T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

SERUM GASDERMİN D DÜZEYİNİN GUİLLAİN BARRE SENDROMUNDA KLİNİK SEYRİ VE ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİ ARAŞTIRMAK

Dr. Abdullah Muhammet Elitaş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

SERUM GASDERMİN D DÜZEYİNİN GUİLLAİN BARRE SENDROMUNDA KLİNİK SEYRİ VE ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİ ARAŞTIRMAK

Dr. Abdullah Muhammet Elitaş

Prof. Dr. Ruhsen Öcal

UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii
KISALTMALAR DİZİNİ iiv
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
ÖZET iix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2- GENEL BİLGİLER 3
GUİLLAİN BARRE SENDROMU 3
2.1.1. İnsidans 3
2.1.2. Tarihçe 4
2.1.3. Etiyoloji 4
2.1.4. Genetik 5
2.1.5. Guillain Barre Sendromu Alt Tipleri 6
2.1.5.1. Akut İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati 6
2.1.5.2. AMAN-AMSAN 7
2.1.5.3.Miller Fisher Sendromu 8
2.1.5.4.Bickerstaff Beyin Sapı Ensefaliti 8
2.1.5.5. Faringeal Servikal Brakial Güçsüzlük 9
2.1.5.6. Polinöritis Kranialis 9
2.1.6. Patofizyoloji 10
2.1.7. Klinik 11
2.1.8. Tanı 13
2.1.8.1. Elektrofizyolojik İncelemeler 14
2.1.8.2. Görüntüleme Bulguları 15
2.1.8.3. Beyin Omurilik Sıvısı Analizi 16
2.1.9. Tedavi 18
2.1.9.1. Plazma Değişimi 19
2.1.9.2. İntravenöz İmmünoglobulin 20
2.1.9.3. Kortikosteroidler 21
2.1.9.4 Rehabilitasyon 21
2.1.10. Prognoz 22

2.1.10. Ayırıcı Tanı 23
GASDERMİN MOLEKÜLÜ İNCELENMESİ 25
2.2.1. Apoptozis 25
2.2.2. Nekroptoz 26
2.2.3. Piroptozis 27
2.2.3.1. Gasderminler 29
2.2.3.2. Gasdermin D ve Nörodejenerasyon 31
2.2.3.3. Gasdermin D ve Steril-Non Steril İnflamasyon 33
3- GEREÇ VE YÖNTEM 35
3.1. Materyal ve Metod 35
3.2. Gasdermin Düzeyi Ölçümü 38
3.2.1. Testin Çalışma Prensibi 38
3.3. İstatiksel Metod 43
4- BULGULAR 42
5-TARTIŞMA 52
6- ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI 55
7- SONUÇLAR 56
KAYNAKÇA 57

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince tıbbi bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve desteklerini gördüğüm, projenin tasarlanması, yürütülmesi ve yazılmasında her türlü yardım, destek ve bilgisini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ruhsen Öcal'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden çok yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Aylin Yaman, Prof. Dr. Serkan Özben, Doç. Dr. Fatma Genç, Doç. Dr. Eylem Özaydın Göksu, Dr. Öğr. Üyesi Şennur Delibaş Katı, Dr. Öğr. Üyesi Firdevs Ezgi Uçan Tokuç, Dr. Öğr. Üyesi Fikriye Tüter Yılmaz'a,

Klinik Nöroelektrofizyolojiyi sevdiren, değerli Uzm. Dr. Meltem Korucuk ve elektrofizyoloji teknikerimiz Fatma Aşık'a,

Beraber çalışmaktan mutlu olduğum kliniğimiz değerli uzmanlarına, benimle birlikte eğitim sürecinde yer alan bütün sevgili asistan arkadaşlarıma,

Hastanede birlikte çalıştığımız ve bir ekibin parçası olduğumuz bütün Nöroloji Kliniği hemşireleri ve personellerine,

Hayatımın her anında beni destekleyen, bu noktaya gelmemde büyük emekleri olan annem, babam ve ablama,

Her zaman yanımda olan ve olacağını bildiğim, sevgisini, desteğini hep hissettiğim değerli eşim Fadimenur Elitaş'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Abdullah Muhammet ELİTAŞ

ANTALYA/2025

KISALTMALAR DİZİNİ

GBS:	Guillain Barre Sendromu
IVIg:	İntravenöz İmmünoglobulin
EMG:	Elektromiyografi
HIV:	Edinsel insan immün yetmezlik virüsü
CMV:	Sitomegalovirüs
EBV:	Ebstein Barr Virüs
HSV:	Herpes Simplex Virüs
E.COLİ:	Escherichia Coli
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozus
HLA:	İnsan lökosit antijeni
PD1:	Programlanmış hücre ölümü proteini
CTLA:	Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen
C.JEJUNİ:	Campylobacter Jejeuni
TNF-α :	Tümör Nekroz Faktör Alfa
AMAN:	Akut Motor Aksonal Nöropati
AMSAN:	Akut Motor Duyusal Aksonal Nöropati
MFS:	Miller Fisher Sendromu
AIDP:	Akut İnflamatuar Demiyelizan Polinöropati
BBE:	Bickerstaff Beyin Sapı Ensefaliti

CD4:	Hücre Yüzey Molekülü
Ig G:	İmmünoglobulin G
ADH:	Antidiüretik Hormon
CIDP:	Kronik İnflamatuar Demiyelizan Polinöropati
EGRIS:	Erasmus Guillain-Barré Sendromu Solunum Yetmezliği Skoru
MRC:	Tıbbi Araştırma Konseyi
DTR:	Derin Tendon Refleksleri
EFSN:	Avrupa Nörolojik Topluluklar Federasyonu
PNS:	Periferik Sinir Toplulukları
BKAP:	Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
MÜAP:	Motor Ünite Aksiyon Potansiyeli
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
GFAP:	Glial Fibriler Asidik Protein
FADD:	Fas ile İlişkili Ölüm Alanı Proteini
DISC:	Ölüm İndükleyici Sinyal Kompleksi
AFAP:	Aktin Filament İlişkili Protein
Cyt:	Sitokin
RIPK1:	Reseptör Etkileşimli Serine/Treonin Protein Kinaz
MLKL:	Psödokinaz Gibi Karışık Soy Kinaz Alanı

TLR:	Toll Benzeri Reseptör
PIP:	Fosfatidil İnositol Fosfat
Aβ:	β-amiloid Protein
NLRP:	Nükleotid Bağlayıcı Oligemerizasyon Alanı Benzeri Reseptör Pirin Alanı İçeren
PD:	Hücre Ölüm Proteini
RD:	C-Terminal Baskılayıcı Alan
PRD:	N-Terminal Por Oluşturma Alanı
IL:	İnterlökin
LDL:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
HDL:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
CRP:	C-Reaktif Protein
Nöt/Lenf	Nötrofil/Lenfosit
HbA1c	Hemoglobin A1c
SDF-1b	Stromal Hücre Kaynaklı Faktör
MIP	Makrofaj İnflamatuar Protein
MS	Multipl Skleroz
NAFLD	Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. EGRIS = Erasmus Guillain-Barre Sendromu Solunum Yetmezliği Skoru

Tablo 2. Guillain Barre Sendromu için Temel Tanı Kriterleri ve Bringhton Vaka Tanımları

Tablo 3. Guillain Barre Sendromu Ayırıcı Tanısı ve Elektrofizyolojik Bulgular

Tablo 4. Akut Flask Parezi ile Başvuran Hastaların Ayırıcı Tanısı

Tablo 5. Human Gasdermin D ELISA Kiti Seyreltme Prosedürü

Tablo 6. Gruplara Göre Hastaların Demografik Dağılımı

Tablo 7. Hasta Grubunun Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Tablo 8. Hasta Grubu Özellikleri Ortalama Değerler

Tablo 9. Gasdermin Düzeyi Cinsiyet Dağılımı İlişkisi

Tablo 10. Gasdermin D Düzeyi EMG Sonucuna Göre Dağılımı

Tablo 11. Gasdermin D ile diğer Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nekroptoz Yoluna Genel Bakış

Şekil 2. Apoptozis, Piroptozis ve Nekroptozis Mekanizması

Şekil 3. Gasdermin D Molekülünün Piroptozisteki Etki Rolü

Şekil 4. Roc Eğrisi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Guillain Barre Sendromu (GBS) periferik sinir sisteminin demiyelinizasyon veya aksonal hasarı ile karakterize bir klinik tablodur(1). Hastalık kas güçsüzlüğü, derin tendon reflekslerinin kaybı, duyusal bulgular, otonomik tutulumdan kranial nöropatiye kadar ilerleyebilen bir klinik tablo ile prezente olabilir. Hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak periferik sinirlere karşı gelişen immün reaksiyonlar sonucu meydana geldiğini düşündüren çalışmalar vardır. Gasdermin D (GSDM) yeni tanımlanmış bir proteindir, ilk piropitoz ve apopitoz ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Piroptozis, apoptozisten mekanizması nedeniyle ayrılmış programlı hücre ölüm modelidir. Kaspaz sistemini aktive ederek Gasdermin aracılığıyla hücre zarında porlar açar ve hücrenin parçalanması ve inflamasyonunu tetiklediği öne sürülmektedir. Gasdermin D'nin steril ve non-steril inflamasyonla ilişkisine dair deneysel çalışmalar vardır. Gasdermin ailesinin multipl skleroz, Romatoid artrit, ailevi akdeniz ateşi ve tip 1 diyabetes mellitus gibi inflamatuar hastalıklar ile ilişkisi olduğunu gösteren bazı deneysel çalışmalar ve çok az sayıda klinik çalışma vardır (2). Bu çalışmanın amacı GBS'de serum Gasdermin D düzeyinin hastalık için bir biyobelirteç olup olmadığını, ayrıca hastalığın klinik seyri ve şiddeti ile ilişkisinin araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tek merkezli prospektif hastane tabanlı klinik vaka-kontrollü bir araştırma olarak dizayn edildi. 04/05/2023 tarihinde ve 6/24 numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma başladı. 2023-2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvurmuş olup Guillain Barre Sendromu tanısı konulmuş hastalar ile sağlıklı gönüllü insanlardan oluşan kontrol grubu ile yapıldı. Çalışmaya katılan hasta ve/veya vasisi ve sağlıklı kontrol grubundan, çalışmaya katılmak için onam formu alındı. Çalışmaya katılan katılımcıların serum örneklerinden GSDM değeri için human gasdermin D ELISA kit (SunRed) kullanıldı.

Bulgular: GBS tanısı konulmuş 41 hasta ve 41 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere çalışmaya toplam 82 kişi alındı. GBS tanısı hastaların klinik, elektrofizyolojik ve BOS bulguları değerlendirilerek nöroloji hekimleri tarafından konuldu. Çalışmaya alınan hastaların, kontrol grubuna göre Gasdermin D düzeyi için

ROC analizi ile kesim değeri (cut off value) belirlendi. Kişinin Gasdermin düzeyi > 4.07 ng/ml ise %75.6 sensitive, %70.7 spesifite ve %81 (%95 GA 0.71-0.91) olasılıkla hasta grubunda kontrol grubundan yüksek bulundu. Gasdermin D düzeyi yüksek hastalarda Hughes Motor Skor, m EGOS ve EGRIS değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük, MRCS skoru yüksek saptandı. Diğer değişkenler ile Gasdermin D arasında istatistik anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda GBS hastalarında serum Gasdermin D düzeyi sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunması, hastalığın erken döneminde bakılan Gasdermin D düzeyinin, GBS tanısı için bir biyobelirteç olabileceğini gösterdi. Gasdermin D yüksek hasta grubunda tedavi yanıtı daha iyi saptandı. Çalışmamızda Gasdermin D düzeyi yüksek hastalarda Hughes Motor Skor, m EGOS ve EGRIS değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük, MRCS skoru yüksek saptanması ise erken dönemde tedavi başlanan bu hasta grubunda tedavi yanıtını belirlemede bu proteinin rolü olabileceğini düşündürmüştür. GBS'ye yönelik yeni geliştirilecek tedavilerde Gasdermin ailesinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Guillain Barre Sendromu, Gasdermin D, İnflamasyon, Prognoz, Biyobelirteç, Hughes Motor Skoru, EGRIS, mEGOS

ABSTRACT

Introduction and Aim: Guillain Barre Syndrome (GBS) is a clinical picture characterized by demyelination or axonal damage in the peripheral nervous system (1). The disease may present with a clinical picture that can progress from muscle weakness, loss of deep tendon reflexes, sensory findings, autonomic involvement to cranial neuropathy. The pathophysiology of the disease is not fully known. However, there are studies suggesting that it occurs as a result of immune reactions against peripheral nerves. Gasdermin D (GSDM) is a newly identified protein, the first studies on pyroptosis and apoptosis have been conducted. Pyroptosis is a programmed cell death model that is distinguished from apoptosis due to its mechanism. It is suggested that it opens pores in the cell membrane by activating the caspase system through Gasdermin and triggers cell lysis and inflammation. There are experimental studies on the relationship between Gasdermin D and sterile and non-sterile inflammation. There are some experimental studies and very few clinical studies showing that the Gasdermin family is associated with inflammatory diseases such as multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, familial Mediterranean fever and type 1 diabetes mellitus (2). The aim of this study was to investigate whether serum Gasdermin D level in GBS is a biomarker for the disease and its relationship with the clinical course and severity of the disease.

Materials and Methods: The study was designed as a single-center prospective hospital-based clinical case-controlled study. The study was initiated after receiving ethics committee approval on 04/05/2023 and numbered 6/24. It was conducted with patients diagnosed with Guillain Barre Syndrome who applied to Health Sciences University (SBÜ) Antalya Training and Research Hospital between 2023-2024 and a control group consisting of healthy volunteers. Consent forms were obtained from the patients and/or their guardians and the healthy control group participating in the study. Human gasdermin D ELISA kit (SunRed) was used for GSDM values from the serum samples of the participants participating in the study.

Findings: A total of 82 people were included in the study, consisting of 41 patients diagnosed with GBS and 41 healthy individuals as a control group. GBS diagnosis was made by neurologists by evaluating the clinical, electrophysiological and CSF findings

of the patients. The cut-off value for Gasdermin D levels of the patients included in the study compared to the control group was determined by ROC analysis. If the person's Gasdermin level was > 4.07 ng/ml, it was found to be 75.6% sensitive, 70.7% specific and 81% (95% CI 0.71-0.91) higher in the patient group than in the control group. In patients with high Gasdermin D levels, Hughes Motor Score, mEGOS and EGRIS values were found to be statistically significantly lower and MRCS score was found to be higher. No statistically significant relationship was found between other variables and Gasdermin D.

Result: In our study, the serum Gasdermin D level was found to be higher in GBS patients compared to healthy controls, indicating that the Gasdermin D level measured in the early stages of the disease may be a biomarker for the diagnosis of GBS. The treatment response was better in the patient group with high Gasdermin D. In our study, the Hughes Motor Score, mEGOS and EGRIS values were found to be statistically significantly lower and the MRCS score was found to be higher in patients with high Gasdermin D levels, suggesting that this protein may play a role in determining the treatment response in this patient group in whom treatment was initiated at an early stage. We believe that the Gasdermin family should be taken into consideration in newly developed treatments for GBS.

Keywords: Guillain Barre Syndrome, Gasdermin D, İnflamation, Prognosis, Biomarker, Hughes Motor Score, mEGOS, EGRIS

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Guillain Barre Sendromu (GBS); daha çok periferik sinir sisteminde demiyelinizasyon ile karakterize olan nadir görülen bir immün hastalıktır. Hastalık vücutta kas güçsüzlüğüne, derin tendon reflekslerin kaybına, uyuşma, karıncalanmaya sebep olan geçici bir felç hali ile karakterizedir. İnflamasyonu tetikleyen aşı ve ishal gibi durumlar etiyolojiden sorumlu tutulabileceği gibi idiopatik olarak da gelişebilmektedir. Hastalık gelişiminde kişisel yatkınlık yapan belirli bir neden şu ana kadar saptanamamıştır. Plazmada bağışıklık hücreleri ve ilgili elemanları uzaklaştıran plazmaferez ve intravenöz immünoglobulin (IVIg) tedavide kullanılmaktadır. Hastaların çoğu 6 ayda yürüme yetisini tekrar kazanabilir hale gelebilmektedir. Fakat iyileşme sürecine geçilse bile uyuşma, yorgunluk, güçsüzlük gibi semptomlar kalıcı olabilmektedir (1).

Piroptozis, önceleri apoptozis başlığı altında kabul edilen ancak daha sonra moleküler mekanizması ortaya konularak ayrı bir adlandırılma ile sınıflandırılan bir programlı hücre ölüm tipidir. Hücre içi sinyaller ve bakteriyel yapıların uyarılması ile kaspaz sisteminin aktive olarak hücre zarında porlar oluşması sonrasında hücrenin parçalanması ve açığa inflamatuar sitokinlerin salınmasıyla karakterize bir yolaktır. Bu yolak üzerinde yapılan çalışmalarda hücre zarında oluşan por yapılarından gasdermin (GSDM) adı verilecek olan protein ailesinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (3).

Gasdermin ailesi içerisinde şu ana kadar 6 farklı alt tipi raporlanmıştır. Bunlar Gasdermin A, B, C, D, E ve DFBN69'dur (4). Genom çapında ve deneysel olarak yapılan çalışmalarla bu alt tiplerinin çeşitli hastalıklarına ilişkisini araştırılmıştır. Piroptozis sonrası açığa çıkan inflamatuar sitokinlerin başta otoimmün hastalıklar olmak üzere inflamasyonla seyreden hastalıklarla ilişkili olabileceği değerlendirilmiş. Multipl Skleroz, Romatoid artrit, ailevi akdeniz ateşi ve tip 1 diyabetes mellitus ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2). Ek olarak gasderminlerin farklı alt tiplerinin onkogen ve anti-onkogen olarak da işlev gördüğü, kanser oluşumunda rol oynadığı ve potansiyel bir tedavi olabileceği tespit edilmiştir.

GBS'nin etiyopatolojisi tam olarak bilinmemesine rağmen periferik sinirlere karşı gelişen immün reaksiyonlar sonucu meydana geldiğine inanılmaktadır. Guillain Barre

Sendromunun, T hücre aktivasyonu sonucu periferik sinirlerin antijenik proteinlerine karşı antikorların üretimi ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyöz ajanlar, aşılanma, cerrahi girişimler veya doğum hastalıktan sorumlu antikorların yapımını tetikler. Antikorlar miyelin proteinlerini hedef almakla birlikte, bazı vakalarda aksonal yapılar immün aracılı hasarın primer hedefi olmaktadır.

Hayvan deneylerinde Gasdermin D proteininin inhibe edilerek piroptozisin ve dolasıyla inflamatuar sitokin salınımının engellenmesinin klinik düzelme sağladığı bulunmuştur.

Gasdermin D'nin çeşitli otoimmün ve nöroinflamatuvar hastalıklarda rolü olduğuna işaret eden çeşitli çalışmalar mevcuttur (5). Bugüne kadar bilindiği kadarıyla GBS'li olgularda Gasdermin D düzeyi çalışılmamıştır.

GBS multifaktöriyel, tedavi seçenekleri kısıtlı, mortalite ve morbiteye neden olan bir hastalıktır. Bilimsel gelişmeler ışığında moleküler düzeyde hastalık patogenezinin araştırılmasıyla potansiyel yeni tedavi hedefleri de saptanabilmektedir (6). Bu çalışmanın amacı GBS'de serum Gasdermin D düzeyinin hastalık için bir biyobelirteç olup olmadığını, ayrıca hastalığın klinik seyri ve şiddeti ile ilişkisinin araştırmaktır .

2- GENEL BİLGİLER

GUİLLAİN BARRE SENDROMU

Guillain Barre Sendromu (GBS) hızlı bir şekilde ilerleyen, derin tendon reflekslerin kaybolması ve belirgin simetrik kaslarda güçsüzlüğe neden olan vücudun bağışıklık sistemi aracılı inflamatuar bir poliradikülonöropatidir (7)(8). GBS sadece periferik sinirler değil aynı zamanda kranial sinirlerde ve otonom sinir sisteminde belirtilere neden olabilir. Ekstremitelerde kuvvetsizlik genelde alt ekstremitelerden başlayıp, sonrasında vücudun gövde kısmına, üst ekstremitelere, yüz ve yutma kaslarına doğru ilerleyebilir. Bu şekilde bulgular ortaya çıktığında genelde derin tendon refleksleri azalmakta yada alınamamaktadır. GBS sadece motor bulgularla sınırlı değildir, ayrıca ağrı, otonom bulgular, duyu kaybı da eşlik edebilir (8). GBS'de nöropatinin şiddet ve yayılımı, desteksiz mobilize olabilen çok hafif hastalardan; ağır tetraplejiye kadar değişkenlik göstermektedir (9). Hastalarda yüksek bir oranda (%54-89), ağrılı duyusal yakınmalar, kas ağrıları ortaya çıkar. Bu duyusal yakınmalar vakaların yaklaşık üçte birinde motor bulgulardan önce ortaya çıkar(10).

2.1.1. İnsidans

GBS, her yaş ve etnik kökenden insanları etkileyen, erkeklerde biraz daha sık görülen, ortalama başlangıcı 40 olan, monofazik, akut, immün sistemle ilgili ve bir polinöropatidir. Hastalığın dünyadaki insidansı 100.000 kişide 0.6-4 arasındadır (11–15). Hastalığın insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir (16). GBS'nin insidansı 50 yaşından sonra 100.000'de 1.7'den 3.3'e çıkar(17). Hastalık gebelerde, hematolojik malignitelerde ve cerrahi hastalarında insidansı artmaktadır. GBS vakalarının üçte ikisi geçirilmiş olan bir enfeksiyonla ilişkilidir. Vakaların çoğu sporadiktir, ancak Kuzey Çin'de Campylobacter jejuni enfeksiyonu olan aksonal varyantın yaz salgınları bildirilmiştir (18). Epidemiyolojik olarak bakıldığından hastalık en fazla, Asya, Latin Amerika ve Kuzey Amerika'nın bazı bölgelerinde daha yüksek oranda bildirilmiştir (19).

2.1.2. Tarihçe

Guillain, Barré ve Strohl 1916 yılında 1. Dünya Savaşı sırasında iki askerde hızla ilerleyip kendiliğinden düzelen ve ön planda motor belirtilerle seyreden ilerleyici bir motor bozukluk tablosu tanımladılar. Buna benzeyen vakalar daha önce de bildirilmiştir (20). Guillain ve arkadaşları vücutta reflekslerin yaygın bir şekilde kaybını farketmişler sonrasında BOS'ta hücre artışı olmadan protein yükselmesini (albuminositolojik disosiyasyon) saptamışlardır. Böylelikle poliomyelitten farklı bir hastalık olduğu tanımlanmıştır (20). Miller Fisher 1956 yılında refleks kaybı, ataksi ve oftalmoparezi şeklinde bir klinik durum yayınlamıştır. Miller Fisher bu klinik durumun da GBS spektrumu içinde yer alması gerektiğini düşünmüştür. EMG ve sinir iletim çalışmalarında; iletim hızlarında yavaşlama olmadan düşük duyusal aksiyon potansiyelleri (DSAP) ile birlikte aksonal bir süreç olabileceği ve bunun GBS'nin bir alt tipi olabileceği akıllara gelmiştir (21,22) .

2.1.3. Etiyoloji

Genelde semptomlarında başlangıcından 7-21 gün öncesinde geçirilmiş olan bir üst solunum yolu enfeksiyonu ve gastroenterit öyküsü vardır (23). Ancak hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığa immün sistemin vermiş olduğu abartılı bir cevabın olduğu düşünülmektedir (24). Yapılan incelemelerde en çok suçlanan ajanın Campylobacter jejuni olduğu bulunmuştur. Ancak bunun dışında başka mikrobiyal ajanlarda gösterilmiştir. Bunlar İnsan edinsel immün yetmezlik (HIV), Sitomegalovirüs (CMV), Ebstein Barr Virüs (EBV), İnluenza-A, Herpes Simplex Virüs (HSV), Adenovirüsü gibi viral etkenleri içermektedir. Bakteriyel enfeksiyöz etkenler arasında Escherichia Coli (E. Coli), H. İnfluenza, Mycoplasma pneumenia gösterilmiştir. Enfeksiyöz ajanlar dışında bazı sistemik hastalıklar Sistemik lupus eritematozis (SLE), Sarkoidoz, Hodgkin Lenfoma, diğer neoplazmlar, travma, bazı aşıların uygulanması, epidural anestezi alınması, trombolitik ilaçlar ve cerrahi geçirilmesi etiyolojide yer alır (25). Son zamanlarda geçirilmiş Zika virüsü enfeksiyonundan sonra da GBS geliştiği bildirilmiştir (26). Enfeksiyöz ajanlardan daha düşük riske atfedilsede bazı aşıların (grip ve benzeri aşılar) da hastalık için

potansiyel tehdit oluşturduğu bilinmektedir (19). Ayrıca bazı HLA (insan lökosit antijeni) alleli ve genetik faktörler hastalığı tetikleyici risk faktörleri arasında yer alabilir (27).

Son zamanlarda onkolojik hastalıkların tedavisinde sık olarak kullanılan ve yeni ümit verici ajanlardan olan immün kontrol noktası inhibitörlerinin de GBS etiyolojisinde yer aldığı gösterilmiştir. Bu tür ilaçların yaptığı bağışıklık etkisine bağlı GBS geliştiği düşünülmektedir. Çok sık görülmeseler de hastalığın sonuçlarının ağır olması nedeniyle bu tür ilaçlar kullanırken olası yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır (28).

Bu ajanlar programlanmış hücre ölüm proteini-1'e (PD1), anti-PD-1 ligandına ve sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4'ü (CTLA-4) hedef alırlar. En çok kullanıldığı hastalıklar malign melanom, akciğer, karaciğer, meme kanserleridir. Bu hastalıklarda kanser progresyonunu engellemiş ve aynı zaman yaşam kalitesini de iyileştirmişlerdir. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin hastalarda GBS'ye nasıl yol açtığı kesin olarak bilinmemekle beraber bazı teoriler mevcuttur. Bunlardan bir tanesi oto toleransın yok olmasının, antijen üreten B lenfositlerin inhibisyonunu azaltarak sitotoksik T lenfositleri aktive edeceğidir. Daha önceden geçirilmiş GBS'si olanlar da immün kontrol noktası inhibitörleri ile tedavi aldıklarında hastalığın rekürrens riskinin arttığı düşünülür (29).

2.1.4. Genetik

GBS'nin gelişmesinde öne sürülen bir mekanizmada hastaların bu durumu geliştirme riskinin toplumdan yüksek olmasıdır. Çünkü toplumsal açıdan bakıldığında C. Jejuni ile enfekte olan insanların sadece 1/1000 oranında GBS gelişmektedir. Benzer bir risk oranı da CMV enfeksiyonu ile de tahmin edilmektedir. Hastalığı geçirenlerde rekürrens riskinin %5 oranında olduğu gösterilmiştir. Bu bir İsveç çalışmasında doğrulanmıştır. Çalışmada GBS geçiren 229 hastanın 15'inde (%6) rekürrens izlenmiştir. Rekürrens olan hastaların daha genç oldukları görülmüştür. Bazı hastalarda atak başlangıcından iyileşinceye kadar olan hastalık süresi daha kısa bulunmuştur (30).

Hastalığa neden olabilecek kesin bir genetik risk faktörü bulunamamıştır. Yapılan meta-analizlerde CD1 geni polimorfizmi suçlansa da takip çalışmalarda bu veri doğrulanmamıştır. Avrupa'da yapılan bir çalışmada TNF-α geninin 308AA poliformizmi anlamlı olarak ilişkilendirilmiş ancak Asya çalışmasında bunun sadece aksonal alt tipleri kapsadığı ancak en sık görülen demiyelinizan form için tutarlı olmadığı ortaya çıkmıştır (30).

2.1.5. Guillain Barre Sendromu Alt Tipleri

Hastalık EMG bulguları, histopatolojik özellikler ve klinik görünümü bakımından çeşitli alt tiplere ayrılmıştır (10). GBS klinik görünümü duyusal, motor ve otonom bulguları kapsayabilir. GBS en yaygın olan alt tipleri akut inflamatuar demiyelinizan polinöropati (AIDP) ve akut motor aksonal nöropati (AMAN)'dır. Bunlar dışındaki diğer daha nadir varyantlar Miller Fisher Sendromu (MFS), akut motor-duyusal aksonal nöropati (AMSAN), faringeal servikal brakial güçsüzlük ve Bickerstaff beyin sapı ensefalitidir (31).

2.1.5.1. Akut İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati

AIDP, GBS'nin en yaygın görülen formudur. Batı ülkelerinde sıklığı %85-90 arasında bildirilmiştir. Geçirilmiş bir enfeksiyon sonrası otoimmün bozukluk sebebiyle oluştuğu düşünülmektedir (32). AIDP genelde otonom bulgular, ağrı ve kranial sinir tutulumu ile giden demiyelinizan özellikte bir formdur (10). AIDP'nin altta yatan mekanizması nöron aksonlarında demiyelinizasyon, lenfositik inflamasyon, buna bağlı akson hasarı ve nöron çevresinde ödem ile sınırlıdır. Endonöryal boşlukta bulunan lenfositler bu alt tip için spesifiktir. Demiyelinizasyon, periferik sinirlerde segmental veya dağınık bir şekilde olabilir (33). Yapılan otopsi çalışmaları AIDP'nin demiyelinizasyon olan segmentlerinde T hücreleri ve makrofajların yer aldığı infiltratları göstermiştir (1). T hücrelerinin gangliosidlere ve myeline tepki verdiği gösterilmiştir. CD4+ yardımcı T hücreleri belirli antijenlere bağlanabilir. Hastalığın erken zamanlarında CD4+ ve CD25+ düzenleyici T hücrelerinin sayısı düşer ancak işlevleri aynıdır (34).

AIDP'nin en belirgin klinik özeliği duyusal bulguların görece az olduğu yaygın kas güçsüzlüğüdür. Hastalarda genelde klinik alt ekstremitelerde başlayıp üst ekstremitelere kadar yayılır. Ancak vakaların 1/3'ünde 4 ekstremitede eş zamanlı etkilenebilir. Yüzde on hasta grubunda da klinik üst ekstremitelerde başlar. AIDP'de iki taraflı yüz kaslarının güçsüzlüğü sık görülür. Solunum kaslarının tutulumu kötü prognostik göstergedir. Disotonomi AIDP'de sık belgelenmiştir. Hastalarda %15 oranında görülür (35). Görüntüleme çalışmaları ile lomber vertebralarda kaudal sinir kök yapılarında hiperintens ve hipertrofik görünüm saptanabilir (36).

2.1.5.2. AMAN-AMSAN

GBS'de sadece klinik özelliklere bakılarak aksonal ya da demiyelinizan patern hakkında karar vermek kolay değildir. Ancak aksonal alt tipler de daha erken kötüleşme ve daha fazla otonomik disfonksiyon eşlik eder (34).

AMAN ise GBS'nin sadece motor bulguları ile giden bir alt tipidir. AMAN'da genelde duyusal bulgular eşlik etmez (%10 oranında duyusal bulgular da bildirilmiştir) (10). Hastalıkta kranial kafa çiftlerinin etkilenmesine bağlı ortaya çıkan akut pitoz veya midriazis nadir olarak görülür. Bazı semptomlar ise (örneğin faringeal servikal brakial güçsüzlük) daha yaygın görülüyor olup miyastenia gravis, botulizm ve beyin sapı felci gibi yanlış tanı alıyor olabilir (37). Aksonal formların patofizyolojisi AIDP'den, oldukça farklıdır. AMAN'da makrofajların—hedef yeri Ranvier düğümleridir. Hastalığın başlangıç zamanlarında makrofajlar periaksonal bölgede birikir. Periaksonal hasarın derecesi klinik şiddet ile orantılıdır. Hastalar da yüksek oranda Ig G yapısında Anti GD-1 ve Anti GM-1 antikorları saptanır. GM-1 nöron nodlarında bulunur. Voltaj kapılı sodyum kanallarından sorumludur(34).

Anti GM-1 antikorları bu kanallara bağlanır ve EMG'de izlenen geçici iletim bloğuna sebep olur. AMSAN'ın da patofizyolojisi AMAN gibidir. Ancak ekstra olarak dorsal ve ventral kökler de dahildir. AMSAN kliniği diğer GBS varyantlara göre daha ağırdır ve sebebi bilinmemektedir(34).

2.1.5.3.Miller Fisher Sendromu

MFS ilk olarak 1932 yılında ataksi, arefleksi ve oftalmoparezi triadı ile Collier tarafından GBS varyantı olarak ortaya sürülmüştür. Sonrasında 1956 yılında Miller Fisher klasik triadı olan 3 hastayı ayrı bir hastalık olarak tanımlamıştır(38).

MFS görülme sıklığı yaklaşık 1.000.000'da 1-2'dir. Erkeklerde daha fazla görülür. Hastalığın kliniği klasik GBS'den farklıdır. Hastalık triadı; oftalmoparezi (genelde bilateral), refleks kaybı ve ataksidir. MFS'de yüz ve yutma kaslarında güçsüzlük izlenebilir. Hastalarda anti-GQ1b pozitif izlenir. Nörolojik bulgular genelde hastalıktan 8-10 gün sonra başlar. Hastalık genelde tekrarlamaz(39). Yapılan çalışmalarda ortalama başlangıç yaşı 36'dır. Sonbahar ve kış aylarında daha sıktır. Genelde üst solunum yolu enfeksiyonlarında daha fazla görülür. Enfeksiyondan 7 gün sonra görülür. En çok izlenen başlangıç semptomu diplopidir (40).

Yapılan calısmalarda gangliozidlere karşı gelişin Ig G tipindeki Anti-GQ1b antikorunun MFS için spesifitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Göz hareketlerindeki kısıtlılığın kranial sinirler ve göz kaslarındaki nöromuskuler kavşakta biriken antikorlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastalarda %70-90 oranında antikor testi pozitif bulunur(40).

2.1.5.4.Bickerstaff Beyin Sapı Ensefaliti

Bickerstaff ve Cloake 1951 yılında, geçirilmiş enfeksiyon sonrası bilinç değişikliği, ataksi, dışa bakış kısıtlılığı olan ve kendiliğinden düzelen hastaları tanımladılar. 1992 yılında Chiba MFS'de izlenen anti-GQ1b antikorunu keşfetti. Daha sonrasında Bickerstaff beyin sapı ensefaliti (BBE) olan olgularda da antikor pozitifliği izlendi. Hastalık daha sonra Fishere Bickerstaff sendromu olarak adlandırıldı(41).

Epidemiyolojik çalışmalar BBE için çalışmalar çok nadir görülmesi nedeniyle yapılamamıştır. MFS'de görülen triaddan farklı olarak bilinç değişikliği ve hiper refleksi merkezi sinir sistemi tutulumu olduğunu gösterir. MFS VE BBE'de diğer GBS formlarından farklı olarak pitoz, midriazis, fasial parezi ve duyusal bozukluk eşlik edebilir (41).

2.1.5.5. Faringeal Servikal Brakial Güçsüzlük

Hastalık 1986 yılında Ropper tarafından parestezi olmadan ve botulizmde görülen gibi aşağıya doğru inen felci taklit eden daha çok üst ekstremitelerin etkilendiği ve alt ekstremiteleri görece korunduğu 3 hasta tanımlamıştır. Yapılan sinir ileti çalışması ve BOS incelemeleriyle Ropper tarafından bunun bir GBS alt tipi olduğu düşünülmüştür(42).

GBS'nin faringeal-servikal brakial güçsüzlük varyantı üst ekstremitelerde refleks kaybı, bununla beraber orofaringeal ve servikobrakial güçsüzlük ile tanımlanır. Yapılan elektrofizyolojik incelemelerde hastalığın demiyelinizan formda olmayıp aksonal periferik nöropatik hasara bağlı olduğu ortaya konulmuştur. Birçok nörolog tarafından faringeal, servikal brakial güçsüzlüğü olan hastaya beyin sapı felci, botulismus veya miyastenia gravis gibi yanlış tanılar konulmaktadır. Faringeal servikal brakial güçsüzlükte de MFS gibi göz hareketlerinde kısıtlılık ve ataksi belirgindir. Hastaların yarısında Anti-GQ1b ile çapraz reaksiyona giren Ig G anti-GT1A antikorları mevcuttur. MFS'de ise hastaların büyük bir bölümünde GT1a ile çapraz reaksiyona giren Ig G Anti GQ1b antikorları taşınır. Bu durum faringeal servikal brakial güçsüzlük ile Miller Fisher Sendromu arasında ortak bir spektrumda yer aldığını düşündürmektedir(42).

2.1.5.6. Polinöritis Kranialis

Polinöritis kranialis motor güçsüzlük olmadan izole kranial sinirlerin tutulumu ile giden GBS'li hastaları tanımlar. Görece nadir olarak görülürler. Ortalama görülme yaşı 40'dır. Vakaların %80'in de öncesinde enfeksiyöz bir tablo eşlik eder. Genelde monofaziktir. Hastalarda semptomlar %77 oranında oküler, %33'ü de bulber bulgular şeklindedir. Hastalarda göz bulguları, yüz kaslarında güçsüzlük veya halsizlik eşlik edebilir. Bulber bulgular eşlik edebilir. Vakalarda BOS'da normal klasik GBS'de görülen albüminositolojik disosiyasyon izlenir. Bazı hastalarda Ig G anti GQ1b ve Ig G anti-GT1a antikoru izlenebilir(43).

2.1.6. Patofizyoloji

GBS'nin AMAN ve AMSAN gibi alt tipleri bilinmeden önce bu hastalığın demiyelinizan multifokal bir polinöropati olduğu bilinmekteydi. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda altta yatan immün mekanizmanın T hücre aracılı bir immünite değil otoantikor aracılığıyla bir immün bozukluk olduğu düşünülmüştür. Örneğin AMAN tanılı hastalarda serumda nöron zar gangliozidleri olan GM1 ve GD1a'ya karşı antikor yanıtları tespit edilmiştir. Bu ortaya çıkan antikorların, enfeksiyöz ajanların membranlarındaki lipooligosakkaritlerine benzemesi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Bu Ig G yapısındaki antikorlar nöronal GM1 ve GD1a'ya bağlanarak immün hasar sürecini başlatır. Bu bağlanma sonucunca nöronal aksonlarda hasara yol açtığı, makrofajları inflamasyon bölgesine çektiği ve sonrasında membran atak kompleksi oluştuğu bilinir (44). Ortaya çıkan membran atak kompleksi ve Ig G yapısından antikorlar nöronlardaki nodal ve internodal aksolemmanın üzerine birikir. Bunun üzerine ortama makrofajlar akson etrafına dahil olur. Paranodal bölgedeki myelin ayrılır ve buna bağlı sinirlerin iletim hızlarında yavaşlama ortaya çıkar (1). Etiyoloji de en çok yer alan C. Jejuni bakteriyel ajanın lipooligosakkarit yapısının insan gangliozidlerine benzediği buna bağlı otoimmünite tetiklenir (26).

Akut inflamatuar demiyelizan polinöropati (AIDP) ve AMAN her ne kadar aynı hastalığın alt klinik tipleri olsa da altta yatan patofizyolojik mekanizma farklıdır. Buna bağlı olarak da iyileşme sürecinde de farklılık vardır. AIDP'de iyileşme süreci miyelin hasarı sonrasındaki tekrar remiyelinizasyona ve ortaya cıkan ikincil aksonal hasarın derecesine bağlıdır. AMAN'da ki iyileşme ise ortaya çıkan antikorların nöronlardaki aksonal hasar derecesine bağlıdır (1). GBS'nin bir diğer alt tipi olan Miller Fisher Sendromunda GQ1b'ye karşı olan antikorların hastalığa yol açtığı gösterilmiştir. GQ1b, nöronların paranodal miyelininde yer alır. En fazla gösterildiği yerler göz hareketlerini sağlayan sinirler, arka kök ganglionlarında ve nöromüsküler sinir liflerinin düzeyinde bulunan bir gangliozitdir (45).

2.1.7. Klinik

Hastalık genelde başlamadan önce bir takım prodromal belirtiler gösterir. Bunlar ateş, üst solunum yolları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonuna ait bulgulardır. Hastalık habercisi olarak bu bulgular kabul edilebilir (19). Prodromal belirtiler sonrasında GBS tanısı konulan hastalar genellikle duyusal semptomlar, otonomik disfonksiyon, ilerleyici ekstremitelerde güçsüzlük ve kranial nöropati ile prezente olurlar. Sıklıkla erken dönemde semptomlar günler içinde ilerler. İkinci-4. haftalar da semptomlar ve bulgular en maksimal hale gelir (46). Motor bulgulardan sonra en önemli semptomlardan biri de otonomik disfonksiyondur. Bu otonomik tutuluma bağlı olarak, kardiyak-solunum ve gastrointestinal bulgular ortaya çıkabilir. Bu semptomların gelişme ihtimaline karşı hastalar yakın izlenmeli ve gerekli destekleyici tedaviler sağlanmalıdır(19). Tanı konulan hastaların yarısında otonomik bulgular gelişir. Oransal olarak bakıldığında hastaların %15 oranın sodyum düşüklüğü, %15 gastrointestinal bulgular (ishal-kabızlık), %5 uygunsuz ADH (anti diüretik hormon) salınımı, %5 bradikardi, %4 idrar retansiyonu izlenir. Taşikardi, tansiyon değişiklikleri, kardiyomiyopati, senkop ve horner sendromu görece daha nadirdir. Hastalarda %15 oranında ağrı saptanır. Kranial sinir çiftlerinin tutulumu %60'a kadar izlenebilir. Kranial sinir çiftlerinin tutulumuna bağlı olarak bulber bulgular, fasiyal parezi, göz hareketlerinde kısıtlılık ve hipoglossal sinir hasarına bağlı dil bulguları ortaya çıkabilir (47).

Hastalarda nöropati genelde birkaç gün subakut olarak ilerler. Alt ekstremitelerde duyusal semptomlar ve motor güçsüzlük ile başlayıp tetraplejiye kadar gidebilir. Güçsüzlük 4 haftadan fazla ise akla kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati (CIDP) gibi tanılar düşünülmelidir. Hastalıkta nöropatik ağrı sık olarak görülür. En çok görülen yerler, proksimal alt ekstremite kasları ve sırtın alt kısmıdır. Derin tendon refleksleri azalmış ya da kaybolmuştur. Yapılan duyusal incelemede vibrasyon ve propriosepsiyon bozukluğu gelişebilir. Hastalarda 1/3 oranında frenik sinir hasarına bağlı solunum yetmezliği gelişebilir. İnvaziv solunum desteğine ihtiyaç duyulabilir(39).

GBS monofazik bir hastalıktır. Ancak hastaların %7-16'sı başlangıçtaki iyileşmeden sonra tekrar klinik olarak kötüleşme yaşarlar (35).

GBS'de ağrı çok sık olarak görülür. Hint ve Hollanda merkezli yapılan çalışmalarda ağrının hastaları %50-66 arasında görüldüğü bildirilmiştir. Ağrı genellikle motor güçsüzlükten daha önce ortaya çıkar. Hastalarda sırt ağrısı sıktır. Ağrı lomber bölgeyi, boynu ve skapulalar arasında yaygındır. Ancak ne kadar sırt ağrısı sık görülse de en fazla ağrı ekstremitelerdedir. Hastalarda ağrı çok şiddetli olabilir ve non-steroid anti-inflamatuarlar ajanlara yanıtsız olabilir(30).

Tanı konulan hastaların yaklaşık %10-30'u solunum sıkıntısı geliştirip mekanik ventilatöre ihtiyaç duyabilmektedir. Genelde bu solunum tutulumu çok sinsi ve hızlı bir şekilde gerçekleşir. Solunum bulgularının erkenden tahmin edilmesi için Erasmus Guillain-Barré Sendromu Solunum Yetmezliği Skoru (EGRIS) tanımlanmıştır (48).

Prediktör	Kategori	Skor
Zayıflığın başlangıcından hastaneye yatışa kadar geçen süre, gün	>7	0
	4-7	1
	<3	2
Hastaneye yatışta yüz ve/veya bulber zayıflık	Mevcut değil	0
	Mevcut	1
Hastaneye yatışta MRC toplam puanı	51-60	0
	41-50	1
	31-40	2
	21-30	3
	<20	4
EGRIS toplam skor		0-7

Tablo 1 : EGRIS = Erasmus Guillain-Barré Sendromu Solunum Yetmezliği Skoru; MRC = Tıbbi Araştırma Konseyi(48)

2.1.8. Tanı

GBS'de tanı kriterleri hastalığın erken evresinde tedaviye başlamak ve ortaya çıkabilecek komplikasyonların erken zamanlarda düşünülüp önlem alınması için önemlidir. Ancak GBS'li hastaların hepsini tanımlayacak olan bir tanı kriteri geliştirmek zordur. Çünkü hastalar; güçsüzlüğün olduğu vücut bölümleri ve dağılımı, otonom bulguları varlığı, kranial sinir tutulumları ve duyusal etkilenimler açısından farklılık gösterirler (49).

GBS tanısı için kriterler ilk olarak 1978 yılına dayanır. 1990 yılında ise Asbury ve Cornblath tarafından hastalık kriterleri revize edilmiştir. 2011 yılında ise Brighton İşbirliği, GBS ve MFS yeni klinik tanı sınıflamaları ortaya çıkarmıştır. Bringhton sınıflamasında hastalığın klinik özellikleri, beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları ve elektrofizyolojik çalışmalar tanı kriterlerine dahil edilmiştir(50).

Bringhton sınıflaması GBS'yi tanı kesinliğine göre seviyeye ayırmıştır. Seviye 1 en yüksek tanı kesinliği, Seviye 4 en düşük tanı seviyesi olarak düşünülür (49).

Tablo 2: Guillain Barre Sendromu için temel tanı kriterleri ve Bringhton Vaka Tanımları (49)

Tanı Kesinlik Düzeyi				
Tanı Kriterleri	1	2	3	4
İki taraflı ekstremite tutulumu ve güçsüzlük	+	+	+	+/-
Güçsüz ekstremitelerde DTR azalması veya yokluğu	+	+	+	+/-
Monofazik seyir ve başlangıç zamanı 12 saat-28 gün	+	+	+	+/-
BOS hücre sayısı <50/µL	+	+ [a]	-	+/-
BOS protein yüksekliği	+	+/-[a]	-	+/-
Sinir ileti çalışmasında GBS alt tiplerine uyumluluk	+	+/-	-	+/-
Alternatif tanının olmaması	+	+	+	+

[a]: BOS elde edilemezse EMG bulguları Guillain Barre Sendromu ile uyumlu olmalıdır.

2.1.8.1. Elektrofizyolojik İncelemeler

Sinir ileti incelemeleri büyük, miyelinli motor ve duyusal sinirleri değerlendirmeye yardımcı olurlar. Ancak küçük miyelinli lifler (otonom ve spinotalamik) liflerin değerlendirilmesi sinir ileti çalışmaları ile saptanamaz. Sinir iletim çalışmaları duyusal ve motor amplitüdlerin toplam aksiyon potansiyellerini ölçerler(36).

Elektromiyografi (EMG) sinir-kas kavşak bağlantılarının durumunu, kök ve pleksusların değerlendirilmesini sağlamaktadır. EMG esas olarak tip-1 kas liflerini değerlendirmeye yarar. İncelenen kaslardaki motor ünitesinin durumunu, istemli kası ve dinlenme halindeki spontan aktiviteyi değerlendirir(36).

GBS tanısı esas olarak klinik bir tanıdır. Aslında çoğu hastaya nörolojik muayene ile birlikte tanı konabilir. Ancak atipik vakalar için yardımcı tanı yöntemleri mevcuttur. Elektrofizyolojik incelemeler diğer taklitçi hastalıklardan ayırt etmek için önem taşır. Ayrıca sinir iletim çalışmaları hastalığın demiyelinizan yada aksonal formu arasında ayrım yapmamızı sağlar.

İğne EMG hastalığın şiddetini belirlemeye yardımcı olabilir. Ancak motor ve duyusal liflerin Wallerian dejenerasyonu genelde şikayetlerin başlamasında 10-14 gün sonra tamamlanır. Bu yüzden elektrofizyolojik incelemeler 10. Günden sonra yapılmalıdır. Ancak hastalığın erken zamanlarında spesifik olmayan bulguların 3-7 gün arasında saptandığı birçok çalışmada gösterilmiştir (51). Hastaların büyük bir bölümünde (%80) erken evrede EMG anormallikleri ortaya çıkar. Erken evrede iğne EMG'de en sık saptanan bulgu motor ünitesi aksiyon potansiyelin (MÜAP) düşüklüğü ve seyrelmesidir. Klinik bulguları ortaya çıktıktan sonraki 2 hafta içinde fibrilasyon ve pozitif dalga potansiyellerini saptamak için iğne EMG yapılmalıdır(52).

GBS'nin, AIDP formunda görülen EMG bulguları; uzamış distal motor latanslar, iletim hızlarında yavaşlama, zamansal yayılım ve DSAP-BKAP'larda ileti bloğu gibi demiyelinizasyon belirtileridir. Avrupa Nörolojik Topluluklar Federasyonu (EFSN) ve Periferik Sinir Toplulukları (PNS), AIDP'yi tanımlamak için özel elektro diagnostik kriterler tanımlamıştır(36).

- Uzamış Distal Latanslar: Normalin üst sınırının %125'inden fazlasına sahip 2 sinir

- Azalmış İletim Hızları: Normalin alt sınırının <%80'den azına sahip 2 sinir
- İleti Bloğu:
  Kesin İleti Bloğu: <%50 Proksimal/Distal BKAP oranı
  Olası İleti Bloğu: <%70 Proksimal/Distal BKAP oranı

- Zamansal Dağılım: ≥1 sinirde Proksimal/Distal BKAP süre oranı >1,15

- Uzamış Geç Yanıtlar: ≥1 sinirde normalin >%125'inden fazla F yanıtı veya H refleksi(İstisna: BKAP amplitüdü çok düşükse, F yanıtının olmaması normal sayılabilir.)

AIDP'de sural duyusal paternin korunduğu görülür. Hastalığın aksonal formu olan AMAN ve AMSAN'da demiyelinizan özellikler görülmez. Motor BKAP ve DSAP sinir amplitüdlerinde düşüklük elde edilir. Sinir ileti çalışmalarındaki duyusal çalışmalar AMAN-AMSAN ayrımında yardımcı olur. AMAN'da her ne kadar demiyelinizan özellikler görülmesi beklenmese de bazı hastalarda ileti bloğu veya hız yavaşlaması vardır. Genelde AMAN hastalarında hastalık sürecinde bu bulgular düzelir(53).

AMAN'daki geçici olan bu iletim bloğunun sebebinin anti gangliozid antikorlarının Ranvier düğümlerinde ileti bloğuna sebep olduğu düşündürür. AIDP ve ileti bloklu AMAN'ı ayırt etmek için kontrol sinir ileti çalışmaları ve elektromiyografi yapılması planlanmalıdır(10).

2.1.8.2. Görüntüleme Bulguları

GBS'nin tanısı esas olarak klinik, BOS analizi ve EMG bulgularına göre konulur. Görüntüleme yöntemleri genellikle ayırıcı tanıda diğer nedenleri dışlamak içindir. Yapılan çalışmalarda hastalıkta kontrast madde enjeksiyonu öncesinde elde edilen

görüntülemeler normalken, kontrast madde sonrası conus medullaris ve kauda ekuina'da kalınlaşmış sinir köklerinde artış olduğu saptanmıştır. Normal sağlıklı insanlarda yapılan çalışmalarda omurilik ve tekal sinir kökleri fazla gadolinyum almazlar. Sinir köklerinde belirgin şekilde sinyal artışı olması kan-beyin bariyerinin bozulduğunu düşündürür. Ancak bu gözlenen durum GBS'ye özgü değildir. Diğer kan beyin bariyerini bozan durumlarda (karsinomatöz menenjit, sarkoidoz, lenfoma, CIDP vb) da bu sinyal artışı görülebilir. Bu durum genelde BOS'da yüksek protein seviyesi ile beraberdir. GBS düşünülen hastalarda MRG çekilmesine gerek yoktur(54).

2.1.8.3. Beyin Omurilik Sıvısı Analizi

BOS klasik bilinen değişimi (protein artışı, normal hücre sayısı) olarak bilinen albuminositolojik ayrışma 1916 yılında hastalığı tanımlayan Guillain, Barre ve Strol tarafından 1916 yılında açıklanmıştır. En sık görülen form olan AIDP'de %80 oranında albuminositolojik ayrışma gösterilir. Ancak erken zamanda yapılan bir BOS analizinde hastaların yarısında bu hücre olmadan protein yükselmesi saptanamaz(55). İlk 2 gün içinde yapılan BOS incelmesinde protein düzeyi normal olabilir. Daha sonra yükselmeye başlar, genelde 4-6 hafta içinde maksimum düzeye ulaşır. Sonrasında azalarak normalde döner. Protein yüksekliği >45 mg/dl'dir(7). Nadiren hafif bir hücre yüksekliği saptanabilir. Albuminositolojik ayrışma, MFS ve BBE de saptanabilir. Ancak BBE'de hücre artışı sık görülen bir durumdur(55).

BOS'da saptanan kompleman ürünleri (C3a, C5a, C4d veya kompleks C5b-9)' nin yüksek seviyeleri kompleman sisteminin aktif olduğunu gösterir. Bu yüksek kompleman ürünlerinin varlığında hastalık şiddetlidir. Solunumsal bulguların görülme riski artar(55).

Yapılan çalışmalarda elektrofizyolojik olarak GBS tanısı alan hastaların BOS'unda normal kontrollere göre 12.5 kat daha fazla nörofilament ağır zincir bulunmuştur. BOS'da Nöron spesifik enolaz, 14-3-3 proteini ve S100B'de kontrol gruplarına göre artış gösterdiği çalışmalarda bulunmuştur. S100B, glial fibriler asidik protein (GFAP) ve nörofilament ağır zincir yüksekliği hastalığın prognozunun daha kötü olduğunu

gösterir. AMAN ve AIDP kıyaslandığı çalışmalarda AMAN'da Ig G indeksi daha yüksek bulunmuştur(55).

GBS için literatürde ve klinik uygulamalarda kullanılan daha fazla tanı kriterleri mevcuttur. GBS tanısından da uzaklaşılması gereken durumlar, hastalığın düşünülmesi gereken durumlar ve sinir ileti çalışmaları bulguları özet olarak aşağıdaki tablo 3 de ifade edilmiştir(56).

Tablo 3: GBS tanısından da uzaklaşılması gereken durumlar, hastalığın düşünülmesi gereken durumlar ve sinir ileti çalışmaları bulguları (56)

GBS klinik pratikte tanısı için gereken özellikler

- Bacaklarda ve kollarda ilerleyici güçsüzlük (bazen başlangıçta sadece bacaklarda)
- Güçsüz ekstremitelerde arefleksi

Ek Semptomlar

- İlerleyici evre birkaç günden 4 haftaya kadar (genellikle 2 hafta) sürer
- Simetrik
- Hafif duyusal semptomlar veya bulgular (AMAN'da mevcut değildir)
- Kranial sinir tutulumu, özellikle yüz kaslarının bilateral zayıflığı
- Otonomik disfonksiyon
- Ağrı (yaygın)

GBS tanısı hakkında şüphe uyandırması gereken özellikler

- BOS: mononükleer hücre veya polimorfonükleer hücre sayısının artması (μL başına >50 hücre)
- Başlangıçta çok az veya hiç uzuv zayıflığı olmayan şiddetli pulmoner disfonksiyon
- Başlangıçta çok az veya hiç zayıflık olmayan şiddetli duyusal belirtiler
- Başlangıçta mesane veya bağırsak disfonksiyonu
- Başlangıçta ateş Seviye veren omurilik duyusal seviyesi
- Belirgin, kalıcı zayıflık asimetrisi
- Kalıcı mesane veya bağırsak disfonksiyonu
- Zayıflığın yavaş ilerlemesi ve solunum tutulumu olmaması (subakut inflamatuar demiyelinizan polinöropati veya akut başlangıçlı kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropatiyi düşünün)

Sinir iletim çalışmaları

- Klinik uygulamada yardımcı olabilir, ancak genellikle GBS'yi teşhis etmek için gerekli değildir.
- GBS için tüm Brighton kriterlerini karşılamak için gereklidir.
- AIDP veya AMAN-AMSAN GBS sınıflandırılması için gereklidir.
- AIDP: demiyelinizan özellikleri (azalmış motor sinir iletim hızı, uzamış distal motor latans,artan F dalgası latansı, iletim blokları ve temporal dispersiyon).
- AMAN: demiyelinizan özellikleri yok (bir sinirde bir demiyelinizan özellik, distal BKAP genliği normalin alt sınırının %10'undan azsa, bulunabilir;en az iki sinirde distal BKAP genliği normalin alt sınırından %80'inden az. Geçici motor sinir iletim bloğu mevcut olabilir.
- GBS'nin AIDP veya AMAN olarak sınıflandırılması, GBS tanısı için gerekli değildir, AIDP ve AMAN'ın farklı tedaviler gerektirdiği bilinmemektedir. Demiyelinizasyonu tanımlamak için gereken iletim yavaşlatma miktarı sınıflandırma sistemleri arasında farklılık gösterir.

2.1.9. Tedavi

GBS tanısı konan hastaların erken dönemde hastanede takip edilmesi, vital bulgularının yakından takip edilmesi, araya giren enfeksiyonların tedavi edilmesi, ortaya çıkabilecek muhtemel otonom disfonksiyon açısından yakın edilmeli, sonrasında ortaya çıkan motor kayıp için fizik tedavi ve rehabilitasyon sağlanmalıdır. Hastalığa ilgili branşlarla multidisipliner yaklaşılmalıdır (57).

GBS periferik sinirlerin akut olarak başlayan immün kökenli bir hastalığıdır. Bu nedenle de tedavide immün sistemi düzenleyici tedaviler kullanılmaktadır. İmmün tedavilerin kullanılmasıyla özürlülüğün önlenmesi ve hastalığın bulgularının giderilmesi amaçlanır. GBS'de etkisi kanıtlanmış immün tedaviler İntravenöz İmmünoglobulin (IVIg) ve Plazma değişimidir. Hastalık bulgularının ortaya çıkmasından sonra erken zamanda verilen immün tedavilerin akson hasarını

ilerlemeden durdurur. Yapılan çalışmalar iki immün tedavinin de hastalık bulgularını gidermede eşit derecede etkili olduğunu tespit etmiştir. Ancak hastalığın alt tiplerine göre bazen hastalarda her iki tedaviye de yanıt alınamayabilir, klinik kötüleşme devam edebilir. GBS'de diğer immün nörolojik hastalıklar da kullanılan kortikosteroitler denenmiş ancak klinik iyileşme görülememiştir. Bu yüzden GBS'de kortikosteroidler kullanılmaz(58) .

Hastalığın alt tiplerinden olan MFS için plazmaferez ve IVIg etkilerini içeren herhangi bir randomize çift körlü çalışma yapılmamıştır. Ama genel kanıya dayanarak hastalığın prognozunun iyi olduğu öne sürülmüştür. IVIg tedavisinin ataksi ve oftalmoplejiyi daha hızlı iyileştirdiği ancak semptomların kaybolma süresinin plazmaferez, IVIg veya tedavisiz gruplarda aynı olduğu gösterilmiştir(59).

2.1.9.1. Plazma Değişimi

İlk plazma değişimi 1959 yılında Trombotik Trombositopenik Purpura hastasında yapılmış ve klinik iyileşme izlenmiştir. Bu tedavi ile birlikte plazma değişiminin otoimmün hastalıklarda kullanılabileceği düşünülmüştür. Plazma değişimi GBS'de ilk kez 1978 yılında uygulanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda da etkinliği kanıtlandığı için altın standart tedavi olarak adlandırılmıştır(58).

Plazma değişimi klinik bulguların başladığı ilk 4 hafta içinde yapılabilse de ilk 2 hafta içinde yapılan tedavilerin klinik yanıtı daha iyidir. Her seferde 50 ml/kg şeklinde plazma değişimi yapılır. Klasik uygulama 5 seans şeklindedir. Orta ve şiddetli klinik bulgulara sahip hastalarda en az 4 seans uygulanmalıdır. Yapılan plazma değişiminin mekanik ventilasyon olasılığını ve mekanik ventilatörde kalma süresini azalttığı, hastalık sonrası yürümeyi kolaylaştırdığı ve 1 yıl sonraki kas gücünde artış olduğu gösterilmiştir. Plazma değişimi albumin ve taze donmuş plazma ile yapılabilir. Albumin ile yapılan plazma değişiminin taze donmuş plazmaya göre daha iyi klinik verilerle ilişkili olduğu düşünülmektedir(58).

2.1.9.2. İntravenöz İmmünoglobulin

GBS'de IVIg uygulanması tarihte ilk kez 1988 yılında 8 şiddetli klinik semptomlar gösteren hastada kullanılmış ve fayda sağlanmıştır. 1992 yılında yapılan randomize kontrollü çalışmada da etkisinin plazmaferez kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır(60).

IVIg tedavisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Olası etki mekanizmaları; anti-idiopatik antikorlar vasıtasıyla otoantikor üretiminin ve nötralizasyonunun kısıtlanması, komplemanın aktive olmasını bloklaması bu sayede de membran atak kompleksini engellemesi, makrofajların ve diğer inflamasyonla alakalı hücrelerin Fc reseptörlerinin ekspresyonunu ve işlevini düzenlemesi, salgılanan sitokin-kemokin ve adezyon moleküllerinin baskılanması, T lenfositlerin patojenik antijenleri tanıyıp müdahelesini düzenlemektir. Bu olası mekanizmaların engellemesi sonrasında demiyelinizasyon ve aksonal hasarı azalttığı buna bağlı klinik iyileşmeyi hızlandırmasıdır(60).

IVIg tedavisi yürümesi ileri derecede etkilenmiş (yardımsız >10 mt yürüyemeyen) hastalarda klinik şikayetlerin başladığı ilk 2 hafta içinde uygulandığında, plazma değişimi kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır. Tedavi 5 gün boyunca 0.4 gr/kg dozunda yada 2 gün boyunca 1 gr/kg dozunda uygulanabilir. Uygulanan iki tedavinin protokolünün birbirlerine üstünlüğü olup olmadığı bilinmemektedir. IVIg tedavisinin uygulanış şeklinin basit olması, yan etki-komplikasyon riskinin düşük olması ve plazmaferez tedavisinin her hastanede mevcut olmaması nedeniyle GBS tanısı konulan hastalarda genelde ilk verilen tedavi yöntemidir(10).

IVIg tedavisi ile bildirilen yan etkiler genelde nadir ve önemsizdir. Bildirilen yan etkiler renal yetmezlik, kusma, miyokart enfarktüsü ve baş ağrısıdır. IVIg tedavisi ile tromboembolik olayların artma riski mevcuttur. Bu nedenle serum yüksek damar akışkanlığına direnç, yüksek trigliserit düzeyi ve hipergamaglobulinemi durumları göreceli kontrendike durumları oluşturur. Koroner arter hastalığı olanlarda, yakın bir zamanda ven trombozu geçirmiş olanlarda ve bilinen renal yetmezliği olan hastalar dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Ig A eksikliği olanlarda anafilaksi riski mevcuttur(60).

2.1.9.3. Kortikosteroidler

GBS'ye tarihsel olarak bakıldığında hastalığın immünite aracılı bir hastalık olması nedeniyle tedavide kortikosteroidlerin etkili olabileceği düşünülmüştür. 1952 yılında bir GBS'li bir hastada klinik fayda görüldüğü bildirilmesi üzerine 1970'li yıllara kadar tedavi ajanı olarak kullanılmıştır. Ancak daha sonra yapılan çalışmaların klinik semptomlar ve bir ay sonraki kontrollerde değişiklik olmadığını hatta bir takım hastalarda kötüleşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden kortikosteroidlerin tedavi de yeri bulunmamaktadır (60).

2.1.9.4 Rehabilitasyon

GBS'de periferik sinirlerde ortaya çıkan demiyelinizasyona sekonder olarak, klinik olarak alt ekstremitelerde başlayan ve giderek progrese olan karıncalanma, uyuşma yanma hissi ortaya çıkar. Derin tendon reflekslerinde kayıp gelişir. Motor güçsüzlükler ortaya çıkar. Değişen bu motor ve duyusal semptomlar dengeyi, duruşu yürümeyi ve eklem hareketliliğini etkiler. GBS'li hastalarda yapılan rehabilitasyon sadece motor ve duyusal semptomları değil aynı zamanda zihinsel işlevi de olumlu olarak etkiler(61).

GBS'li hastaların yaklaşık %40'ında solunumsal bulgular ortaya çıktığı için erken evrede hastalara yatarak rehabilitasyon sağlanmalıdır. Motor güçsüzlüğü ileri derecede olan hastalarda yapılan yaygın fizik tedavi protokolü 3-6 hafta boyunca yatarak, 3-4 ay boyunca da toplum ve ev tabanlı rehabilitasyon programıdır. Hastaları rehabilitasyon programına almanın amacı kişinin çevresine olan bağımlılığını azaltmak ve işlevselliğini arttırmaktır. Rehabilitasyon hasta, aile ve sağlık çalışanları ile beraber multidisipliner bir yaklaşım gerektirir(62).

GBS'li hastalarda motor güçsüzlük, kaslarda kısalma ve bunun neticesinde de eklem kontraktürleri ile ilişkilendirilmiştir. Ortaya çıkabilecek bu tür komplikasyonlar etkin fizik tedavi ile minimum seviyeye indirilebilir. Hastadaki motor güçsüzlüğün evresine bağlı verilecek olan egzersizler pasif, aktif-yardımcı ve aktif olabilir. Klinik bulguların erken evrelerinde bile hastaya göre uyarlanmış izometrik, izotonik, izokinetik, manuel dirençli ve ilerleyici dirençli egzersizleri içeren fizik tedavi programı uygulanabilir. Hastaların hareketliliğini kolaylaştıracak ortopedik ortezler hastalarda uygulanabilir(63).

2.1.10. Prognoz

GBS'nin klinik seyri hastadan hastaya geniş bir spektrum içinde değişmektedir. Hastalığın prognozunun öngörülebilmesi, mevcut destekleyici ve immün tedavilerin doğru şekilde planlanması, hasta ve yakınlarına mevcut hastalık hakkında bilgi vermek için önem teşkil eder(10).

GBS'nin prognozu hakkında bir takım çalışmalar yayınlanmıştır. Bunlardan bir tanesi EMG bulguları ve yapay ventilasyona ihtiyaç duymak kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilmiştir. Yapılan büyük bir çalışmada peroneal sinirin demiyelinizan hasarı mekanik ventilatöre ihtiyaç olasılığının arttığını göstermiştir. GBS'nin solunumsal tutulumu ve mekanik ventilatör ihtiyacını öngörmek için prognoz takibi açısından Erasmus GBS Solunum yetmezlik ölçeği (EGRİS) geliştirilmiştir. EGRİS skoruna göre hastaların yoğun bakım ihtiyacı gerekip gerekmediği öngörülebilir. Yaş GBS için kötü prognostik faktördür. Bir başka tanımlanan prognostik faktör Erasmus Guillain Barre Sendromu sonuç ölçeğidir. Hastaneye başvurudan sonraki 1 hafta içinde bakılan bu skorlama 6 ay sonrası için bir öngörü niteliği taşır (59).

GBS'de mekanik ventilatöre bağlanan hastalarda mekanik ventilatörden başarılı bir şekilde ayrılması ön gören parametreler tanımlanmıştır. Bunlar <60 yaş, otonom fonksiyon bozukluğu bulguları olmaması, hastanın vital kapasitesinin >20 ml/kg veya hastanın vital kapasitesinde >4 ml/kg iyileşme olmasıdır. Mekanik ventilatörlü hastaların bazılarında da mekanik ventilatörden ayrılma mümkün olmayıp trakeostomiye gidebilmektedir. Hastaların ileri yaşta olması, eşlik eden otonom disfonksiyon ve ek akciğer hastalıkları risk faktörleri arasında yer almaktadır (10).

GBS tanısında önemli bir yeri olan sinir ileti çalışmaları ve EMG bulguları prognostik faktörler olarak da önemli bir yer kaplayabilir. Yapılan bir çalışmada demiyelinizan formda olan hastaların mekanik ventilatöre daha fazla bağlandığı gösterilmiştir. Kötü prognoza neden olabilecek en tutarlı etken düşük motor BKAP amplitüdlerdir. Ancak her aksonal polinöropati her zaman en kötü prognozlu değildir. Bazı hastalar hızlı bir şekilde klinik iyileşme gösterebilir. Hastalığın prognozu ile EMG bulgularının incelenmesi için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(10).

Yapılan çalışmalarda GBS'nin mortalitesi %3-7 arasındadır. Mortalitenin risk faktörleri; ileri yaş, klinik semptomların şiddetli olması, ek hastalıkların varlığı, akciğer-kardiyak komplikasyonlar, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve araya giren enfeksiyonların varlığıdır. Ölüm GBS'nin her evresinde görülebilmekle beraber en fazla >30 günden sonra olur. Hastalar yoğun bakımdan çıktıktan sonra da yakın olarak takip edilmelidir. Ölümün en yaygın nedeni akciğer problemleridir(10).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

GBS'nin ayırıcı tanısına birçok hastalık girer. Ayrıntılı bir nörolojik muayene hastalığı genelde periferik sinirlere lokalize edebilir. Distal parezi varsa doğru tanıya varmak kolaydır. Ancak duyusal tutulum yoksa; poliomiyelit, kas-sinir kavşağı hastalıkları, metabolik sebepler veya akut miyopati düşünülmelidir. Hipokalemi, GBS ile ortak klinik özellikler taşıyabilir, ancak genelde ayırıcı tanı içerisinde unutulur. Akut miyopati ile başvuran hastalarda da serum kreatin kinaz düzeyi artar, derin tendon refleksleri hipoaktif ya da elde edilemez. Eğer kuvvetsizlik çok hızlı bir şekilde geliştiyse ve üriner retansiyon mevcutsa, omurilik lezyonu açısından MRG görüntüleme gerekir(64).

Elektrofizyolojik çalışmalarla akut nöropati tanısını konulduğu zaman hastalığın genelde olası tanısı GBS'dir. Ancak akut polinöropatinin diğer olası etkenleri; vaskülitik nöropati, beriberi, porfiri, toksik nöropati, Lyme hastalığı ve difteridir. GBS tanısını konulurken bu tür ayırıcı tanılara dikkat edilmelidir(64). Aynı zamanda şiddetli rabdomiyoliz, hipofosfotemi de mevcut klinik bulguları taklit edebilir. GBS 2 ay içinde kötüleşen bir CIDP'nin ilk belirtisi olabilir. Bu hasta grubunda genelde ataklar tekrarlama eğilimindedir (65).

Tablo-4(35) : Akut Flask Parezi ile başvuran hastaların ayırıcı tanısı

Periferik Nöropati • Vaskülitik nöropati • Difterik nöropati • Akut intermittan porfiri • Kritik hastalık nöropatisi • Lenfamatöz nöropati • Ağır metal zehirlenmesi • Kuduz aşısı sonrası nöropati • Akut periton diyalizli diabetik-üremik nöropati
Nöromuskuler Kavşak Bozukluklukları • Myastenia Gravis • Eaton-Lambert sendromu • Biyolojik ve endüstriyel toksin zehirlenmesi
Kas Hastalıkları • İnflamatuar Nöropati • Toksik myopati/akut rabdomiyosiz • Periodik paralizi • Hipokalemi • Hipofostotemi • Enfeksiyon
Merkezi Sinir Sistemi • Beyin sapı Felci • Beyin Sapı ensefaliti • Akut miyelopati(yüksek servikal) • Akut anterior poliomiyelit

GASDERMİN MOLEKÜLÜ İNCELENMESİ

2.2.1. Apoptozis

Apoptozis bir programlanmış hücre ölümüdür. Apoptozis bütün canlılar için önemlidir. Apoptozisin gerçekleşmesi kaspazların aktivasyonuna bağlıdır. Kaspaz aktivitesinin başlaması hücrenin içsel yada dışsal uyarılarına bağlı olarak hücrenin parçalanması neden olur. Parçalanan hücreden açığa çıkan artıklar makrofajlar tarafından yutulur. İnflamasyon olmadan hücrelerin ölümü sağlanır. Apoptozise uğraması gereken bir hücrede parçalıyıcı kaspaz (kaspaz-8) inhibe olursa reseptörlerle serin/treonin kinaz iletişim kurar ve sonrasında nekroptozis ortaya çıkar(66).

Apoptozis eski görüşlere göre son bir durak olarak kabul edilse de yeni güncel bilgilere göre apoptozis sonrasında ortaya çıkan hücrenin artıkları paketlenmiş ürünlerin transferi, tekrardan geri dönüşümü ve yeniden kullanım ile ilişkilendirilmiştir (67).

Apoptozis hücrenin yenilenmesi ve normal olarak çoğalması için çok önemlidir. Apoptozisi belirli hücre gruplarında başlatan molekül p53 proteinidir. Bu protein tümör baskılayıcıdır. Kanser hücrelerinde en sık mutasyona uğrayan proteinlerden biridir (67).

İmmün sistemin hücrelerinin başarısız apoptozisi multipl skleroz, otoimmün proliferatif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Bozuk Fas/FaspL apopitotik yolu lenfositlerin yok olmasını engelleyerek sayılarının artmasına ve otoimmün hastalıklara sebep olur. Apoptozisin normalden fazla olması da Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklara yol açar. Alzheimer hastalığında nöronların apoptozisine bağlı beta amiloid plaklara birikir ve hastalığın klinik bulgularına sebep olur(67).

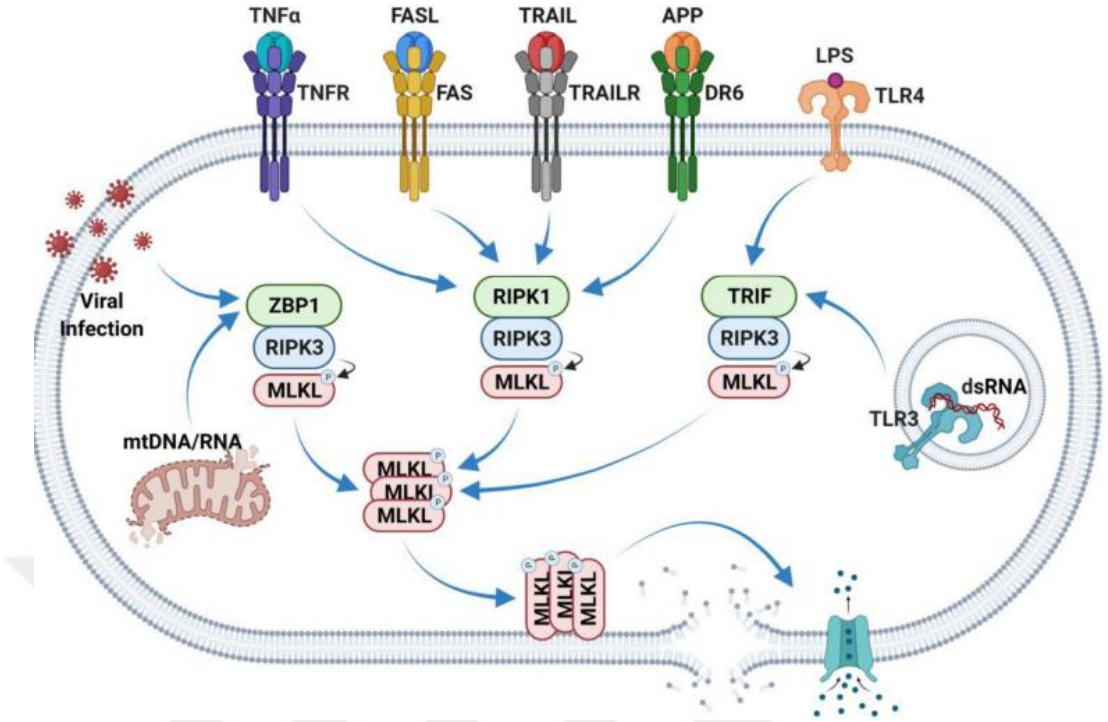
Apoptozis mekanizmasına bakılacak olduğunda, hücre yapılarında küçülme ve sonrasında yoğunlaşma, hücre çekirdeğinde bulunan nükleer membranın ayrılması buna bağlı olarak DNA yapısının hasarlanmasıyla kromatin oluşması ve küçük apoptotik keselerin oluşmasıyla karakterizedir(68). Apopitotik yolu başlatan 2 tane yol mevcuttur. Bunlar intrinsik ve ekstrinsik yollardır. Ekstrinsik yol ölüm reseptörü

aracılığıyla başlarken, intrinsik yol Bcl proteini aracılı yoldur. Ekstrinsik yol prokaspaz-8 ve Fas ile ilişkili ölüm alanı proteini (FADD)'ni kapsayan ölüm indükleyici sinyal kompleksi (DISC)'nin oluşması vasıtasıyla hücreleri parçalamak için efektör kaspas-3/7'yi aktivite eder. İntrinsik yol ise pro-apoptotik proteinler (Bax ve Bak gibi), veya antiapoptotik proteinler(Bcl-2, Bcl-XL, BAD ve NOXA gibi) tarafından aracılık edilen mitikondriyal sitokrom C'nin salınmasıyla karakterize edilir. Cyt C, aktin filament ilişkili protein 1(AFAP-1) ve kaspaz-9 kombinasyonu, hücreleri parçalamak için efektör kaspaz-3/7'yi aktive eder(68).

2.2.2. Nekroptoz

Nekroptoz uzun yıllar apoptozun tersine düzensiz bir hücre ölümü şeklinde düşünülmüştür. Ancak 2005 yılında Degretev ve ark. tarafından programlı hücre ölümünün nekrotik hali olarak değerlendirilmiştir. Nekroptoza uğrayan hücreler incelendiğinde nekrotik hücrelerin görünümü ile benzerdirler. İki tip hücre ölümünde hücre içeriği pasif bir şekilde dışarı salınır(68).

Nekroptoz, ölüm alanı reseptörlerinin etkileşmesinin ardından apoptozise alternatif olarak keşfedilen programlanmış iltihabi hücre ölümü biçimidir. Bu yol ile patojenler tespit edilir ve dokuların iyileşmesi sağlanır. Reseptör-etkileşimli serine/treonin protein kinaz (RIPK) 1, RIPK3 ve Psödokinaz gibi karışık soy kinaz alanı (MLKL) den oluşan kanonik ölüm reseptörü aracılı nekroptotik yol, ölüm alanı reseptörleri (örneğin TNFR ve Fas) ve Toll benzeri reseptör-3/4 (TLR3/4) aşağı akışında tetiklenir. Aktif RIPK1, FADD, kaspaz-8 ve kaspaz-10'u içeren bir oligomerik kompleks içinde toplanır. Kaspaz-8 yokluğunda, RIPK1 RIPK 3'ü toplar ve fosforile eder, ripoptozomu oluşturur, bu da daha sonra nekrozomu oluşturmak için MLKL'yi fosforile eder. MLKL oligomerleri plazma membranındaki fosfatidilinositol fosfat (PIP) açısından zengin yamalar halinde taşınır ve iyon akışına, hücre şişmesine ve membran lizisine izin vererek nekroptotik hücre ölümüne yol açan büyük gözenekler oluşturur ve ardından hücre içi materyalin kontrolsüz bir şekilde salınmasını sağlar. RIPK-3 ve MLKL bu nekroptotik yolun en önemli bileşenleridir(69).



Şekil 1. Nekroptoz yoluna genel bakış (69)

2.2.3. Piroptozis

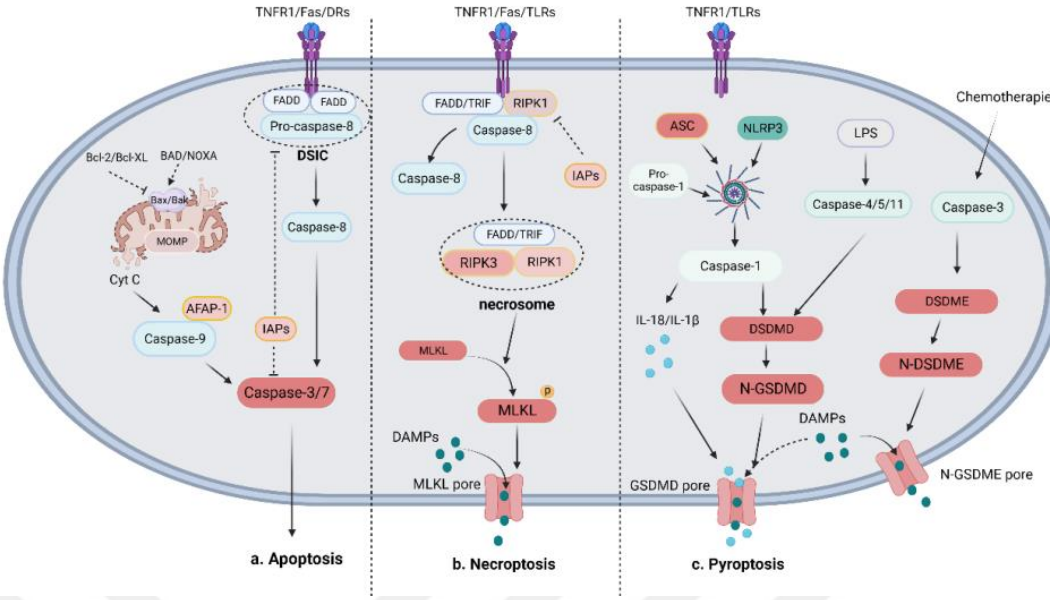
İnsan organizmasında hücre ölümü ve hücre çoğalması bir dengededir. Hücrelerin ölmesi programlanmış yada programlanmamış olmak üzere ayrılabilir. Piroptizis programlı hücre ölümü grubundadır. İnflamatuar bir yoldur(70). Piroptozis ile ilgili yapılan çalışmalar 1986 yılına dayanır(71). Fareler üzerinde yapılan araştırmalarda makrofajların Shigella enfeksiyonu ile öldüğü ve hücre içeriklerinin dışarıya salındığı bulunmuştur. Bu ölüm esnasında inflamatuar kaspaz-1'in aktive olduğu bulunmuştur. O yıllarda bu durum kaspaz bağımlı apoptoz olarak adlandırıldı. Ancak 2001 yılında Cooksan ve ark. tarafından bu durumun apoptozisden farklı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Apoptozis de hücre büzülmesi olur ve hücrenin zarı hasara uğramazken, Shigella-Salmonellar ile enfekte olan makrofajlarda zar bütünlüğü kaybolur. Hücrede şişme olmasıyla ölüm gerçekleşir. Hücrenin şişmesi, zarın hasarlanması ve bunlara bağlı organellerin ortaya salınması ile ortaya çıkan bu duruma piroptozis adı verilmiştir (70). Piroptozis ismi iltihabi programlanmış hücre ölümünü tanımlamak için Latince pyro (ateş) ve pitozis (düşme) kelimelerinden gelir (71). Piroptozis ilk başta kaspaz-1 ile tetiklenen hücre ölümü olarak düşünülmüştür. Ancak sonradan

yapılan çalışmalarda kaspaz-1 ve kaspaz 11/4/5'in aktivite olduğu, Gasdermin D'nin vasıtasıyla hücre membranında açıklıklar (porlar) oluşturduğu bu sayede hücre membranında yırtılmaya yol açtığı bulunmuştur(71).

Piroptozis ile alakalı başlangıç olarak 2 tane yol tanımlanmıştır. Bunlar kaspaz 1 e bağımlı kanonik yol ve kaspar 4/7/11 tarafından indüklenen non-kanonik yoldur. Daha sonradan yapılan çalışmalarda piroptozis için 2 tane daha yol bulunmuştur. Bunlar; apoptotik kaspazların olduğu ve granzimleri içeren yol olarak ayrılır(72).

Piroptozis orta şiddette gerçekleştiğinde organizmayı enfeksiyon yapıcı ajanlara karşı koruma sağlar. Ancak aşırı derecede piroptozis agresif iltihabi yanıtlara, büyük miktarlarda hücre ölümüne ve ciddi doku kaybına buna bağlı doku hasarına yol açar. Bunlara bağlı otoimmün hastalıklar ortaya çıkabilir. Piroptozis anti tümör etkinliğe de sahip olup kanser gelişimini engellemektedir(70).

Yapılan araştırmalar piroptozisin serebrovasküler hastalıklardan iskemik inme, nörodejeneratif hastalıklardan ise Parkinson hastalığı (PH) ve Alzheimer hastalığının gelişmesinde yeri olduğu gösterilmiştir. Alzheimer hastalığı genelde unutkanlıkla başlayan klinik semptomların olduğu nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer hastalığında altta yatan mekanizmalar; hücre dışında nöritik plaklarda β-amiloid protein (Aβ) toplanması, tau proteininin normal dışı bir şekilde fosforile olmasından dolayı biriken nörofibriler yumaklar ve damarsal amiloidoz bunlara bağlıda nöronal ölümdür. Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde yer alan β-amiloid protein, fosforile tau, nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptör pirin alanı içeren (NLRP) 1/3, inflamazomu aktifleyip piroptozisi başlatabilir. Parkinson hastalığı ise substantia nigrada dopaminerjik nöron kaybına bağlı gelişen nörodejenaratif bir hastalıktır. MiR-135b (MikroRNA), FoxO1 kaynaklı NLRP3 inflamasom aktivasyonunu ve piroptozu baskılayarak in vitro modelde 1-metil-4-fenilpiridinyum kaynaklı programlı ölümü(PD) hafifletir, bu da piroptozun PD'ye ilerlemesine neden olduğunu kanıtlar. Aynı zamanda uzun kodlamayan RNA HOTAIR, PH'daki nörodejenerasyonu arttırmak için NLRP3 aracılı piroptozu basitleştirir. Piroptozisi engelleyici ilaçların gelişmesi halinde PH tedavisinde yeni stratejiler sağlayabilir(70).



Şekil 2: Apoptozis, Piroptozis ve Nekroptozis Mekanizması(68)

2.2.3.1. Gasderminler

2015 yılında Piroptozis, gasdermin vasıtalı programlanmış hücre ölümü olarak adlandırılmıştır. İnsanlarda gasdermin ailesi 6 üyeden oluşur. Bunlar gasdermin A/B/C/D ve gasdermin E (diğer adı DFNA5) ve DFNB59'dan oluşur. Yapılan çalışmalarda piroptozis de en çok araştırma yapılan gasderminler Gasdermin D ve Gasdermin E (DFNA5)'dir. Gasderminler 2 alandan oluşur. Bunlar N-terminal por oluşturma alanı (PRD) ve C-terminal baskılacıyı alan (RD)'dir. Gasderminlerin N-terminal por oluşturma alanları piroptozisi başlatabilirler. Gasderminlerdeki N-terminal por oluşturma alanları ve C- terminal baskılayıcı alanları iletişim halindedirler. Birlikte oligomerizasyonu sağlarlar. N-terminal por açıcı alan hücrelerde sitotoksik etkiye sahiptir ve bu etkileri C-terminal baskılayıcı alan tarafından inhibe edilirler. Vücut çeşitli iç ve dış uyarılarla uyarıldığında gasderminler bazı kaspaz ve granzim enzimleri aracılığıyla parçalanırlar. N-terminal por açıcı alan C-terminal baskılayıcı alandan ayrılır. Sonrasında N-terminal por açıcı alan oligomerize olur. Hücre membranında adında geçtiği üzere porlar oluştururarak iltihabi molekülleri salınıp açığa çıkmasını sağlar. Bu sayede hücre piroptozis aracılığıyla ölür. Gasderminlere bağlı insanlarda hastalıkların ortaya çıktığı öne sürülmekte olup bununla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(71).

Gasdermin ailesinin canlıda birçok fizyolojik sistemik duru mda yer almasına rağmen bunların dışında immün yanıt, otoimmün bozukluklar, inflamasyon ve onkolojik hastalıklarda kontrol noktaları olarak da yer almaktadırlar (72).

Nekroptozis ve apoptozis hücre ölüm tipleri genelde piroptozis ile etkileşime geçer. Bunlar her ne kadar farklı hücre ölüm tipleri olsalar da bazı benzer özellikler taşırlar. Apoptoz meydana gelirken, kaspaz-3 Gasdermin E'yi parçalarsa hücre ölümü piroptozise doğru kayar. Aynı zamanda apoptotik olduğu bilinen kaspaz-8'in Gasdermin D'yi parçaladığında da hücre ölümü piroptozise doğru kayar. Bunlara karşı olarak da Kaspaz-1 ortamda Gasdermin D olmadığında apoptozisi indükleyebilir. Nekroptozis ile de piroptozis arasında da çeşitli benzerlikler bildirilmiştir. Nekroptozisin önemli bir molekülü olan MLKL, IL-18 ve IL-1 β'nin gelişimini indüklemek için NLRP3 inflamozomunu da aktifleyebilir. Ancak bu sitokinlerin oluşumu ve ortaya salınması nekroptotik hücrelerden gelen Gasdermin D'den bağımsız olarak gerçekleşir(70).

Gasdermin ailesinin en iyi bilinen ve özellikleri tanımlanmış molekülü Gasdermin D'dir. Piroptozise bağlı olan hücre ölümünde inflamazoma bağımlı olmasını sağlar. Normal hücrelerin sitoplazmasında inaktif bir ön protein şeklinde yer alır. Gasdermin D proteininin N terminal ve C terminal ucunun birlikte bağlı halde bulunması proteinin inaktif olduğunu gösterir. Gasdermin D'nin aktive olmasını sağlayan kaspazlar Kaspaz 1/4/5'dir. Bu kaspazlar ile Gasdermin D'nin aktive olması ile proteolitik bölünme sağlanır. Kaspaz-1 inflamazomun içine girdiğinde aktifleşir. İnflamazomlar normal sağlık hücrelerde bulunmazlar ancak enfeksiyöz yada metabolik bir hadise olduğunda oluşurlar. Kaspaz 4/5/11'in aktifleşmesi daha farklıdır. Aktifleşmeleri için sitoplazmadaki bakteri lipopolisakkaritleri ile karşılaştığında aktifleşirler. Sonrasında Gasdermin D'yi keserler. Gasdermin D vasıtasıyla potasyumun dışarı çıkması yoluyla NLRP3 aktive olur(73).

Gasdermin D'yi kaspazlar dışındaki katepsin G ve elastaz gibi proteazlarda parçalayıp aktifleşmesini sağlayabilirler. Gasdermin B'de granzim A tarafından proteolitik yoldan aktiflenebilir. Enfeksiyöz ajanlardan da salınan çeşitli proteaz türleri gasdermin ailesinin üyelerini aktifleştirme yada inhibe etme özelliklerine sahiptirler. Bunlara örnek vermek gerekirse A grubu streptokoklar tarafından salgılanan enzimler

enfekte olmuş deri keratin hücrelerinde Gasdermin A'yı etkileyip piroptozisi sağlayabilir. Bunun tersi olarak da Corona virüsden salgılanan virüs proteaz enzimleri aynı kaspaz 3 ve kaspaz 7 gibi N terminal uçlu Gasdermin D'nin iç bölgelerini hasarlayıp etkisiz hale getirebilirler (73).

Gasdermin molekülleri sadece piroptozis ile ilişkilendirilemez. Normal fizyolojinin bir parçasıdırlar. Örneğin yapılan çalışmalarda inflamatuar bağırsak hastalıklarında Gasdermin B molekülü yerel yapışma kinazlarının fosforile olmasını düzenleyerek, bağırsak tamir mekanizasında yer aldığını ortaya konulmuştur. Gasdermin D molekülünün de kalın bağırsaktaki goblet hücrelerinden mukus salınımını arttırdığı buna bağlı olarak da bağırsak fizyolojik dengesinin korunmasında önemli olduğu düşünülmüştür(72).

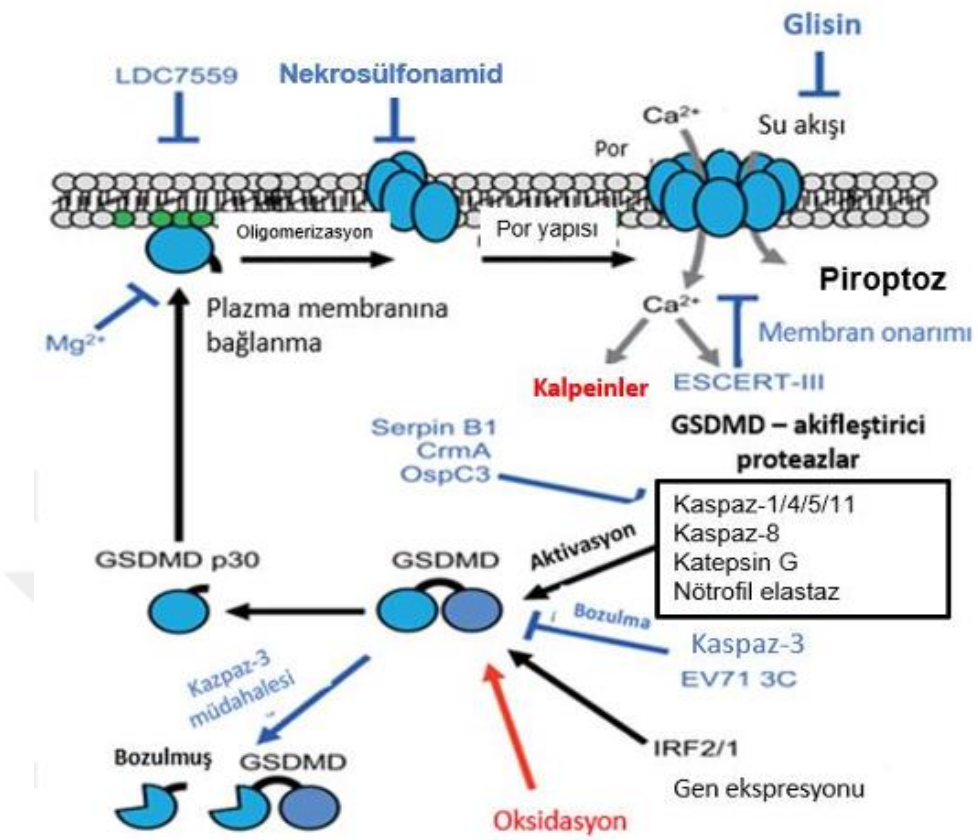
Gasderminlere bağlı hastalıklar başlangıçta astım, işitme sorunları, alopesi ve onkolojik hastalıkları kapsayan geniş bir hastalık grubu olarak düşünülmüştür. Yapılan çalışmalara rağmen bu moleküllerin fizyolojik rollerinin etkisi hala tam olarak bilinmiyordur. Gasderminler bunların dışında nörodejeneratif hastalıkları, otoimmün bozukluklar, onkolojik hastalıklar, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çok çeşitli patolojik durumda yer almıştırlar (72).

2.2.3.2. Gasdermin D ve Nörodejenerasyon

Nörodejeneratif hastalıklardan da olan PH ve Alzheimer hastalığında da gasderminlerin rolü üzerinde durulmuştur. Piroptozisin tanımlanması ve gasdermin moleküllerinin aracılık etmesi üzerine bu hastalıkların etki mekanizmasında olup olmayacağı merak uyandırmıştır. Hayvan modellerinde yapılan çalışmada VX-765 isimli deneysel bir molekülin kaspaz 1 enziminin aktivitesi inhibe ettiği buna bağlı olarak da nörodejenerasyonun azaldığı laboratuvar ortamında gösterilmiştir. Klinik bir çalışma Alzheimer demansı hastalarının BOS'unda Gasdermin D düzeyinin arttığını göstermiştir. Bunun da diğer Alzheimer biyobelirteçlerine benzer şekilde bir görevi olup olamayacağı düşünülmüştür. Yapılan otopsi incelemelerinde de Gasdermin D molekülünün salınımının nöron, astrosit ve glial hücrelerde olduğunu göstermiştir. Astrosit ve nöronlarda yer alan Gasdermin D molekülünün kaspaz 4/8 ile parçalandığı

düşünülmektedir. Otopside incelenen β amilod plaklarının hemen yanında yer alan glia ve astrositler de Gasdermin D molekülünün N terminal uçunun olduğu görülmüştür. Bu durum da amiloid β nın Gasdermin D'nin parçalanması üzerinede potansiyel etkilerine dikkat çeker. Ancak Alzheimer hastalığı demansında nörodejenerasyonun birden çok mekanizması vardır. Bunların hangilerinin içinde gasderminlerin dolayısıyla piroptozisin etkisi olduğu konusunda belirsizlik devam etmektedir (72).

Alzheimer hastalığındaki bu piroptozis mekanizmasının ortaya çıkması diğer bir nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığında da ilgi uyandırmıştır. Parkinson hastalığı nigrostriatal dopaminerjik nöron kaybına bağlı klinik bulguların ortaya çıktığı nörodejeneratif bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda bulunan piroptozis aracılığı ile inflamasyonu etkisiz hale getirip inhibe eden 'Prussian blue nanozyme (PBzyme)' nin ortaya çıkan reaktif oksijen türlerini yok ettiğini göstermiştir. Piroptozisi engellemesindeki mekanizmasının da NLRP3 ile inflamazomun toplanmasını engeller buna bağlı olarak da kaspaz-1 düzeyi azalır. Kaspaz 1 molekülünün düzeyinin azalması ile Gasdermin D'nin kesilmesi ve parçalanması engellenir. Yapılan hayvan ve laboratuvar deneylerinde mikroglia piroptozisini azalttığı görülmüştür. Bunun sonucunda da nigrostriatal nöronlardaki dejenerasyonun etkin bir şekilde azaldığı görülmüştür. Piroptozis mekanizması sonucunda ortaya çıkan IL-1β'nin nöroinflamasyonun şiddetini arttırdığı bilinmektedir. IL-1β kan beyin bariyerini geçerek nigrostriatal yoldaki dejenerasyonu arttırmaktadır. Yapılan deneysel bir çalışmada santral sinir sisteminde yer almayan bir periferik hücrenin salınan Gasdermin D, IL-1β betanın kan beyin bariyerini geçerek nörodejenerasyonu arttırdığı göstermiştir. Bu konuyla alakalı yapılan çalışmalarında artmasıyla Parkinson hastalığındaki nörodejeneratif sürecin mekanizmasını daha çok anlayarak hastalığı ortaya çıkmasını engelleyen potansiyel tedavi seçenekleri öne sürülebilir (72).



Şekil 3: Gasdermin D molekülünün piroptozisteki etki yolları(74)

2.2.3.3. Gasdermin D ve Steril-Non Steril İnflamasyon

Gasdermin D molekülü aktifleştirici proteazlar gibi çeşitli mediatörlerden tarafından uyarılıp parçalandıktan sonra hücre dışı boşluğa salınır. Bu sayede biyolojik sıvılarda tespit edilebilir ve piroptozisin göstergesi olarak kabul edilebilir. Gasdermin D ve piroptozisin araştırıldığı jinekolojik bir çalışmada erken doğum yapan kadınlarda Gasdermin D düzeyi hücre dışı boşlukta tespit edilmiştir. Amniyon sıvısı enfeksiyonu olan ve olmayanlarla yapılan karşılaştırmada da enfeksiyonu olan grupta Gasdermin D düzeyi ve sıklığı daha yüksek olarak bulunmuştur(75). İlk tanımlandığı zamanlar piroptozis enfeksiyöz etkenlere karşı canlının kendini savunma yolu olarak düzenlenen bir mekanizma olduğu yönündeydi. Ancak ortama salınan IL-1 β ve diğer

mediatörlerin sepsis, otoimmün hastalıklar ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına da sebep olduğu gösterilmiştir (76). Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında(NAFLD) da aşırı aktive Gasdermin D'nin karaciğer hasarı oluşturduğu gözlenmiştir. NAFLD hastaları ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada tam uzunluktaki Gasdermin D ve parçalanmış Gasdermin D proteininin kontrol grubuna göre yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir(77). Yine Multipl Skleroz (MS) hastalığında da ortaya çıkan inflamasyonda yer alan moleküllerden birisinin de NLRP3 olduğu bilinmektedir. NLRP3 molekülü inflamazom yapısının bir bileşenidir. Makrofaj ve dendrit hücreler tarafından salgılanması yüksektir. MS'de ki santral sinir sisteminde hasara yol açan öncü sitokinlerin(IL-1β ve IL-18) salgılanmasını sağlar. MS'de hasara yol açan piroptozis yolağı kanonik yolaktır(78). Gasdermin D molekülünü el ağız ve ayak hastalığına neden olan enfeksiyöz ajanlardan Enterovirüs A71'inde aktifleştirdiği buna bağlı olarak da inflamazom oluşumu ve hücre zarında porlar açıldığı gösterilmiştir. Bu da konakçının enfeksiyöz etkene karşı savunma mekanizması olarak yer alır (79).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal ve Metod

Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, acil servisinde veya nöroloji polikliniğinde yeni tanı konulan Guillain Barre sendromu hastaları dahil edildi. Çalışma tek merkezli hastane prospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlandı. –Çalışma Helsinki Deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practise) ilkelerine uygun ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir.

Yapılan tez çalışması için SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04/05/2023 tarih ve 6/24 numaralı kararı ile onay alındı. Çalışma için gerekli olan maddi destek SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Bilimsel Araştırmaları Destekleme Kurulu tarafından sağlanmıştır.

Çalışmada 2023-2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine, nöroloji ve klinik nörofizyoloji polikliniğine başvurmuş olup Guillain Sendromu tanısı konulmuş Nöroloji servisinde takip edilmiş hastalar ile sağlıklı gönüllü insanlardan oluşan kontrol grubu ile yapıldı. Çalışmaya dahil olan tüm hastalar ve sağlıklı kontrol grubu yapılan çalışma ile ilgili sözel ve yazılı olarak bilgilendirildi. Katılımcılardan yazılı bir şekilde onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri 18 yaşından büyük GBS tanısı konulmuş olan hasta grubu dahil edildi. Bu hastaların da immün modülatör tedavinin ilk 5 gününde olması dikkat edildi.

Hasta grubu olarak çalışmadan dışlanma kriterleri;

GBS dışında ayrıca kas-sinir kavşağı hastalığına sahip olmak,

GBS tanısının yanında eşlik eden maligniteye sahip olmak,

Hastalığa eşlik eden otoimmün bir hastalık veya aktif odağı kanıtlanmış enfeksiyona sahip olmak,

Kognitif etkilenmeye yol açabilecek medikasyon kullanımı ya da diğer medikal ya da nörolojik nedenlerin olmaması (nöbet, inme, kafa travması vb)

Gebelik durumu

şeklinde belirlendi.

Araştırmaya dahil edilen sağlıklı kontrol grubunun da >18 yaş, herhangi bir otoimmün, malignite yada aktif enfeksiyonu olmayan gönüllü grubu olması sağlandı.

GBS tanısı nörolojik muayene, lomber ponksiyon ile BOS analizi, sinir iletim çalışmaları ve EMG bulgularına dayanarak konuldu. Hastaların tanısında Bringhton vaka tanımları ve tanı kriterleri göz önüne alındı. Hastalardan rutin kan tetkikleri alınırken eş zamanlı olarak ekstradan biyokimya tüpüne 4-5 cc serum örneği alındı. Bu alınan serum örnekleri 4000 devirde 10 dk boyunca santrifüj edildi. ‘‘Human Gasdermin D’’ ELISA kiti temin edilinceye ve hedeflenen hasta sayısına ulaşılana kadar elde edilen serumlar ‘‘eppendorf’’tüplerine ayrılarak -80 santigrat derece dolapta depolandı. Kontrol grubuna dahil edilen sağlıklı gönüllülerden de benzer şekilde serum örnekleri alınıp aynı şekilde saklandı. Hedef katılımcı sayısına ulaşılmasını takiben, muhafaza edilen serum örnekleri serum biyobelirteç düzeylerini belirlemek üzere mikrobiyoloji laboratuvarında uzman mikrobiyoloji hekimi tarafından analiz edildi.

Hastaların hastaneye yattıktan sonraki klinik durumları yakından takip edildi. Hastaların sinir iletim çalışmaları ve EMG bulguları Nörofizyoloji laboratuvarında yapıldı. Bütün hastalarda bir üst ekstremite iki de alt ekstremite olmak üzere üç ekstremitede sinir ileti çalışması yapıldı. Üst ekstremitelerde median ve ulnar sinirlerin motor-duyusal sinir iletim çalışmaları yapıldı. Median ve ulnar sinirlerin F yanıtları ölçüldü. Alt ekstremitelerde ise iki taraflı olarak sural duyusal yanıtı kayıt edildi. Sural kurtulma paterninin olup olmadı incelendi. En az bir alt ekstremitede motor yanıt olarak peroneal ve tibial sinir incelendi. Her hastanın bir alt ekstremitesindeki tibial F yanıtı incelendi. Bütün hastalara sinir ileti çalışması sonrası Elektromiyografi ile istirahatteki denervasyon, fibrilasyon ve pozitif keskin dalgaları kayıt edildi. Hastaların yarım kas gücündeki katılım paternleri ve MÜAP boyutları ölçüldü.

Nörojenik patern gösteren hastalar kayıt edildi. Hastalar EMG bulguları göre gruplandırıldı.

Klinik nöroloji hekimleri tarafından hastaların lomber ponksiyon aracılığıyla BOS analizi yapıldı. Lomber ponksiyon ile elde edilen BOS bulgularından direkt bakı ile hücre olup olmadığı incelendi. Albuminositolojik disosiasyon gözlenmeyen ve hücresi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Her hastanın BOS basıncı, glukoz, protein düzeyi ölçüldü. Eş zamanlı kan şekeri not edildi. Her hastadan BOS kültürü alındı. BOS kültür sonucunda üremesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların GBS tanısı konulduktan sonra hangi tedavi yöntemi ile tedavi edildiği belgelendi. Tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar belirlendi. Hastaların taburculuk esnasındaki motor güçlerinin derecelendirilmesi için Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) kas gücü ölçeği ve Hughes motor skorları belirlendi. Hastaların motor ve duyusal defisitleri not edildi. Klinik bulguları içerisinde bulber bulgular, ataksi ve derin tendon refleksleri incelendi. Hastaların GBS geçirmeden önceki prodromal dönemde herhangi bir enfeksiyon yaşayıp yaşamadığı sorgulandı. Hastalığın ortaya çıktığı mevsimsel özellikleri dikkate alındı. Hastanede yatış sırasında mekanik ventilatör ihtiyacı olup olmadığı incelendi. Hastaların solunum durumu, ERASMUS GBS Solunum yetmezliği puanı (EGRIS) ile takip edildi. Hastaların özürlülük ölçeği ERASMUS GBS Outcome score (EGOS) ile takip edildi. Hastaların rutin alınan serum örneklerindeki LDL, HDL, Trigliserit, CRP, sedimantasyon, hemoglobin, platelet, nötrofil/lenfosit ve d-Dimer değerleri kayıt edildi. Hastaların kliniğe şikayetlerinin başladıktan kaç gün sonra başvurduğu incelendi. MFS kliniği ile başvuran bir hastadan IG g Anti GQ-1b antikoru düzeyi görüldü. Hastalara yatışı boyunca herhangi bir nedenle yapılan nörogörüntülemeleri incelendi.

Kontrol Grubunun yaş, cinsiyet ve özgeçmiş özellikleri incelendi. Daha önceden istatistiksel olarak hesaplanmış olan hasta sayısına ulaşıldığında kontrol grubu ile serum Gasdermin D düzeyi karşılaştırıldı.

3.2 Gasdermin Düzeyi Ölçümü

Yöntem: Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği laboratuvarında Triturus ELISA cihazında Human Gasdermin D (GSDMD) ELİSA Kiti ile Nöroloji kliniğinde GBS tanısı konulan hastaların serum örnekleri ve sağlıklı kontrol grubunun serum örnekleri çalışıldı. Human Gasdermin D ELİSA kiti; Gasdermin D düzeyini ölçmek için çift antikor sandviç tekniği ilkesine göre çalışmaktadır.

3.2.1 Testin Çalışma Prensibi

Kit, örneklerdeki İnsan Gasdermin D seviyesini belirlemek için çift antikorlu sandviç enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELİSA) kullanır.

İnsan Gasdermin D monoklonal antikoru ile önceden kaplanmış olan monoklonal antikor enzim kuyusuna Gasdermin D ekleyin, ardından Gasdermin D antikorları eklendi; biyotin ile etiketlendi ve bağışıklık kompleksi oluşturmak için Streptavidin-HRP ile birleştirildi; ardından birleşmemiş enzimi çıkarmak için tekrar inkübasyon ve yıkama yapıldı. Sonra Kromojen Çözeltisi A, B eklendi, sıvının rengi maviye dönmesi ve asidin etkisiyle renk sonunda sarı olması beklendi. Rengin kroması ve numunenin İnsan Maddesi Gasdermin D konsantrasyonu pozitif olarak korelasyon gösterdi.

Test için Gerekli olanlar

1. 37 derece kuluçka makinesi
2. Standart enzim okuyucu
3. Hassas pipetler ve tek kullanımlık pipet uçları
4. Distile su
5. Numune seyreltmesi için tek kullanımlık tüpler
6. Emici kağıt

Önemli Notlar

1- 2-8 °C ortamından çıkarıldıktan sonra, kit ortam sıcaklığında 30 dakika dengelenmeli ve ardından kullanılmalıdır. Enzimin Kaplanmış plakaları

açıldıktan sonra kullanılmamışsa, kalan plakalar Kapalı torbada saklanmalıdır.

2- Her adım için, gereksiz deneysel toleranstan kaçınmak için sık sık kalibre edilmesi gereken örnek enjektörü ile örnek eklenmelidir.
3- İşlem talimatlara uygun olarak kesinlikle yapılmalıdır. Ve test sonuçları Enzim okuyucusunun okumalarına dayanmalıdır.
4- Çapraz bulaşmayı önlemek amacıyla, emiş başlığı ve conta plakası membranını ellerinizde tekrar kullanmanız yasaktır.
5- Tüm numuneler, yıkama tamponu ve her türlü reddedilen madde, enfeksiyöz madde işlemine göre olmalıdır.
6- Boşta kalan maddeler koyulmalı veya örtülmelidir. Reaktifleri farklı partilerle kullanılmamalıdır. Ve son kullanma tarihinden önce kullanılmalıdır.
7- B substratı ışığa duyarlıdır. Uzun süre ışığa maruz bırakılması yasaktır.

Yıkama Yöntemi

Manuel Yıkama Yöntemi: Enzim plakalarında kalan sıvıyı çalkalayın; test yatağına birkaç emici kağıt koyun ve plakaları ters çevirerek kuvvetlice çırpılmalıdır. Kuyuya en az 0,35 ml seyreltme sonrası yıkama solüsyonu enjekte edilmelidir ve 1-2 dakika marine edilmelidir. Bu işlem ihtiyaca göre tekrarlanabilir.

Otomatik Yıkama Yöntemi: Otomatik yıkama makinesi varsa, işlevi ve performansına yeterince aşina olduğunuzda testte kullanılmalıdır.

Numune Gereksinimleri

1- NaN3 içeren numune tespit edilemiyor çünkü NaN3 HRP aktifini engellemektedir.
2- Numune toplandıktan sonra mümkün olan en kısa sürede ekstrakte edin ve ilgili literatüre göre, ekstraksiyondan sonra mümkün olan en kısa sürede deney yapılmalıdır. Eğer mümkün değilse, numuneyi korumak için -20 °C'de saklanabilir, Tekrarlanan dondurma-çözme döngülerinden.kaçınılmalıdır.

3- **Serum-koagülasyon** oda sıcaklığında 10-20 dakika, santrifüj 2000-3000 rpm hızında 20 dakika, üstteki sıvıyı alın, çökelti oluşursa, tekrar santrifüj edilmelidir.
4- **Plazma- Antikoagülan** olarak EDTA veya sitrat plazması kullanılır, 10-20 dakika karıştırılır, 2000-3000 rpm hızında 20 dakika santrifüj edilmelidir, üstteki sıvı alınır, çökelme oluşursa tekrar santrifüj edilmelidir.
5- Gasdermin D düzeyi idrar, hücre kültürü , salgı ve doku örneklerinde de düzeyi bakılabilir. Numunelerin toplanması için farklı yöntemler mevcuttur.

Deneme Prosedürü

1- Standart Dilüsyon (Tablo 5)

Bu test kiti bir adet orijinal Standart reaktif sağlayacaktır, lütfen talimatlara göre bunu kendiniz seyreltin.

8 ng/ml	Standart No.5	120 µl orijinal standart + 120 µl standart seyrelticiler
4 ng/ml	Standart No.4	120 µl standart No.5 + 120 µl standart seyrelticiler
2 ng/ml	Standart No.3	120 µl standart No.4+ 120 µl standart seyrelticiler
1 ng/ml	Standart No.2	120 µl standart No.3+ 120 µl standart seyrelticiler
0.5 ng/ml	Standart No.1	120 µl standart No.2+ 120 µl standart seyrelticiler

2- Plakaların miktarı test edilecek numunelerin ve standartların miktarına bağlıdır. Her bir standart ve blank kuyusunun çoğaltılması önerilir. Her numune, gerekli miktara göre yapılmalı ve mümkün olduğunca çoğaltılmış kuyunun kullanılmasına çalışılmalıdır.
3- Numuneleri enjekte etmek
   - Biyotin, Streptavidin-HRP ile işaretlenmiş numuneler ve (GSDM)-antikoru eklemeyin, yalnızca Kromojen solüsyonu A ve B ve durdurma solüsyonuna izin verilir; diğer işlemler aynıdır.
   - Standart 50 µl, Streptavidin-HRP 50 µl eklenmelidir. (standart zaten kombine biyotin antikoru içerdiğinden, antikoru eklemenize gerek yoktur).

- 40 µl numune ekleyin ve ardından hem (GSDMD) antikorunu 10 µl hem de Streptavidin-HRP'yi 50 µL eklenmelidir.. Ardından sızdırmazlık elemanını kapatın ve hafifçe çalkalanmalıdır, 37 °C'de 60 dakika inkübe edilmelidir.

4- Bekleme modunda 30x yıkama konsantresini damıtılmış suyla 30 kat seyreltilmedir.
5- Membran dikkatlice çıkarılmalıdır ve sıvı boşaltılmalıdır, kalan suyu sallamanız gerekmektedir.
6- Her kuyuya önce kromojen solüsyonu A 50 µl, sonra kromojen solüsyonu B 50 µl eklenmelidir. Yavaşça karıştırılmalı, ışıktan uzakta 37°C'de 10 dakika inkübe edilmelidir.
7- Reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 µl çözelti eklenmelidir (mavi renk hemen sarıya dönüşür).
8- Son ölçüm: Boş küpü sıfır olarak alın, durdurma çözeltisi eklendikten sonra 15 dakika içinde gerçekleştirilmesi gereken 450 nm dalga boyunun altındaki optik yoğunluğu (OD) ölçülmelidir.
9- Standart konsantrasyon ve karşılık gelen OD değerlerine göre, standart eğri doğrusal regresyon denklemini hesaplayın ve ardından numunenin OD değerlerini regresyon denklemine uygulayarak karşılık gelen numunenin konsantrasyonu hesaplanmalıdır. Hesaplamaları yapmak için çeşitli yazılımlar kullanmak kabul edilebilir.

Özet Prosedür:

Reaktifleri, numuneleri ve standartları hazırlama

↓

Hazırlanan numuneleri ve standartları, enzimle etiketlenen antikorları ekleyin, 60 dakika 37 °C'de reaksiyona sokun

↓

Plaka beş kez yıkandı, Kromojen solüsyonu A, B eklendi, 37 °C'de 10 dakika reaksiyona sokuldu

↓

Solüsyon eklemeyi durdurun

↓

Optik Yoğunluk değerini 10 dakika içinde ölçün.

↓

Hesaplama

Hesaplama:

Standart yoğunluğu yatay, OD değerini dikey olarak alın, standart eğriyi grafik kağıdına çizilmelidir. Örnek eğrisi ile örnek OD değerine göre karşılık gelen yoğunluğu bulunmalıdır (sonuç örnek yoğunluğudur) veya standart eğrinin standart yoğunluk ve OD değeri ile doğru çizgi regresyon denklemi hesaplanmalıdır. Denklemde örnek OD değeri ile örnek yoğunluğu hesaplanır.

3.3 İstatistiksel Metod

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerde ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek, parametrik dağılım gösteren değişkenler için bağımsız grup t testi, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için de Mann Whitney U testi kullanıldı.

Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman'nın korelasyon katsayısı ile belirlendi. Korelasyon katsayısı değerlendirmesi r ³ 0.91 ise değişkenler arasında yüksek korelasyon var; 0.90 £ r ³0.71 ise değişkenler arasındaki korelasyon iyi; 0.70 £ r ³ 0.51 ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde; k 0.50 £ r ³ 0.31 ise değişkenler arasındaki korelasyon düşük; r £ 0.3 ise değişkenler arasındaki korelasyon yok olarak yorumlanmaktadır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4- BULGULAR

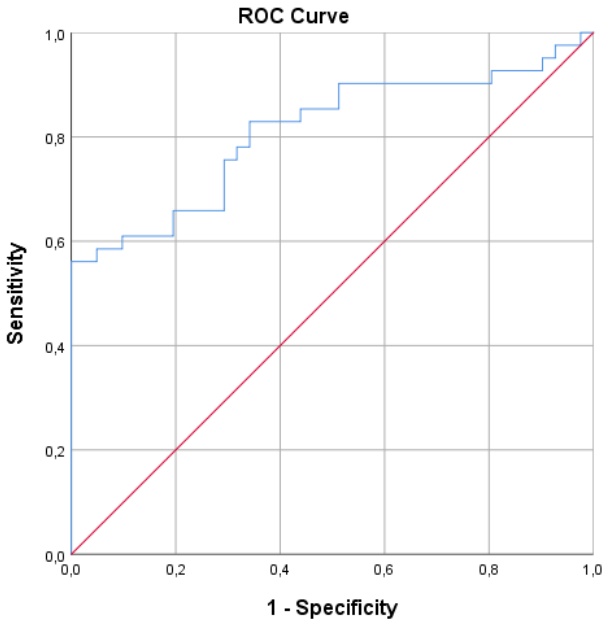
GBS tanısı konulmuş 41 hasta ve 41 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hasta grubunun 20 tanesi erkek cinsiyet, 21 tanesi kadın cinsiyettir. Kontrol grubunun da 20 tanesi erkek, 21 tanesi de kadın cinsiyete mensuptur. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından istatistik olarak benzer olduğu saptanmıştır. Hastaların ortalama yaşı 57.9±15.9 olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan hasta grubunun 34 tanesinde özgeçmişinde kronik bir hastalığı mevcuttur. Kontrol grubunda ise 22 sağlıklı gönüllünün kronik bir hastalığı vardır. Hasta grubunun komorbite hastalık oranının % 82.9, kontrol grubunun ise %82.9 olduğu saptanmıştır. Bu fark istatistik olarak da anlamlı bulunmuştur.

Hasta grubunun ortalama Gasdermin D düzeyinin kontrol grubuna göre istatistik anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 6. Gruplara Göre Demografik Dağılım

	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		
	Mean±SD	Med(Min-Max)	Mean±SD	Med(Min-Max)	p
Yaş	57.9±15.9	60(22-85)	57.7±15.3	60(22-85)	1.000
GasD Düzeyi	8.61±4.9	10.5(0.44-14.8)	3.13±2.1	2.64(0.2-7.32)	**0.0001**
	N	%	N	%	
Cinsiyet					
E	20	48.8	20	48.8	1.000
K	21	51.2	21	51.2	
Özgeçmiş					
Yok	7	17.1	19	46.3	**0.008**
Var	34	82.9	22	53.7	

Çalışmaya alınan hastaların, kontrol grubuna göre Gasdermin düzeyi için ROC analizi ile kesim değeri (cut off value) belirlendi. Kişinin Gasdermin düzeyi > 4.07 ng/ml ise % 75.6 sensitive, % 70.7 spesifite ve % 81 (% 95 GA 0.71-0.91) olasılıkla hasta grubundadır.



Şekil 4. Roc Eğrisi

Tablo 7. Hasta grubunun Özelliklerinin Dağılımı

	n	%
Emg		
Normal	5	12.2
Demiyelizan nöropati	10	24.4
Akut motor aksonal polinöropati	10	24.4
Akut motor-duyusal aksonal nöropati	2	4.9
Denervasyon içeren sensorimotor periferik nöropati	7	17.1

Sensorimotor periferik nöropati	6	14.6
Tedavi		
Iv-Ig	33	80.5
Iv-Ig + Plazmaferez	3	7.3
Plazmaferez	5	12.2
Tedavi Komplikasyon		
Anemi	1	2.4
Dic	1	2.4
Diplopi, Baş Ağrısı(LP'ye Sek)	1	2.4
İşitme Kaybı	1	2.4
Karın Ağrısı?	1	2.4
Kızarıklık-Kaşıntı	1	2.4
Uygunsuz ADH Send.	1	2.4
Yok	34	82.9
Bulber Tut.		
Var	19	46.3
Yok	22	53.7
Ataksi		
Değerlendirilemedi	7	17.1
Var	8	19.5
Yok	26	63.4
Mekanik Ventilatör Gereksinim		
Var	12	29.3
Yok	29	70.7
Mevsim		
İlkbahar	20	48.8
Kış	10	24.4
Sonbahar	4	9.8

Yaz	7	17.1
Survey		
Exitus	8	19.5
Taburcu	33	80.5

GBS alt klinik tipini belirlemek için 40 hastaya elektrofizyolojik inceleme yapıldı. Bir hastaya klinik bulgularının ağır seyretmesi ve bulber tutulumu olması nedeniyle yakın yoğun bakım takibi gerekmiş ve elektrofizyolojik inceleme yapılamamıştır. Hastalara yapılan EMG bulgularına göre sınıflandırıldığında; 5 hastanın (%12.2) normal, 10 hasta (%24.4) AIDP, 10 hasta (%24.4) AMAN, 2 hasta (%4.9) (AMSAN), 7 hasta (%17.1) akut denervasyon bulguları içeren sensorimotor periferik aksonal polinöropati, 6 hasta (%14.6) akut denervasyonunu izlenmediği sensorimotor periferik nöropati ile uyumlu izlendi.

Hastaların tamamı akut dönemde tanı konulduktan sonra tedaviye başlandı. 33 hasta (%80.5) IVIg, 5 hasta (%12.2) plazma değişimi, 3 hasta (%7.3) ise hem IVIg hem de plazma değişimi tedavisi aldı.

34 hastada (%82.9) tedaviye bağlı herhangi bir komplikasyon izlenmedi. 7 hasta (%16.1) grubunda ise tedaviye bağlı tabloda belirtilen yan etkiler izlendi.

19 hastada (%46.3) klinik durumunun kötüleşmesine neden olan bulber tutulum saptandı.

8 hastada (%19.59) klinik bulgular içinde ataksi izlendi. 7 hastanın (%17.1) klinik durumu nedeniyle ataksisi değerlendirilemedi. 26 hastada (%63.4) oturma-gövde ve yürüyüş ataksisi izlenmedi.

12 hastanın (%29.3) klinik takipleri sırasında solunumsal semptomları nedeniyle mekanik ventilatör ihtiyacı izlendi.

Hastaların GBS tanısını koyulma mevsimlerine bakıldığında, 20 hasta (%48.8) ilkbahar, 10 hasta kış (%24.4), 4 hasta (%9.8) sonbahar, 7 hasta (%17.1) yaz ayında hastalık tanısı aldı.

GBS tanısı konulan 33 hasta (%80.5) şifa ile taburcu edilirken 8 hasta (%19.5) hastalığa bağlı çeşitli etkilenimler nedeniyle exitus olmuştur.

Tablo 8. Hasta Grubu Özellikleri Ortalama Değerler

	Mean	Median	Min-Max
Bos Protein	98.3±61.9	77.1	18.7-276
Hughes Motor Skor	2.46±2.2	2	0-6
MRCS	45.3±14.3	48	10-60
m EGOS	4.7±3.8	4	0-12
EGRIS	3.1±1.8	3	0-7
LDL	107.9±39.6	106	41-220
HDL	42.6±13.4	42	14-75
Trigliserit	141.2±59.6	125.5	53-317
CRP	21.4±33.0	12	0.2-156
Sedimentasyon	22.0±20.7	15.5	2-76
Hemoglobin	13.0±2.1	12.7	7.9-17.5
Platelet	276487.8±113603.5	278000	71000-716000
Nöt/Lenf	6.24±9.0	3.17	1.06-55.9
D-Dimer	2883.7±6842.1	370	55-34390
Yatış Günü	5.2±6.8	3	1-40

Hastaların cinsiyet ile Gasdermin D düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır.

Tablo 9. Gasdermin Düzeyi Cinseyet Dağılımı İlişkisi

	Erkek		Kadın		
	Mean±SD	Med(Min-Max)	Mean±SD	Med(Min-Max)	p
GasD	8.9±4.6	10,8(0.6-14.8)	8.3±5.3	7.7(0.4-14.8)	0.664

Tablo 10. Gasdermin D Düzeyinin EMG sonucuna göre dağılımı

EMG	N	Mean	Median	Minimum	Maximum
Normal	5	11.45	12.8	7.14	14.80
Demiyelizan nöropati	10	9.42	12,0	1.67	14,80
Akut motor aksonal polinöropati	10	7.10	6.7	0.44	14.80
Akut motor-duyusal aksonal nöropati	2	14.80	14.8	14.80	14.80
Denervasyon içeren sensorimotor periferik nöropati	7	7.51	6.6	3.01	12.00
Sensorimotor periferik nöropati	6	7.31	7.9	0.64	12.30

(burada p değeri verilmez gruplardaki hasta sayılarının dağılımından dolayı)

Gasdermin D ile diğer Değişkenler arasındaki korelasyonlar

Hastaların klinik ağırlık derecesini belirleyen skorlar ile Gasdermin D düzeyi arasında ilişki olup olamadığına bakılmıştır. Hughes Motor Skor, m EGOS ve EGRIS değerleri arasında istatistik olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Gasdermin D değeri ile MRCS arasında istatistik olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Diğer değişkenler ile Gasdermin D arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak hastalık nedeniyle ölen ve taburcu olan hastaların serum Gasdermin D düzeyi karşılaştırıldığında taburcu olan hastaların serum Gasdermin D düzeyi daha yüksek olarak saptanmıştır.

Tablo 11. GasD ile diğer Değişkenler arasındaki korelasyonlar

		GasD Düzeyi
Yaş	R	-0.05
	P	0.731
Bos Prot.	R	-0.02
	P	0.921
Hughes Motor Skor	R	**-0.41**
	P	**0.007**
MRCS	R	**0.32**
	P	**0.039**
m EGOS	R	**-0.32**
	P	**0.043**
EGRIS	R	**-0.42**
	P	**0.007**
LDL	R	-0.01
	P	0.98
HDL	R	-0,11
	P	0.508
TRİGLİSERİT	R	0.17
	P	0.285

CRP	R	-0.20
	P	0.206
Sedimentasyon	R	-0.03
	P	0.842
Hemoglobin	R	-0.05
	P	0.754
Platelet	R	0.26
	P	0.106
Nöt/Lenf	R	-0.16
	P	0.308
D-Dimer	R	-0.28
	P	0.097
Yatış Günü	R	0.27
	P	0.084

r=Correlation Coefficient

5-TARTIŞMA

GBS klinik seyri hastadan hastaya çok fazla değişiklik göstermektedir. Bu değişken seyir hastaların morbidite ve mortalitesini etkilemektedir. Hastalığın progresyon süresini ve şiddetini belirleyen prognostik bir biyobelirteç yoktur. Hastalık için tanımlanacak bir biyobelirteç hızlı tanı koymamızı, erken tedavi başlamamızı ve morbidite ve mortaliteyi azaltmamızı sağlayabilir. Tanımlanan biyobelirteç farklı tedavi stratejileri ile takip edilen hastalarda kıyaslanabilir ve tedavi seçiminde bize yol gösterici olabilir (10). Biz çalışmamızda yaş ve cinsiyet uyumlu GBS hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun Gasdernin D düzeyini kıyasladık. Çalışmamızda GBS hastalarında Gasdermin D düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Hasta sayımızın az olması çalışmamızın sınırlayıcı faktörü olmasına rağmen biz Gasdermin D düzeyini GBS hastalığı için bir biyobelirteç olarak saptadık. Testin basit bir şekilde serum örneğinden çalışılması da kolaylaştırıcı bir faktördür.-Serum Gasdermin D düzeyinin >4.07 ng/ml görece olarak düşük sensitivite ve spesifiteye ve olasılığa(% 75.6 sensitive, % 70.7 spesifite ve % 81 olasılıkla) sahiptir. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar spesifite ve sensiviteyi daha belirleyici olacaktır. Molekülün insan çalışmalarının yeni olması, çalışma yönteminin daha hassaslaşması zaman içinde daha yol gösterici olacaktır. Güncel literatürler incelendiğinde bilindiği kadarıyla GBS Gasdermin D molekülü ilişkisi araştırılmamıştır. Bu araştırma GBS ve Gasdermin D ilişkisini araştıran ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir.

Hastalık doğası gereği ağır klinik sonuçlardan ölüme kadar gidebilecek kadar mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Bu yüzden erken tanı ve tedavi iyi prognoz ile ilişkilidir.─(80). Hastalara her ne kadar erken evre de tanı koyup IVIg tedavisi başlansa da hastaların %30 gibi yüksek bir oranda tedaviye cevap vermezler ve %10'u tedaviden sonra daha da kötüleşmeye devam eder. Yapılan çalışmalar hastaların %16'sının hastalıktan 1 yıl sonra geçse dahi yardımsız bir şekilde yürüme fonksiyonunun kazanılmadığını göstermiştir. Hastalığın prognozu; elektrofizyolojik çalışmalardan elde edilen bulgulara ve klinik faktörlere göre değişmektedir. En çok prognozu ön gören hastaların klinik bulgularıdır. Erasmus GBS Solunum Yetmezliği

Skoru (EGRIS) ve modifiye EGOS (Erasmus GBS Sonuç Skoru) hastalıkların solunum ve yürüme prognozunu görmek için önemli klinik belirteç skorlarıdır(81).

Biz de çalışmamızda bu klinik skorları prognostik klinik anlam taşıması nedeniyle kullandık. Yaptığımız çalışmada Gasdermin D düzeyi yüksek hastalarda Hughes Motor Skor, m EGOS ve EGRIS değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Bu skorların düşmesi klinik olarak iyi prognoz göstergesi kabul edilmektedir. Ayrıca ölen ve taburcu olan hastaların serum Gasdermin D düzeyi her ne kadar istatiksel olarak hesaplanamasa da taburcu olanların Gasdermin D düzeyinin yüksek olduğu dikkat çekmiştir. Biz hastalara erken dönemde tedavi başlamıştık. Tedaviye iyi yanıtı gösteren klinik skorların takipte yüksek olması bize Gasdermin D'nin aslında tedaviye daha iyi yanıt verecek hastaları önceden belirlemekte de yol gösterici olabileceğini düşündürmüştür. Bizim GBS tedavisinde kullandığımız IVIg ve plazmaferez belki de porlarda sitokin ve interlökin salınımını azaltarak etkili oluyor olabilir. Bu da steril, non-steril inflamasyon, piropitoz ve apopitozla giden hastalıklar için yeni tedavi seçeneklerinin araştırılmasında mutlaka göz önünde bulundurulması gereken önemli bir noktadır. Exitus olan hastalarda yüzde olarak Gasdermin D düzeyi düşük bulunmuştur ve bu hastaların maalesef tedavi yanıtı da kötü olmuştur. GBS'de Gasdermin D yüksekliği tedavi yanıtının iyi olacağını ve prognozun iyi seyredeceğini gösteren bir biyobelirteç olarak saptanmıştır.

Hastalarımızdan bir tanesi GBS'nin MFS alt tipi kliniği ile başvurmuş olup Anti-GQ1b antikor testi pozitif izlenmiştir. Hastanın Gasdermin D düzeyi >14,8 ile yüksek düzeyle izlenmiştir. Hasta grubunda sadece bir tane Miller Fisher varyantına sahip hastamız olduğu için karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak bu durum Gasdermin D düzeyinin titrede bulunmuş ama tek bir hasta olması nedeni ile yorum yapılması için daha çok sayıda hasta ile çalışılması daha gerçekçi verilere ulaşmamızı sağlayacaktır.

CIDP İlişkili bazı biyobelirteçler tanımlanmıştır. Bunların arasında paraproteinemi, HbA1c düzeyinde yükselme, kanda pozitif vaskülit antikorları sayılabilir. Bu anormallikler CIDP dışında başka nöropati hastalıklarında da izlenebilir(82). GBS içinde biyobelirteç araştırması yapılan bir İspanyol çalışmasında serum nörofilament hafif zincir düzeyinin normal sağlıklı popülasyona göre 5 kat fazla bulunduğu bildirilmiştir. Nörofilament hafif zincir düzeyinin yüksekliği AMAN alt tipiyle ve

daha ağır engellilik ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir. Nörofilament hafif zincir düzeyi ile CIDP'ye dönüşüm riskinin de yüksek olduğu araştırmada bildirilmiştir. BOS'da incelenen nörofilament hafif zincir düzeyinin sinir-kök etkilenim derecesini ortaya koyabileceği fikri öne atılmıştır(83).

Yine GBS ilişkili sitokinlerin araştırıldığı bir uzak doğu çalışmasında tanı konulmuş hastalarda IL-1α, IL-9 ve CD23 sitokinleri tespit edilmiş, bunlara yönelik tedavi ajanların planlanabileceği öne sürülmüştür. Diğer birçok inflamasyonla alakalı hastalıkta olduğu gibi IFN-γ, TNF-α ve interlökin (IL)-6, -17, -22 ve -23'ün inflamasyonun başlangıç aşamasında arttığı ve inflamasyonu başlattığı, IL-4, -6 ve TGF-β'nın inflamasyonu karşıtı olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle IFN-γ'nın hastalığı erken evrelerinde yükseldiği, iyileşme evrelerinde de düzeyinin gösterildiği gösterilmiştir. BOS'da düzeyi incelenen IL-8 düzeyinin ise hastalığın AIDP düzeyi ile ilişkili olduğu ve kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati ile ayrımında öneme sahip olduğu öne sürülmüştür. Yine göreceli yeni ortaya konulan; IL-1α, SDF-1b, B7-1, CD40, CTLA4, IL-9, MIP-1α ve CD40L'nin, diğer proteinlerle etkileşimi düzenleyerek GBS'nin patolojik sürecine aracılık eden merkezi proteinler olabileceğini göstermiştir(84). Gasdermin D yüksekliği tüm interlökin tipleri ve sitokinlerin aktığı hücre duvarı porlarına neden olmaktadır. Biz maliyet nedeni ile biz çalışmamızda sadece Gasdermin D düzeyini araştırabildik. Ancak daha önce yapılan çalışmalarda Gasdermin D ile interlökin ve sitokinlerin artışı ispatlanmıştır.

Covid-19 enfeksiyonlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada da piroptozis mekanizmasının bir sitokin fırtınası başlattığını ortaya koymuştur. Gasdermin D molekülü piroptozis mekanizmasını başlatan molekül olduğu bilinmektedir(85). Bizde çalışmamızda GBS tanılı hastaların rutin laboratuvar ve BOS protein değerleriyle Gasdermin D düzeyini arasında korelasyon olup olmadığı inceledik. Ancak incelenen lipit profili (LDL, HDL, Trigliserit), akut faz reaktanları (CRP, Sedimentasyon), hemogram paternleri (Hemoglobin, Platelet, Nötrofil/Lenfosit) ve D-dimer düzeyinin Gasdermin D düzeyi ile korelasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak bu hastalığın doğası gereği akut, hızlı seyri ve kan örneklerinin hastalığın erken döneminde alınması ile ilişkili olabilir.Bu GBS hastalarında Gasdermin D'nin hastalığın erken döneminde BOS proteinine benzer şekilde erken biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür.

Nörolojik hastalıklar içerisinde de merkezi sinir sistemin otoimmün inflamasyonuyla giden Multipl Skleroz hastalığı için yapılan hayvan deneylerinde mikroglia ve oligodentrositlerin inflamatuar uyaranlara maruz kaldıktan sonra piroptozis yoluyla nöron hasarına yol açtığı VX-765 isimli bir deneysel ilacın piroptozisi ve Gasdermin D molekülünü inhibe ederek akson hasarının önlendiği ortaya konulmuştur (86). Migrenli hastaların akut ağrı atağı döneminde ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada her ne kadar kontrol grubu ve migrenliler arasında Gasdermin D düzeyi anlamlı fark göstermese de migrenliler arasında bulantı-kusması olanlarda ve baş ağrısının şiddeti fazla olanlarda düzeyi yüksek bulunmuştur(87).

Literatüre bakıldığında Gasdermin D düzeyi çeşitli hastalıklarda araştırma merak konusu olmuştur. Yoğun bakım ünitesinde sepsisli ve sepsisi olmayan hastaların serum Gasdermin D düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada sepsisli hastalarda anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır (88). Biz çalışmamıza enfeksiyonu olan hastaları çalışmaya almadık.

Gasdermin D bazı steril ve non-steril inflamatuvar nörolojik ve özellikle gastroenterolojik araştırmalarda çalışılmıştır ve inflamasyon için biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Nörolojik hastalıklarda ise hayvan deneyleri vardır. Ancak klinik çalışma çok azdır. Demiyelinizan hastalıklarda ise Multipl Sklerozda çalışılmış ancak nöropatide çalışılmamıştır (77,78).

6- ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışma tek merkezli ve bütçesi sınırlı bir çalışma olduğu için görece olarak hasta sayısı azdı. Hastaların EMG bulgularına göre GBS alt tiplerine göre ayrım yapıldığında hastaların sayısı eşit olmadığı için Gasdermin D düzeyine göre istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı. Daha geniş örneklemli EMG bulgularına göre alt tiplerin belirlendiği hasta gruplarında Gasdermin D düzeyi farklılık gösterebilir. Kontrol grubuna göre Gasdermin D düzeyi yüksek ölçülen hastalarda tedaviden sonra herhangi bir dönemde tekrar kontrol ölçüm yapılamadı.

7- SONUÇLAR

Gasdermin ailesinin üyeleri son yıllarda çeşitli hastalıklarda incelenen ve merak konusu olan bir protein olmuştur. Çalışmamızda GBS tanısı konulan hastalardaki düzeyi normal sağlıklı popülasyona göre düzeyi yüksek bulunmuştur. Gasdermin D düzeyi diğer laboratuvar parametreleri, beyin omurilik sıvısı protein düzeyi, mekanik ventilatör ihtiyacı, demografik özellikler, elektrofizyolojik inceleme bulguları ve klinik prognozu öngören skorlamalar ile kıyaslanmıştır.

Gasdermin D düzeyi artıkça hastaların Hughes Motor Skor, m EGOS ve EGRIS değerleri arasında istatistik olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Gasdermin D yüksek olan hastalar tedaviye daha iyi yanıt vereceğini desteklemektedir. Diğer incelenen bulgularda istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir.

Bu bulgulara dayanarak; GBS için Gasdermin D yüksekliği hastalığa işaret eden bir biyobelirteç olarak saptanmıştır. Ayrıca Gasdermin D yüksek hastaların prognozunun daha iyi seyretmesi, tedaviye daha iyi yanıt verecek hastaları belirlemek içinde bir biyobelirteç olarak saptanmıştır. GBS yönelik yeni geliştirilebilecek tedavilerde Gasdermin ailesinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKÇA

1. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. The Lancet [Internet]. 2021 Mar;397(10280):1214–28. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621005171

2. Tang L, Lu C, Zheng G, Burgering BM. Emerging insights on the role of gasdermins in infection and inflammatory diseases. Clin Transl Immunology [Internet]. 2020 Jan 4;9(10). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cti2.1186

3. Ketelut-Carneiro N, Fitzgerald KA. Apoptosis, Pyroptosis, and Necroptosis—Oh My! The Many Ways a Cell Can Die. J Mol Biol [Internet]. 2022 Feb;434(4):167378. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002228362100615X

4. Wu D, Chen Y, Sun Y, Gao Q, Yu B, Jiang X, et al. Gasdermin family: a promising therapeutic target for cancers and inflammation-driven diseases. J Cell Commun Signal [Internet]. 2020 Sep 31;14(3):293–301. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s12079-020-00564-5

5. Ma X, Chen C, Lu Y, Fang L, Cao B, Hu X, et al. Association of serum Gasdermin D with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. J Neurochem [Internet]. 2021 Dec;159(5):923–30. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.15497

6. Yuki N, Hartung HP. Guillain–Barré Syndrome. New England Journal of Medicine [Internet]. 2012 Jun 14;366(24):2294–304. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1114525

7. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol [Internet]. 1990;27(S1):S21–4. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.410270707

8. Meythaler JM. Rehabilitation of Guillain-Barré syndrome. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 1997 Aug;78(8):872–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999397902033

9. Inokuchi H, Yasunaga H, Nakahara Y, Horiguchi H, Ogata N, Fujitani J, et al. Effect of rehabilitation on mortality of patients with Guillain-Barre Syndrome: a propensity-matched analysis using nationwide database. Eur J Phys Rehabil Med [Internet]. 2014 Aug;50(4):439–46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24651152

10. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol [Internet]. 2014 Aug 15;10(8):469–82. Available from: https://www.nature.com/articles/nrneurol.2014.121

11. Alter M. The epidemiology of Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol [Internet]. 1990;27(S1):S7–12. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.410270704

12. Hughes RAC, Rees JH. Clinical and Epidemiologic Features of Guillain-Barré Syndrome. J Infect Dis [Internet]. 1997 Dec;176(s2):S92–8. Available from: https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/513793

13. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. The Lancet [Internet]. 2005 Nov;366(9497):1653–66. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605676659

14. Van Koningsveld R, Van Doorn PA, Schmitz PIM, Ang CW, Van der Meché FGA. Mild forms of Guillain-Barré syndrome in an epidemiologic survey in the Netherlands. Neurology [Internet]. 2000 Feb 8;54(3):620–620. Available from: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.54.3.620

15. Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome. Curr Opin Neurol [Internet]. 2001 Oct;14(5):605–13. Available from: http://journals.lww.com/00019052-200110000-00009

16. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. Lancet Neurol [Internet]. 2008 Oct;7(10):939–50. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442208702151

17. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome Worldwide. Neuroepidemiology [Internet]. 2009;32(2):150–63. Available from: https://karger.com/NED/article/doi/10.1159/000184748

18. Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, Zielasek J, Hartung H -P., Toyka K V., et al. Electrophysiological classification of guillain-barré syndrome: Clinical associations and outcome. Ann Neurol [Internet]. 1998 Nov 8;44(5):780–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.410440512

19. Elendu C, Osamuyi EI, Afolayan IA, Opara NC, Chinedu-Anunaso NA, Okoro CB, et al. Clinical presentation and symptomatology of Guillain-Barré syndrome: A literature review. Medicine [Internet]. 2024 Jul 26;103(30):e38890. Available from: https://journals.lww.com/10.1097/MD.0000000000038890

20. Winer JB. Guillain–Barré syndrome: Clinical variants and their pathogenesis. J Neuroimmunol [Internet]. 2011 Feb;231(1–2):70–2. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165572810004364

21. Fisher M. An Unusual Variant of Acute Idiopathic Polyneuritis (Syndrome of Ophthalmoplegia, Ataxia and Areflexia). New England Journal of Medicine [Internet]. 1956 Jul 12;255(2):57–65. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM195607122550201

22. Guiloff RJ. Peripheral nerve conduction in Miller Fisher syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 1977 Aug 1;40(8):801–7. Available from: https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp.40.8.801

23. Koga M, Yuki N, Hirata K. Antecedent symptoms in Guillain-Barré syndrome: an important indicator for clinical and serological subgroups. Acta Neurol Scand [Internet]. 2001 May;103(5):278–87. Available from: http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0404.2001.103005278.x

24. Akıl E. Clinical and demographic characteristics of Guillain-Barre syndrome. Dicle Medical Journal [Internet]. 2014 Dec 1;41(4):707–11. Available from: http://dergipark.gov.tr/doi/10.5798/diclemedj.0921.2014.04.0504

25. Ansar V, Valadi N. Guillain-Barré Syndrome. Primary Care: Clinics in Office Practice [Internet]. 2015 Jun;42(2):189–93. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095454315000123

26. Malek E, Salameh J. Guillain–Barre Syndrome. Semin Neurol [Internet]. 2019 Oct 22;39(05):589–95. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1693005

27. van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, Jacobs BC. Mortality in Guillain-Barré syndrome. Neurology [Internet]. 2013 Apr 30;80(18):1650–4. Available from: https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0b013e3182904fcc

28. Janssen JBE, Leow TYS, Herbschleb KH, Gijtenbeek JMM, Boers-Sonderen MJ, Gerritsen WR, et al. Immune Checkpoint Inhibitor–related Guillain-Barré Syndrome: A Case Series and Review of the Literature. Journal of Immunotherapy [Internet]. 2021 Sep;44(7):276–82. Available from: https://journals.lww.com/10.1097/CJI.0000000000000364

29. Ding M, Deng C, Liu X, Jiang S, Gao Y, Fan D, et al. Case Report: ICIs-induced Guillain–Barré syndrome recovered from mycophenolate mofetil. Front Immunol [Internet]. 2023 May 8;14. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1132692/full

30. Rinaldi S. Update on Guillain-Barré syndrome. Journal of the Peripheral Nervous System [Internet]. 2013 Jun 19;18(2):99–112. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jns5.12020

31. Jasti AK, Selmi C, Sarmiento-Monroy JC, Vega DA, Anaya JM, Gershwin ME. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. Expert Rev Clin Immunol [Internet]. 2016 Nov 21;12(11):1175–89. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2016.1193006

32. Kuwabara S. Guillain-Barr?? Syndrome. Drugs [Internet]. 2004;64(6):597–610. Available from: http://link.springer.com/10.2165/00003495-200464060-00003

33. Kaida K. Guillain–Barré Syndrome. In 2019. p. 323–31. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-981-32-9636-7_20

34. Arcila-Londono X, Lewis R. Guillain-Barré Syndrome. Semin Neurol [Internet]. 2012 Nov 1;32(03):179–86. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0032-1329196

35. Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome: An update. Journal of Clinical Neuroscience [Internet]. 2009 Jun;16(6):733–41. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0967586808005274

36. Huynh R, Rocha Cabrero F. Electrodiagnostic Evaluation of Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy [Internet]. StatPearls. 2024. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29375121

37. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain–Barré and Miller Fisher syndromes—new diagnostic classification. Nat Rev Neurol [Internet]. 2014 Sep 29;10(9):537–44. Available from: https://www.nature.com/articles/nrneurol.2014.138

38. Berlit P, Rakicky J. The Miller Fisher syndrome. Review of the literature. J Clin Neuroophthalmol [Internet]. 1992 Mar;12(1):57–63. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1532603

39. Al Othman B, Raabe J, Kini A, Lee AG. Update. Curr Opin Ophthalmol [Internet]. 2019 Nov;30(6):462–6. Available from: https://journals.lww.com/10.1097/ICU.0000000000000611

40. Noioso CM, Bevilacqua L, Acerra GM, Della Valle P, Serio M, Vinciguerra C, et al. Miller Fisher syndrome: an updated narrative review. Front Neurol [Internet]. 2023 Aug 24;14. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2023.1250774/full

41. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2013 May 1;84(5):576–83. Available from: https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2012-302824

42. Wakerley BR, Yuki N. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barre syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2014 Mar 1;85(3):339–44. Available from: https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2013-305397

43. Wakerley BR, Yuki N. Polyneuritis cranialis: oculopharyngeal subtype of Guillain-Barré syndrome. J Neurol [Internet]. 2015 Sep 26;262(9):2001–12. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s00415-015-7678-7

44. Donofrio PD. Guillain-Barré Syndrome. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology [Internet]. 2017 Oct;23(5):1295–309. Available from: https://journals.lww.com/00132979-201710000-00010

45. Noioso CM, Bevilacqua L, Acerra GM, Della Valle P, Serio M, Vinciguerra C, et al. Miller Fisher syndrome: an updated narrative review. Front Neurol. 2023;14.

46. Busl KM, Fried H, Muehlschlegel S, Wartenberg KE, Rajajee V, Alexander SA, et al. Guidelines for Neuroprognostication in Adults with Guillain–Barré Syndrome. Neurocrit Care [Internet]. 2023 Jun 25;38(3):564–83. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s12028-023-01707-3

47. Malek E, Salameh J. Guillain–Barre Syndrome. Semin Neurol [Internet]. 2019 Oct 22;39(05):589–95. Available from: http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1693005

48. Doets AY, Walgaard C, Lingsma HF, Islam B, Papri N, Yamagishi Y, et al. International Validation of the Erasmus Guillain–Barré Syndrome Respiratory Insufficiency Score. Ann Neurol [Internet]. 2022 Apr 21;91(4):521–31. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26312

49. 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 [Internet]. 2014 Jan 1;137(1):33–43. Available from: https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awt285

50. Doets AY, Jacobs BC, van Doorn PA. Advances in management of Guillain–Barré syndrome. Curr Opin Neurol [Internet]. 2018 Oct;31(5):541–50. Available from: https://journals.lww.com/00019052-201810000-00006

51. Nguyen TP, Taylor RS. Guillain-Barre Syndrome [Internet]. StatPearls. 2024. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279434

52. Akan O. Guillain barre syndrome: a single center experience. SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital [Internet]. 2019; Available from: http://www.sislietfaltip.org/jvi.aspx?un=SETB-82598

53. van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain–Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol. 2014 Aug 15;10(8):469–82.

54. Alkan O, Yildirim T, Tokmak N, Tan M. Spinal MRI Findings of Guillain-Barré Syndrome. J Radiol Case Rep [Internet]. 2009 Mar 1;3(3). Available from: http://www.radiologycases.com/index.php/radiologycases/article/view/153

55. Illes Z, Blaabjerg M. Cerebrospinal fluid findings in Guillain–Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. In 2018. p. 125–38. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128042793000095

56. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. The Lancet [Internet]. 2016 Aug;388(10045):717–27. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616003391

57. Jasti AK, Selmi C, Sarmiento-Monroy JC, Vega DA, Anaya JM, Gershwin ME. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. Expert Rev Clin Immunol [Internet]. 2016;12(11):1175–89. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2016.1193006

58. Liu S, Dong C, Ubogu EE. Immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2018 Jun 28;1–12. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1493415

59. van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS). Presse Med [Internet]. 2013 Jun;42(6):e193–201. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498213005058

60. Liu S, Dong C, Ubogu EE. Immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2018 Jun 28;1–12. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1493415

61. Simatos Arsenault N, Vincent PO, Yu BHS, Bastien R, Sweeney A. Influence of Exercise on Patients with Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review. Physiotherapy Canada [Internet]. 2016 Nov;68(4):367–76. Available from: https://utpjournals.press/doi/10.3138/ptc.2015-58

62. Khan F. Rehabilitation in Guillian Barre syndrome. Aust Fam Physician [Internet]. 2004 Dec;33(12):1013–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15630924

63. Meythaler JM. Rehabilitation of Guillain-Barré syndrome. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 1997 Aug;78(8):872–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999397902033

64. Yuki N, Hartung HP. Guillain–Barré Syndrome. New England Journal of Medicine [Internet]. 2012 Jun 14;366(24):2294–304. Available from: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra1114525

65. Wijdicks EFM, Klein CJ. Guillain-Barré Syndrome. Mayo Clin Proc [Internet]. 2017 Mar;92(3):467–79. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619616308187

66. Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. Trends Biochem Sci [Internet]. 2017 Apr;42(4):245–54. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0968000416301827

67. Xu X, Lai Y, Hua ZC. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials. Biosci Rep [Internet]. 2019 Jan 31;39(1). Available from: https://portlandpress.com/bioscirep/article/39/1/BSR20180992/191/Apoptosis-and-apoptotic-body-disease-message-and

68. Apoptosis F, Panoptosis P, Zhu M, Liu D, Liu G, Zhang M, et al. Caspase-Linked Programmed Cell Death in Prostate Cancer : 2023;1–18.

69. Yan J, Wan P, Choksi S, Liu ZG. Necroptosis and tumor progression. Trends Cancer [Internet]. 2022 Jan;8(1):21–7. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S240580332100193X

70. Rao Z, Zhu Y, Yang P, Chen Z, Xia Y, Qiao C, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer. Theranostics [Internet]. 2022;12(9):4310–29. Available from: https://www.thno.org/v12p4310.htm

71. Yu P, Zhang X, Liu N, Tang L, Peng C, Chen X. Pyroptosis: mechanisms and diseases. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2021 Mar 29;6(1):128. Available from: https://www.nature.com/articles/s41392-021-00507-5

72. Zhu C, Xu S, Jiang R, Yu Y, Bian J, Zou Z. The gasdermin family: emerging therapeutic targets in diseases. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2024 Apr 8;9(1. Zhu C, Xu S, Jiang R, Yu Y, Bian J, Zou Z. The gasdermin family: emerging therapeutic targets in diseases. Signal Transduct Target Ther. 2024;9(1):87. doi:10.1038/s41392-024-01801–81):87. Available from: https://www.nature.com/articles/s41392-024-01801-8

73. Devant P, Kagan JC. Molecular mechanisms of gasdermin D pore-forming activity. Nat Immunol [Internet]. 2023 Jul 5;24(7):1064–75. Available from: https://www.nature.com/articles/s41590-023-01526-w

74. Liu X, Xia S, Zhang Z, Wu H, Lieberman J. Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2021 May 10;20(5):384–405. Available from: https://www.nature.com/articles/s41573-021-00154-z

75. Gomez-lopez N, Romero R, Tarca AL, Miller D, Schwenkel G, Gudicha DW, et al. HHS Public Access. 2021;82(6).

76. de Vasconcelos NM, Van Opdenbosch N, Van Gorp H, Martín-Pérez R, Zecchin A, Vandenabeele P, et al. An Apoptotic Caspase Network Safeguards Cell Death Induction in Pyroptotic Macrophages. Cell Rep [Internet]. 2020 Jul;32(4):107959. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211124720309402

77. Rodríguez-Antonio I, López-Sánchez GN, Uribe M, Chávez-Tapia NC, Nuño-Lámbarri N. Role of the inflammasome, gasdermin D, and pyroptosis in non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021 Oct 14;36(10):2720–7. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.15561

78. Brint A, Greene S, Fennig-Victor AR, Wang S. Multiple sclerosis: the NLRP3 inflammasome, gasdermin D, and therapeutics. Ann Transl Med [Internet]. 2024 Aug;12(4):62–62. Available from: https://atm.amegroups.com/article/view/125225/html

79. Kalam N, Balasubramaniam V. Targeting HMGB1 and Inflammasome Pathways: A Novel Approach to Mitigate Inflammation in Non-Polio Enterovirus Infections [Internet]. 2024. Available from: https://www.authorea.com/users/818499/articles/1218210-targeting-hmgb1-and-inflammasome-pathways-a-novel-approach-to-mitigate-inflammation-in-non-polio-enterovirus-infections?commit=f7bc9ee4d79183cbe063ef37e23bd5d0d0a1c23b

80. Bellanti R, Rinaldi S. <scp>Guillain-Barré</scp> syndrome: a comprehensive review. Eur J Neurol [Internet]. 2024 Aug 30;31(8). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.16365

81. Kaida K. Prognostic factors in Guillain-Barré syndrome. Rinsho Shinkeigaku [Internet]. 2013;53(11):1315–8. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/clinicalneurol/53/11/53_1315/_article/-char/ja/

82. Roggenbuck JJ, Boucraut J, Delmont E, Conrad K, Roggenbuck D. Diagnostic insights into chronic-inflammatory demyelinating polyneuropathies. Ann Transl Med [Internet]. 2018 Sep;6(17):337–337. Available from: http://atm.amegroups.com/article/view/20681/20746

83. Jacobs BC. Neurofilament light chain as biomarker for axonal damage in Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2021 Jan;92(1):4–4. Available from: https://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2020-324308

84. Li X, Yang L, Wang G, Yuan Y, Wei N, Yang W, et al. Extensive cytokine biomarker analysis in serum of Guillain-Barré syndrome patients. Sci Rep [Internet]. 2023 May 23;13(1):8354. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-023-35610-w

85. Zhang J, Wu H, Yao X, Zhang D, Zhou Y, Fu B, et al. Pyroptotic macrophages stimulate the SARS-CoV-2-associated cytokine storm. Cell Mol Immunol [Internet]. 2021 May 19;18(5):1305–7. Available from: https://www.nature.com/articles/s41423-021-00665-0

86. McKenzie BA, Mamik MK, Saito LB, Boghozian R, Monaco MC, Major EO, et al. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 2018 Jun 26;115(26). Available from: https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1722041115

87. Ocal R, Buldukoglu OC, Hasoglan MG, Korucuk M, Cekin Y, Ocal S. Migraine and gasdermin D: a new perspective on the inflammatory basis of migraine. Acta Neurol Belg [Internet]. 2024 Jun 25;124(3):981–6. Available from: https://link.springer.com/10.1007/s13760-024-02523-y

88. Homsy E, Das S, Consiglio P, Mcatee C, Zachman A, Nagaraja H, et al. Circulating Gasdermin-D in Critically Ill Patients. (3):1–5.