognozu diğer formlara göre belirgin derecede daha kötüdür.

d. Kaşektik miyopati: Kritik hastalığın diğer nöromusküler olasılıkları dışlanınca tanısı koyulabilen kaşektik miyopati/kullanılmama atrofisi, özellikle yoğun açlık ve malnütrisyon sonrası görülen bir tablodur. Bu hastalıkta, tüm elektrofizyolojik çalışmalar ve serum CPK düzeyi normal olup, kas biyopsisinde de anlamlı bir bulgu beklenmez.

### Risk Faktörleri

KHM için belirtilen en önemli risk faktörleri steroid ve nöromusküler bloke edici ajan kullanımı olup, sepsis varlığı ve yüksek APACHE III skoru miyopati gelişmesini kolaylaştırmaktadır.



## Elektrofizyolojik Özellikler

Sinir iletim çalışmalarında genellikle düşük amplitüdü, iletim bloğu göstermeyen ve süreleri bazen uzayabilen BKAP elde edilir. Duyusal sinir iletim çalışmalarının normal olması beklenir, ama eşlik eden nöropati durumunda veya ekstremitelerde ödem varsa düşük amplitüdü duyusal potansiyeller de saptanabilir. Hasta sedatize edilmemişse veya ensefalopati tablosu yoksa iğne EMG çalışmasında istemli kasıda kısa süreli, küçük amplitüdü, polifazik MÜAP ve erken rekrütman paterni izlenir. Kantitatif MÜAP analizi ile bu bulgular desteklenebilir. İstirahat halinde yapılan incelemede pozitif keskin dalga ve fibrilasyon potansiyelleri saptanabilir. Spontan potansiyeller nöropati olgularında da görülebileceği için istemli kası yapamayan hastalarda nöropati-miyopati tanılarının elektrofizyolojik ayırımında daha önce tarif edilen DKU yöntemi kullanılabilir<sup>1</sup>.

Mekanik ventilatörden ayrılamayan hastalarda frenik sinirin iletim çalışmaları ve diyafram kasları ile göğüs duvarı kaslarının iğne EMG incelemeleri KHM tanısından şüphe edilen hastalarda uygulanabilecek basit elektrofizyolojik yöntemlerdir<sup>1</sup>. Sinir iletim çalışmalarında, tipik olarak düşük amplitüdü ve normal latanslı BKAP beklenirken, iğne EMG incelemesinde incelenen kaslarda spontan aktivite saptanabilir. Diyafram kaslarından elde edilen MÜAP' lar normalde miyopatik görünümde olabileceğinden, istemli kası ile miyopati tanısı koyulurken dikkatli olunmalıdır<sup>1</sup>. Mekanik ventilatörden ayrılma güçlüğü çeken bir hastada yapılan frenik sinir iletim çalışması anlamlı değilse veya klinik olarak daha çok nöromusküler kavşak iletim bozukluğu düşünülüyorsa, elektrofizyolojik incelemelere ardışık sinir uyarım yöntemini ve hatta uyarılmış tek-lif EMG yöntemini eklemek tanıya yardımcı olacaktır<sup>1</sup>.

## Laboratuvar Testleri

Serum CPK düzeyi dışında KHM tanısında kullanılan özel bir laboratuvar testi yoktur. CPK seviyesi hem nöropati-miyopati ayırımında, hem de KHM alt tiplerinin ayırımında kullanılabilir. Örneğin, nekrotizan

miyopatide serum CPK düzeyi anlamlı derecede artarken<sup>51</sup>, diğer miyopati alt tiplerinde hafif yüksektir. KHPN olgularında ise CPK düzeyi normaldir.

## Histopatolojik Özellikler

Hangi KHM hastalarına biyopsi yapılmalı sorusuna verilecek yanıt net olmamakla birlikte, eğer altta yatan inflamatuvar miyopati gibi başka bir miyopatik süreç düşünülüyorsa veya yapılan biyopsi sonucu hastanın değerlendirilmesini, tedavisini ve prognozunu değiştirecekse biyopsi yapılması önerilmektedir<sup>1</sup>. Bir başka çalışmada ise, hikaye ve elektrofizyolojik olarak klinik hastalık nöropatisi düşünülmeyen, şiddetli parezisi olan tüm hastalara biyopsi yapılması önerilmektedir<sup>3</sup>.

KHM'de görülen genel histopatolojik bulgular, izole tip 1/tip 2/kombine lif kaybı, kas lifi çapı farklılıkları, kalın filaman miyozin kaybı olarak özetlenebilir. İ inflamatuvar değişikliklere ise hemen hiç rastlanmaz<sup>3</sup>.

## TEDAVİ

Ne yazık ki, KHPN'de olduğu gibi kronik hastalık miyopatisinin de özgül bir tedavisi yoktur. Destekleyici tedavi, altta yatan nedenlerin özellikle nöromusküler bloke edici ajanların ve steroidlerin erken evrede sonlandırılması, sepsis ile mücadele öne çıkan tedavi yaklaşımlarıdır.

## SONUÇ

Yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan çoğu hastada sıklıkla tek başlarına veya kombine olarak KHPN ve KHM ortaya çıkmaktadır. Risk faktörleri minimuma indirilirse görülebilirlikleri de o oranda azalabilecek olan bu tablolar özellikle kuvvet kaybı ve mekanik ventilatörden ayrılma güçlüğü olan hastalarda akla gelmelidir. Yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle önemle üzerinde durulması gereken hastalıklardır. Yakın klinik izlem, erken elektrofizyolojik çalışmalar ve gerekli durumlarda yapılabilecek biyopsi ile tanı koyulması kolaylaşır, ayırıcı tanıları yapılabilir ve prognozları hakkında bilgi sahibi olunabilir. Her ne kadar, günümüzde bu hastalıklara



yönelik özgül tedaviler olmasa da, destekleyici tedaviler, sepsis ile agresif savaşım, hastalığa neden olabilecek medikal tedavilerin uzaklaştırılması gibi hastaya yarar sağlayan girişimler gecikmeden uygulanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32(2):140-163
2. Visser LH. Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk factors and prognosis. *Eur J Neurol* 2006;13(11):1203-1212
3. Hund E. Neurological complications of sepsis:critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neurol* 2001;248:929-934
4. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(2):126-132
5. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1223-1231
6. Bolton CF, Laverty DA, Brown JD, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:563-573
7. Leijten FS, De Weerd AW, Poortvliet DC, De Ridder VA, Ulrich C, Harink-De Weerd JE. Critical illness polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1996;22(9):856-861
8. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, Sibbald WJ. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991;99(1):176-184
9. Tennila A, Salmi T, Pettila V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26(9):1360-1363
10. Druschky A, Herkert M, Radespiel-Troger M, Druschky K, Hund E, Becker CM, Hilz MJ, Erbguth F, Neundorfer B. Critical illness polyneuropathy: clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med* 2001;27(4):686-693
11. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Guarneri B, Tomelleri G, Tonin P, De Maria G, Antonini L, Rizzuto N, Candiani A. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996;347(9015):1579-1582
12. Fenzi F, Latronico N, Refatti N, Rizzuto N. Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathol (Berl)* 2003;106(1):75-82
13. de Letter MA, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Op de Coul DA, van der Meche FG. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29(12):2281-2286
14. Sander HW, Golden M, Danon MJ. Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology. *Muscle Nerve* 2002;26(4):499-505
15. Verheul GA, de Jongh-Leuvenink J, Op de Coul AA, van Landeghem AA, van Puyenbroek MJ. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in critical illness polyneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 1994;96(4):300-304
16. Coakley JH, Nagendran K, Yarwood GD, Honavar M, Hinds CJ. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med* 1998;24(8):801-807
17. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 1998;159(2):186-193
18. Op de Coul AA, Lambregts PC, Koeman J, van Puyenbroek MJ, Ter Laak HJ, Gabreels-Festen AA. Neuromuscular complications in patients given Pavulon (pancuronium bromide) during artificial ventilation. *Clin Neurol Neurosurg* 1985;87(1):17-22
19. Kupfer Y, Namba T, Kaldawi E, Tessler S. Prolonged weakness after long-term infusion of vecuronium bromide. *Ann Intern Med* 1992;117(6):484-486
20. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology* 2006;67(8):1421-1425
21. Low PA NK, Seionti L. Role of hypoxia, oxidative stress, and excitatory neurotoxins in diabetic neuropathy. In: Dyck PJ TP, editor. *Diabetic neuropathy*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p 317-329
22. Maher J, Rutledge F, Remtulla H, Parkes A, Bernardi L, Bolton CF. Neuromuscular disorders associated with failure to wean from the ventilator. *Intensive Care Med* 1995;21(9):737-743
23. Sander HW, Saadeh PB, Chandswang N, Greenbaum D, Chokroverty S. Diaphragmatic denervation in intensive care unit patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999;39(1):3-5
24. Hund E, Genzwurker H, Bohrer H, Jakob H, Thiele R, Hacke W. Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *Br J Anaesth* 1997;78(3):274-278
25. Rich MM, Teener JW, Raps EC, Schotland DL, Bird SJ. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology* 1996;46(3):731-736
26. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD, Sibbald WA. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987;110 ( Pt 4):819-841
27. Lycklama J NA, Troost J. Critical illness polyneuropathy. In: WB M, editor. *Handbook of clinical neurology*. New York: Elsevier Science; 1987. p 129-135
28. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30(4):536-555
29. Lowry SF. Sepsis and its complications: clinical definitions and therapeutic prospects. *Crit Care Med* 1994;22(7):S1-2



30. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar A, Garnacho-Montero MC, Moyano-Del-Estad MR. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001;27(8):1288-1296
31. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993;33(1):94-100
32. van der Schaaf M, Beelen A, de Groot IJ. Critical illness polyneuropathy: a summary of the literature on rehabilitation outcome. *Disabil Rehabil* 2000;22(17):808-810
33. van der Schaaf M, Beelen A, de Vos R. Functional outcome in patients with critical illness polyneuropathy. *Disabil Rehabil* 2004;26(20):1189-1197
34. Leijten FS, Harinck-de Weerd JE, Poortvliet DC, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *Jama* 1995;274(15):1221-1225
35. Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Zielmann S. Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 1997;23(11):1144-1149
36. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-1367
37. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64(8):1348-1353
38. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, Hansen TK, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005;115(8):2277-2286
39. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):219-226
40. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D, Bowes G. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(2):517-519
41. Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, Van Cott AC, Giuliani MJ. Acute myopathy after liver transplantation. *Neurology* 1998;50(1):46-53
42. Perea M, Picon M, Miro O, Orus J, Roig E, Grau JM. Acute quadriplegic myopathy with loss of thick (myosin) filaments following heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(10):1136-1141
43. Rich MM, Pinter MJ, Kraner SD, Barchi RL. Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol* 1998;43(2):171-179
44. Rich MM, Pinter MJ. Sodium channel inactivation in an animal model of acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol* 2001;50(1):26-33
45. Rich MM, Pinter MJ. Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J Physiol* 2003;547(Pt 2):555-566
46. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE, Singer M. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360(9328):219-223
47. Tiao G, Hobler S, Wang JJ, Meyer TA, Luchette FA, Fischer JE, Hasselgren PO. Sepsis is associated with increased mRNAs of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1997;99(2):163-168
48. Sher JH, Shafiq SA, Schutta HS. Acute myopathy with selective lysis of myosin filaments. *Neurology* 1979;29(1):100-106
49. Showalter CJ, Engel AG. Acute quadriplegic myopathy: analysis of myosin isoforms and evidence for calpain-mediated proteolysis. *Muscle Nerve* 1997;20(3):316-322
50. Sitwell LD, Weinshenker BG, Monpetit V, Reid D. Complete ophthalmoplegia as a complication of acute corticosteroid- and pancuronium-associated myopathy. *Neurology* 1991;41(6):921-922
51. Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, Shelley S, Moffatt S. Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1994;17(3):285-292