

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

**KRİTİK HASTALIK MİYOPATİSİ ELEKTROFİZYOLOJİK TANISINDA
STİMULUS - BİRLEŞİK KAS AKSİYON POTANSİYELİ GENLİK/ALAN/SÜRE
YANIT EĞRİSİ ÇALIŞMASI**

Dr. Özge Berna GÜLTEKİN ZAIM

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

**ANKARA
2023**

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

**KRİTİK HASTALIK MİYOPATİSİ ELEKTROFİZYOLOJİK TANISINDA
STİMULUS - BİRLEŞİK KAS AKSİYON POTANSİYELİ GENLİK/ALAN/SÜRE
YANIT EĞRİSİ ÇALIŞMASI**

Dr. Özge Berna GÜLTEKİN ZAİM

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Çağrı Mesut TEMUÇİN**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Bu tezin tasarlanmasında, planlanması ve tamamlanmasında; bilimsel yönlendirmeleri, düşünsel katkıları, deneyim paylaşımları, çözüm odaklı ve iyileştirici önerileri, anlayışı ve ilgisi ile her zaman güler yüzle bana destek olan, sabrını esirgemeyen, kapısı her daim açık olan, bunun yanı sıra elektrofizyolojinin hayran bırakan dünyasının kapılarını aralayan, bakış açımı ve vizyonumu genişleten tez danışmanım Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin'e,

Uzmanlık tezimin bütün aşamalarında hiçbir konuda benden desteğini esirgemeyen, bana rehberlik eden, akademik yaşantımda daima bilgi ve deneyimlerini paylaşan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Doç. Dr. Gökçem Yıldız Sarıkaya'ya,

Tezimin şekillenmesi, yürütülmesi ve geliştirilmesinde desteklerini esirgemeyen, hekimlik nosyonunu öğreten, bilimsel ve akademik konularda bize rehberlik eden, her zaman yanımızda ve bize destek olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu ve Prof. Dr. Ethem Murat Arsava'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince, engin mesleki bilgi ve deneyimlerinden üst düzeyde yararlandığım, bilimsel ve eğitsel destekleri ile bana hem tıbbi hem akademik hem de insani anlamda her zaman örnek olan, donanımlı ve iyi bir nörolog olabilmemiz için bize her şeyi öğreten, yol gösteren ve önümüzü açan Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Tezime verdikleri destek ve katkıları için Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG-TMS Ünitesi'nin teknisyenlerine ve tüm ekibine,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, birlikte çalışırken sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, hayatı paylaştığımız tüm uzman ve asistan arkadaşlarım ile birlikte çalıştığımız tüm hemşirelerimize, teknisyenlerimize, sekreterlerimize ve diğer yardımcı personelimize en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanması süresince, sevgi, sabır ve anlayışı ile her zaman bana destek olan değerli eşim Uzm. Dr. Onur Can Zaim'e; görüş ve deneyim paylaşımları ile bana yol gösteren, hayatım boyunca her konuda desteklerini ve koşulsuz sevgilerini her zaman hissettiğim sevgili annem Hülya Gültekin, babam Levent Gültekin ve biricik kardeşim Elif Damla Gültekin'e kalpten sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Gültekin Zaim, Ö.B., Kritik Hastalık Miyopatisi Elektrofizyolojik Tanısında Stimulus - Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli Genlik / Alan / Süre Yanıt Eğrisi Çalışması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2023. Yoğun bakım ünitesinde edinilmiş güçsüzlüğün en sık nedenleri olan kritik hastalık miyopatisi (KHM) ve kritik hastalık nöropatisi (KHN) sık görülen, uzamış mekanik ventilasyon ve hospitalizasyon süresi, artmış maliyet, morbidite ve mortalite ile ilişkili olan edinilmiş nöromusküler disfonksiyon tablolarıdır. Daha iyi prognozlu olması, rehabilitasyon ile tam düzelme mümkün olması nedeniyle bazı yoğun bakım popülasyonlarında %100'e varan oranda görülebilen KHM'nin erken dönemde saptanabilmesi önemlidir. Sinir iletim çalışmalarında hem KHM hem de KHN'de birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdünde ($BKAP_{Amp}$) düşüklük izlenirken, KHM'de BKAP negatif tepe süresinde ($BKAP_{Süre}$) hem distal hem de proksimal uyarımda senkron dispersiyon (uzama) gözlenmektedir. Bu çalışmada, KHM elektrofizyolojik tanısında, $BKAP_{Süre}$ uzamasının bazı hastalarda gözlenmemesi veya sınırda bulunması nedeniyle, submaksimal uyarım şiddetlerindeki $BKAP_{Süre}$ incelenerek KHM'nin gelişiminin daha erken dönemde tahmini ve daha özgül bir şekilde ortaya konması için yeni parametrelerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma, EMG sonrası KHM/KHNM tanısı alan 11 hasta ile 12 sağlıklı bireyde, ulnar sinir uyarımı ve ADM kasından kayıtlarla gerçekleştirilmiştir. İlk BKAP saptanan minimal (U_{Min}) ve maksimal BKAP uyarım şiddeti (U_{Max}), ardından ($U_{Max} - U_{Min}$) aralığı 4 eşit parçaya bölünerek 4 tane yüzdelik uyarım şiddeti ($U_{%20}$, $U_{%40}$, $U_{%60}$, $U_{%80}$) daha belirlenmiştir. Her 6 uyarım şiddetinde elde edilen $BKAP_{Amp}$, $BKAP_{Süre}$, her bir uyarım şiddetinde elde edilen $BKAP_{Süre}$ 'nin maksimum $BKAP_{Süre}$ 'ye oranı hesaplanmıştır ($MaxOran_Süre_U_{Min}$, $MaxOran_Süre_U_{%20}$, $MaxOran_Süre_U_{%40}$, $MaxOran_Süre_U_{%60}$, $MaxOran_Süre_U_{%80}$). $BKAP_{Süre}$ hasta grubunda tüm uyarım şiddetlerinde kontrol grubuna göre uzun iken en belirgin farklılık U_{Min} ve $U_{%20}$ şiddetindeydi. Daha önemli olarak, çalışmamızda 2 hastada supramaksimal uyarım şiddetlerinde $BKAP_{Süre}$ uzaması saptanmamasına karşın, bu uyarım şiddetlerinde bu hastalarda da uzama saptanmıştır. $BKAP_{Süre}$ hastalarda U_{Min} şiddetinde maksimum ve uyarım şiddeti arttıkça giderek kısalırken, kontrollerde U_{Min} şiddetinde minimum ve uyarım şiddeti arttıkça giderek uzuyordu. Bununla uyumlu olarak, hastalarda $MaxOran_Süre_U_{Min}$ ve $MaxOran_Süre_U_{%20}$ oranları kontrollere göre anlamlı derecede büyüktü. KHM için tanısal $BKAP_{Süre}$ uzaması, rutin incelemelerde kullanılan supramaksimal uyarım şiddetine göre, daha düşük uyarım şiddetlerinde (U_{Min} ve $U_{%20}$) belirgin ve yüksek bir duyarlılıkla saptanmıştır. Literatürde ve çalışmamızda $BKAP_{Süre}$ uzamasının bazı hastalarda supramaksimal uyarım şiddetinde saptanmaması göz önüne alındığında bu bulgumuz özellikle erken dönemde elektrofizyolojik duyarlılığı yükseltmekte olup ek bir teknik donanım ve zaman gerektirmemesi ile de oldukça kullanışlıdır. Bu bulgunun, KHM'de farklı uyarım şiddetlerinde uyarılan farklı kas liflerinin membran uyarılabilirliğinde azalmanın farklı düzeylerde gerçekleşmesinden ve bu liflere ait aksiyon potansiyellerinin neden olduğu elektriksel faz iptalinden kaynaklandığı düşünülmüştür. **Anahtar kelimeler:** sinir iletim çalışması, kritik hastalık miyopatisi, BKAP negatif tepe süresi, senkron dispersiyon

ABSTRACT

Gültekin Zaim, ÖB, Stimulus – Compound Muscle Action Potential Amplitude / Area / Duration Response Curve in the Electrophysiological Diagnosis of Critical Illness Myopathy, Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Neurology Thesis, Ankara 2023. Critical illness myopathy (CIM) and critical illness neuropathy (CIN), which are the most common causes of paresis acquired in the intensive care unit, are acquired neuromuscular dysfunction cases and associated with prolonged mechanical ventilation and hospitalization time, increasing costs, morbidity and mortality. Because of that CIM has a better prognosis, full recovery potential with rehabilitation and seen up to 100% in special intensive care unit populations, it's early diagnosis is important. In nerve conduction studies, both CIM and CIN has decreased compound muscle action potential (CMAP) amplitude ($CMAP_{Amp}$) and there is also synchronous dispersion (prolongation) is seen in CMAP negative peak duration ($CMAP_{Dur}$) both at proximal and distal stimulation sites in CIM. In this study, because of that $CMAP_{Dur}$ prolongation is not present or found to be at borderline level in some patients in electrophysiological diagnosis of CIM, we examined $CMAP_{Dur}$ at submaximal stimulation intensities and aimed to develop new parameters for earlier and more sensitive and specific diagnosis of CIM occurrence. The study is done by ulnar nerve stimulation and recording from ADM muscle in 11 patients who are diagnosed as CIM or CINM after electromyography and 12 healthy controls. The stimulation intensities which are first CMAP recorded (U_{Min}) and maximum CMAP recorded (U_{Max}) are determined then ($U_{Max} - U_{Min}$) is divided into 4 equal parts which constitute 4 stimulation intensities ($U_{%20}$, $U_{%40}$, $U_{%60}$, $U_{%80}$). At all different stimulation intensities $CMAP_{Amp}$, $CMAP_{Dur}$ and ratio of other 5 $CMAP_{Dur}$ to maximum $CMAP_{Dur}$ are calculated ($MaxR_Dur_U_{Min}$, $MaxR_Dur_U_{%20}$, $MaxR_Dur_U_{%40}$, $MaxR_Dur_U_{%60}$, $MaxR_Dur_U_{%80}$). $CMAP_{Dur}$ is prolonged as compared to healthy subjects in patient group in all intensities of stimulation but the most prominent difference was at U_{Min} and $U_{%20}$ intensities. More importantly, in our study there was no prolongation of $CMAP_{Dur}$ in two patients at maximal stimulation intensities. However, prolongation is detected at these two intensities in these patients. In patients $CMAP_{Dur}$ was maximum at U_{Min} and shortened, while in controls it was minimum at U_{Min} and became longer as the stimulation intensity increased. In concordance with this finding, in patients $MaxR_Dur_U_{Min}$, $MaxR_Dur_U_{%20}$ values was found to be statistically higher as compared to controls. $CMAP_{Dur}$ prolongation which is diagnostic marker for CIM is found to be more prominent and has higher sensitivity at lower stimulation intensities (U_{Min} , $U_{%20}$) compared to ones that are obtained in supramaximal stimulation intensities used in routine electrophysiologic studies. Considering, $CMAP_{Dur}$ isn't prolonged in some patients at supramaximal stimulation intensities in literature and our study, our finding increases the sensitivity of electrophysiologic diagnosis especially in the early period of CIM and very useful because it doesn't require additional technical supply or time. This finding is thought to be originated from variable levels of reduction of different muscle fibers membrane excitability at different stimulation intensities in CIM and action potentials which belong to the these fibers causing electrical phase cancellation. **Keywords:** nerve conduction study, critical illness myopathy, CMAP negative peak duration, synchronous dispersion

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.2. Tarihçe	5
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Risk Faktörleri	6
2.5. Patofizyoloji	8
2.6. Klinik Bulgular	17
2.7. Tanı Yöntemleri	17
2.7.1. Klinik Kas Gücü Değerlendirmesi	17
2.7.2. Sinir İletim Çalışmaları ve İğne Elektromiyografisi	18
2.7.3. Kas ve Sinir Biyopsisi	22
2.7.4. Kas Ultrasonografisi	23
2.7.5. Diyafram Güçsüzlüğünün Değerlendirilmesi	24
2.7.6. Biyobelirteçler	24
2.8. Tedavi ve Önleme Stratejileri	24
2.8.1. Sepsis Önlenmesi ve Tedavisi	25
2.8.2. Hiperglisemi Tedavisi	25
2.8.3. Erken Mobilizasyon	25
2.8.4. Nutrisyon	26
2.8.5. İlaçlar	27
2.8.6. Tedavi Çalışmaları	28
2.9. Prognoz	28

GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
3.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Seçimi	30
3.1.1. Vaka Grubu.....	30
3.1.2. Kontrol Grubu.....	30
3.2. Çalışmanın Dizaynı	31
3.3. Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Kaydı	31
3.3.1. Vaka Grubu.....	31
3.3.2. Kontrol Grubu.....	32
3.4. Sinir İletim Çalışmaları ve İğne Elektromiyografi	33
3.5. Uyarım Şiddeti – Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli Süresi Çalışması.....	34
3.6. İstatiksel Analiz	37
BULGULAR	38
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular	38
4.2. Sinir İletim Çalışmaları ve İğne Elektromiyografi	42
4.3. Uyarım Şiddeti – Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli Süresi Çalışması.....	43
TARTIŞMA	56
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
KAYNAKLAR	68
EKLER	
EK 1. Medical Research Council (MRC) Skalası	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADM	Abdüktör digiti minimi
ADP	Adenozin difosfat
AH	Abdüktör hallusis
AMP	Adenozin Monofosfat
APACHE-II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi)
APB	Abdüktör Pollisis Brevis
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
ATP	Adenozin trifosfat
BKAP	Birleşik kas aksiyon potansiyeli
BUN	Kan Üre Azotu
Ca	Kalsiyum
CK	Total Kreatin kinaz
cm	Santimetre
Cre	Kreatin
CRP	C-reaktif protein
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DSAP	Duyusal sinir aksiyon potansiyeli
EDB	Ekstansör digitorum brevis
EMG	Elektromiyografi
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
GDF – 15	Büyüme ve diferansiyasyon faktörü – 15
HbA1c	Hemoglobin A1c
IFN-c	İnterferon-c
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-10	İnterlökin-10

iNOS	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
kg	Kilogram
kg/m ²	Kilogram/metrekaare
KHM	Kritik hastalık miyopatisi
KHN	Kritik hastalık nöropatisi
KHNM	Kritik hastalık nöromiyopatisi
MODS	Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu
MRC	Medical Research Council
ms	Milisanıye
MUNE	Tahmini Motor Ünite Sayısı
MuRF-1	Kas Halka Parmak Proteini-1
MÜAP	Motor ünite aksiyon potansiyeli
mRNA	Mitokondriyal Ribonükleik Asit
Na	Sodyum
NF-kB	Nükleer Faktör Kappa B
NO	Nitrik oksit
Prc	Prokalsitonin
PreA	Prealbumin
ROS	Reaktif Oksijen Radikalleri
RSS	Repetitif sinir stimülasyonu
SAPS	Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru
SD	Standart deviasyon
SIRS	Sistemik inflamatuvar Yanıt Sendromu
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi)
TGF-β	Transforme edici büyüme faktörü - beta
TNF-α	Tümör nekrozis faktör - alfa
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
USG	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YBÜ	Yoğun bakım ünitesi
YBÜ-EG	Yoğun bakım ünitesinde edinilmiş güçsüzlük
μV	Mikrovolt

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. YBÜ-EG sınıflaması	4
2.2. Kritik hastalık miyopatisinde rolü olduğu düşünülen patofizyolojik mekanizmalar	16
3.1. Minimal uyarım şiddeti (U_{Min}) ve maksimal uyarım şiddetinin (U_{Max}) belirlenmesi	35
3.2. $U_{%20}$, $U_{%40}$, $U_{%60}$ ve $U_{%80}$ uyarım şiddetlerinin belirlenmesi	36
3.3. $Amp_{U_{Min}}$, $Amp_{U_{%20}}$, $Amp_{U_{%40}}$, $Amp_{U_{%60}}$, $Amp_{U_{%80}}$, $Amp_{U_{Max}}$ hesaplanması	36
3.4. $Süre_{U_{Min}}$, $Süre_{U_{%20}}$, $Süre_{U_{%40}}$, $Süre_{U_{%60}}$, $Süre_{U_{%80}}$, $Süre_{U_{Max}}$ hesaplanması	36
4.1. U_{Min} , $U_{%20}$, $U_{%40}$, $U_{%60}$, $U_{%80}$, U_{Max} uyarım şiddetinde elde edilen BKAP negatif tepe süreleri	52
4.2. Hasta ve kontrol grubunda U_{Min} , $U_{%20}$, $U_{%40}$, $U_{%60}$, $U_{%80}$, U_{Max} uyarım şiddetlerinde elde edilen BKAP traseleri	53
4.3. Her bir uyarım şiddetinde elde edilen BKAP negatif tepe süresinin $Süre_{U_{Max}}$ 'a oranı	55
5.1. Uyarım şiddetindeki artışla ters orantılı olarak faz iptaline ikincil BKAP negatif tepe süresindeki kısalma	65

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Literatürde bildirilen kritik hastalık nöromiyopatisi risk faktörleri	9
2.2. Bolton ve ark. tarafından önerilen Kritik Hastalık Polinöropatisi tanı kriterleri	19
2.3. Bolton ve ark. tarafından önerilen Kritik Hastalık Miyopatisi tanı kriterleri	20
4.1. Hastaların demografik özellikleri	39
4.2. Hasta ve kontrol grubunda eşlik eden dahili hastalıklar	40
4.3. Hastaların primer yatış nedenleri	40
4.4. YBÜ-EG gelişimindeki olası risk faktörlerinin hasta grubundaki sıklığı	41
4.5. Enfeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyon türlerinin hasta grubunda görülme sıklığı	42
4.6. Sinir İletim Çalışmalarında Ulnar Sinir Uyarımı ile ADM kasından elde edilen BKAP amplitüd ve süreleri	43
4.7. Hasta grubunda U_{Min} , $U_{%20}$, $U_{%40}$, $U_{%60}$, $U_{%80}$, U_{Max} uyarım şiddetlerinde elde edilen distal BKAP amplitüdüleri	44
4.8. Kontrol grubunda U_{Min} , $U_{%20}$, $U_{%40}$, $U_{%60}$, $U_{%80}$, U_{Max} uyarım şiddetlerinde elde edilen distal BKAP amplitüdüleri	45
4.9. Hasta grubunda U_{Min} , $U_{%20}$, $U_{%40}$, $U_{%60}$, $U_{%80}$, U_{Max} uyarım şiddetlerinde elde edilen distal BKAP negatif tepe süreleri	46
4.10. Kontrol grubunda U_{Min} , $U_{%20}$, $U_{%40}$, $U_{%60}$, $U_{%80}$, U_{Max} uyarım şiddetlerinde elde edilen distal BKAP negatif tepe süreleri	47
4.11. Hasta grubunda U_{Min} , $U_{%20}$, $U_{%40}$, $U_{%60}$, $U_{%80}$ uyarım şiddetlerinde elde edilen distal BKAP negatif tepe sürelerinin $Süre_{U_{Max}}$ 'a oranı	48
4.12. Kontrol grubunda U_{Min} , $U_{%20}$, $U_{%40}$, $U_{%60}$, $U_{%80}$ uyarım şiddetlerinde elde edilen distal BKAP negatif tepe sürelerinin $Süre_{U_{Max}}$ 'a oranı	49
4.13. Hasta ve kontrol grubunda elde edilen ortalama distal BKAP amplitüdü	50

- 4.14. Hasta ve kontrol grubunda elde edilen ortalama distal BKAP negatif tepe süreleri 51
- 4.15. Hasta ve kontrol grubunda elde edilen ortalama distal BKAP negatif tepe sürelerinin $Süre_{U_{Max}}$ 'a oranı 54

GİRİŞ

Hipokrat'ın enfeksiyon ve kanser gibi nedenlerle ölen hastalarda kendiliğinden ortaya çıkan dermansızlık ve kas kaybı olarak tanımladığı günlerden beri güçsüzlük ve kas atrofisi kritik hastalıkların bir ibaresi olarak ele alınmıştır [1]. Bu tarihi birikimlerden de yola çıkılarak günümüzdeki gelişmelerle birlikte yoğun bakımda izlenen hastaların sağkalım oranlarının artması ve hastane yatış sürelerinin uzaması ile altta yatan kritik hastalık ve tedavisi dışında herhangi bir başka etiyoloji saptanamayan, kas güçsüzlüğü ile seyreden bir edinilmiş nöromusküler disfonksiyon tablosu tanımlanmıştır [1]. Yoğun bakım hastalarında bu tablonun varlığı %40'lara varan göz ardı edilemeyecek oranlarda görülebilmekte [2], iyileşmeyi etkileyen uzun süreli sonuçlar, uzamış mekanik ventilasyon ve hospitalizasyon süresi, artmış maliyet, morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir [3-5]. Bu tablo yoğun bakım ünitesinde edinilmiş güçsüzlük (YBÜ-EG) olarak adlandırılmaktadır [6]. Kritik hastalık nöropatisi [7], kritik hastalık miyopatisi [8] ve kritik hastalık nöromiyopatisi [9] olarak üç alt gruptan oluşmaktadır [10-12].

Altta yatan patofizyoloji bu üç alt grubu kapsayacak nitelikte hem sinir hem de kas hücrelerindeki gerek yapısal gerek fonksiyonel değişiklikleri içeren kompleks bir mekanizmadır. Mikrosirkülasyon yetmezliği, sodyum kanallarının inaktivasyonu, katabolizma, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve kullanmama atrofisi altta yatan patofizyoloji için önerilmiş olan mekanizmalardan bazılarıdır [12, 13]. Zaman içerisinde bu mekanizmaların gelişimi ile bağlantılı olan sepsis, uzun süreli mekanik ventilasyon, multiorgan yetmezlik, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, hiperglisemi, hiperosmolarite, parenteral nutrisyon, norepinefrin, kortikosteroid ve nöromusküler ajan kullanımı, yüksek laktat seviyesi, kadın cinsiyet ve immobilite gibi risk faktörleri belirlenmiştir [14-16].

Yoğun bakım izlemindeki hastalarda sıklıkla mekanik ventilatörden ayrılamama ya da daha önceden var olmayan yaygın motor güçsüzlüğün saptanması ile YBÜ-EG tanısından şüphe edilmektedir [15]. Bu hastalarda ilk olarak yatak başı nörolojik muayene ile değerlendirme gerçekleştirilmektedir. Medical Research Council (MRC) skalasına göre kas gücü değerlendirmesinde, on iki kas grubunda (bilateral omuz abdüksiyonu,

dirsek fleksiyonu, el bileği ekstansiyonu, kalça fleksiyonu, diz ekstansiyonu ve ayak dorsifleksiyonu) toplam kas gücü skoru 48'in altındaysa veya ortalama skor 4'ün altındaysa YBÜ-EG söz konusudur [17]. Ancak yoğun bakım hastalarında gerek altta yatan hastalık gerekse yatış esnasında verilen medikasyonlar nedeniyle iatrojenik olarak bilinç durumu etkilenmekte ve nörolojik muayene için hasta tarafından yeterli kooperasyon sağlanamamaktadır [18]. Bunun yanı sıra özellikle nöroloji ve nöroşiruji yoğun bakım ünitelerinde altta yatan hastalığın kendisi başlı başına motor kuvvetsizliğin nedeni olmaktadır [19]. Bu nedenle muayene ile saptanan bulgulara ek olarak tanısal açıdan elektrofizyolojik değerlendirmeler ve kas biyopsisi büyük öneme sahiptir [20]. Kreatin kinaz gibi biyokimyasal belirteçler ve ultrasonografi yöntemleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ise de doğrudan kritik hastalık nöromiyopatisi ile ilişkilendirilecek bir parametre henüz elde edilememiştir [1, 21-24]. Literatürde YBÜ-EG'yi daha erken dönemde saptayabilmek ve araya girebilmek için yapılmış seri rutin sinir iletim incelemeleri, elektrofizyolojik ve histopatolojik korelasyonu değerlendiren çalışmalar mevcuttur [9, 21, 22, 25-30]. Ayrıca son yıllarda YBÜ-EG'ün bir alt grubu olan kritik hastalık miyopatisinin ortaya konmasında rutin motor sinir iletim çalışmalarında distal ve proksimal birleşik kas aksiyon potansiyellerinin genlik ve negative tepe süresi ölçümü tanısal açıdan önem kazanmıştır [31-34]. Yine nispeten daha iyi prognozlu olması ve rehabilitasyon ile fonksiyonların yeniden kazanılabilmesi nedeniyle kritik hastalık miyopatisinin erken dönemde saptanabilmesi için çeşitli yöntemler güncel bir araştırma alanıdır [35-37].

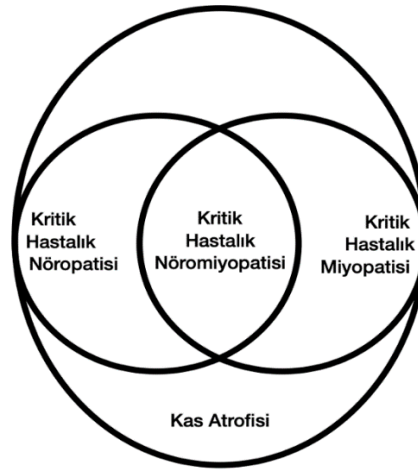
Sonuç olarak YBÜ-EG ile ilgili bilgi birikimimiz her geçen gün artmakla birlikte henüz altta yatan patofizyolojik mekanizma, neden olan risk faktörleri, ortaya çıkmasının önlenmesi ve tedavisine ilişkin bilgilerde olduğu gibi erken dönemde tanınması ve ayırıcı tanısı açısından elimizdeki veriler ve yöntemler halen kısıtlıdır [5]. Dahası yoğun bakım izleminde edinilmiş güçsüzlük, hastalarda altta yatan hastalığın etkisinin üzerine ek uzamış mekanik ventilasyon ve hospitalizasyon süresi ile özürülük yaratmaktadır [11, 38-40].

Tüm bu nedenlerle çalışmanın amacı; YBÜ-EG gelişen hastalarda, şu anda tanısal amaçlı kullanılan tüm yöntemler arasından daha kolay kullanımı, objektifliği ve kooperasyon gerekliliğini en düşük seviyeye indirmesi nedeniyle, rutin elektrofizyolojik incelemenin ana bileşeni olan sinir iletim çalışmaları aracılığıyla kritik hastalık miyopatisinin gelişiminin daha erken dönemde tahmini ve daha özgül bir şekilde ortaya konması için yeni parametrelerin geliştirilmesidir. Bu amaçla, birleşik kas aksiyon potansiyeli negatif tepe süresindeki gerçekleşen uzama, farklı uyarım şiddetleri kullanılarak incelenmiş ve tanı ve ayırıcı tanıdaki katkısı değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Yoğun Bakımda Edinilmiş Güçsüzlük Tanımı ve Sınıflandırma

Kritik hastalığa sahip olan bireylere, altta yatan kritik hastalık ve tedavisi dışında herhangi bir başka etiyoloji saptanamayan, kas güçsüzlüğü ile seyreden edinilmiş nöromusküler disfonksiyon tablosu “yoğun bakım ünitesinde edinilmiş güçsüzlük” şemsiyesi altında klinik olarak tanımlanmıştır [1]. Kritik hastalığı olan kişilerde en sık gelişen nöromusküler bozukluktur [18]. Altta yatan nöromusküler disfonksiyonun kapsamına göre kritik hastalık nöropatisi (KHN), kritik hastalık miyopatisi (KHM) ve her ikisinin de bulunduğu kritik hastalık nöromiyopatisi (KHNM) olarak patofizyolojik şekilde sınıflandırılmaktadır [41] (Şekil 2.1). Kritik hastalık nöropatisi, ekstremiteler ve solunum kaslarını inerve eden motor, duyu ve otonom sinirleri etkileyen simetrik distal sensorimotor aksonal polinöropatidir [11]. Kritik hastalık miyopatisi ise denervasyona sekonder olmayan ayırt edici elektrofizyolojik ve morfolojik özellikleri bulunan ekstremiteler ve solunum kaslarını etkileyen bir primer miyopatidir [11]. Kullanılmamaya bağlı kas atrofisi de tek başına ya da diğer patolojiler ile birlikte bulunabilir [18].



Şekil 2.1. YBÜ-EG sınıflaması

2.2. Tarihçe

Hipokrat'ın enfeksiyon ve kanser gibi nedenlerle ölen hastalarda kendiliğinden ortaya çıkan dermansızlık ve kas kaybını tanımladığı günlerden beri güçsüzlük ve kas atrofisi kritik hastalıkların bir ibaresi olarak ele alınmıştır [1]. 1892'de William Osler, hayatı tehdit eden enfeksiyonların varlığında kas kitlesi ve gücü kaybını gözlemlemiştir [42]. Takip eden yıllarda yoğun bakım hastalarındaki sağkalımın artması ile birlikte bu tanımın temelini oluşturan ilk adımlar atılmıştır. Mertens ve Henderson; koma ve yanık hastalarında polinöropati geliştiğini saptamışlardır [43, 44]. 1984'te Bolton kritik hastalık polinöropatisini, sepsis ve çoklu organ yetmezliği hastalarında klinik, elektrofizyolojik ve morfolojik özellikleri ile tanımlamıştır [7]. MacFarlane ve Rosenthal ise astım nedeniyle nöromusküler blokör ve kortikosteroid tedavisi alan ve akut kuadripleji gelişen bir kadın hastada edinilmiş miyopatiyi elektrofizyolojik olarak göstermiş ve yine eş zamanlı diğer yayınlarda da yoğun bakım hastalarında miyopati bildirilmiş ve kas biyopsileri ile de konfirme edilmiştir [45-49]. Primer olarak kas dokusu etkileniminin gösterilmesi ile birlikte de kritik hastalık miyopatisi terimi gündeme gelmiştir [50, 51]. Bu süreçte birçok farklı terim kullanılmış olsa da son hali ile farklı branşlar tarafından yaygın olarak kabul gören 'yoğun bakım ünitesinde edinilmiş güçsüzlük' şemsiyesi altında toplanmıştır [1].

2.3. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalarda hasta popülasyonunun, risk faktörlerinin, kullanılan tanı kriterlerinin ve değerlendirme zamanının geniş bir varyasyon göstermesi nedeni ile yoğun bakım ünitesinde edinilmiş güçsüzlüğün net insidansı bilinmemektedir [52]. İnsidans, 4-7 gün kadar mekanik ventilasyonda kalan ya da çoklu organ yetmezliği geliştirme riski yüksek olan hastalarda klinik değerlendirmede %25-33 olarak bildirilmiş iken elektrofizyolojik değerlendirmede ise %30-58 olarak bildirilmiştir [21, 28, 53-56]. Mekanik ventilatöre bağlı kalınma süresine göre, YBÜ-EG görülme sıklığının beş günde %26, yedi günde %65 ve on günden fazla ise %67 oranına kadar çıktığı gözlenmiştir [42, 57-60]. Yine insidansın, akut respiratuar distres sendromunda %34-60, en az 24 saat süre

ile yoğun bakım ünitesinde kalan hastalarda %11 iken bir haftadan daha uzun süreli yoğun bakım yatışlarında %24-77, sepsis ya da sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) eşlik eden/etmeyen çoklu organ yetmezliği tablolarında %56-80 ve septik şok, ağır sepsis ve koma hastalarında %100'e kadar ulaşabildiği görülmüştür [9, 25, 61-70].

2.4. Risk Faktörleri

Yoğun bakım ünitesinde edinilmiş güçsüzlük için oldukça çok sayıda risk faktörü incelenmiştir. Bunlar arasında sepsis, SIRS, persistan sistemik inflamasyon, çoklu organ yetmezliği tablosu ilk olarak irdelenen faktörlerdir [21, 71]. YBÜ-EG bildirilen ilk olguların kliniğinde sepsis yer alırken takip eden yayınlarda da sepsis, şok ve çoklu organ yetmezliğinin YBÜ-EG gelişiminde risk faktörleri olduğu gösterilmiştir [5, 7, 10, 54, 72, 73]. Ayrıca YBÜ-EG'nin çoklu organ yetmezliği tablosunun nörolojik komponenti olduğu da öne sürülmüştür [54, 61, 63, 64, 68, 74, 75]. Hastalık şiddeti, septik ensefalopati, vazopressör desteği ve süresi de çeşitli çalışmalarda incelenen bağımsız risk faktörleridir [54, 63, 66, 68]. Yine yoğun bakımda prognozu öngörmeye kullanılan Sequential Organ Failure Assesment (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi, (SOFA)), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation-II (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-II, (APACHE-II)) skoru gibi geliştirilen skalalar da bu anlamda ele alınmıştır. Hiperglisemi de YBÜ-EG gelişiminde rol oynamakta ve sıkı glisemik kontrol insidansı azaltmaktadır [68, 76].

Bunun yanı sıra tedavi ilişkili faktörlerin etkisi henüz tartışmalıdır. Glukokortikoid kullanımı çeşitli çalışmalarda risk faktörü olarak değerlendirilmiş ancak risk faktörü olmadığına dair sonuç veren çalışmalar da mevcuttur [21, 63-66, 68, 77-79]. Glukokortikoidlerin kaslar üzerine toksik etkisi ve hiperglisemi yaratması nedeniyle olumsuz etki ancak inflamasyonu baskılaması nedeniyle de olumlu etki yaratacağı düşünülmüştür [5, 10, 76]. Hatta Hermans ve ark. glukokortikoidlerin YBÜ-EG'den koruyucu etkisi olduğunu belirtmiştir [67]. Benzer şekilde nöromusküler blokörlerin de ilişkisi tartışmalıdır [63, 79, 80]. Bazı çalışmalarda Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu'nun (ARDS) ağır formunda nöromusküler blokörlerin kısa süreli (ör: < 48 saat) kullanımı

YBÜ-EG'de artışa neden olmadan sağkalımı artırdığı başka çalışmalarda ise astım hastalarında glukokortikoidler ile birlikte kullanımının kas güçsüzlüğünü arttırdığı gösterilmiştir [45, 71, 80, 81]. Nöromusküler blokörler için çeşitli araştırmacılar erken dönemde kısa süreli kullanımının, diyaframı hasta-ventilatör uyumsuzluğu nedeniyle ortaya çıkabilecek hasardan koruduğu hipotezini öne sürmüşlerdir. Aminoglikozidler için de aynı şekilde farklı çalışmalarda risk faktörü olup olmadığına dair çelişkili sonuçlar mevcuttur [21, 63, 65, 67].

Nutrisyon da YBÜ-EG gelişiminde rolü tartışmalı olan unsurlardan biridir [82]. Malnutrisyonun YBÜ-EG gelişimine neden olduğu ve bu süreçte parenteral nutrisyon ile katabolik süreçle savaşılarak bu tablonun engellenebileceği düşünülse de randomize kontrollü çalışmalarda parenteral nutrisyonun koruyucu etkisi gösterilememiş, aksine bir kısmında bağımsız bir risk faktörü olduğu veya YBÜ-EG insidansını artırdığı saptanmıştır [7, 63, 67, 79].

Yoğun bakım ünitesindeki immobilizasyon ise halihazırda doğrudan kas kaybı ile ilişkilendirilmektedir. Sağlıklı bireylerde dahi kısa süreli immobilizasyon sonucu kas dejenerasyonunu takiben kas kuvveti kaybı gerçekleştiği bilinmektedir [5, 83]. Kritik hastalık durumundaki katabolizma artışı da kas kaybı şiddetini artırmaktadır [41]. Hastalığın şiddeti ağır olan yoğun bakım ünitesi hastaları genel olarak inaktif, özellikle mekanik ventilasyon esnasında olmak üzere uzun süre yatağa bağımlı, sedatize ve immobil izlenmektedirler. Diyafram da yine inaktif olması durumunda hızlı bir şekilde atrofiye gitmekte ve disfonksiyone hale gelmektedir [84, 85]. Erken dönemde rehabilitasyona başlanmasının YBÜ-EG sıklığını azaltması da immobilizasyonun etkisi olduğu görüşünü destekler niteliktedir [41, 86, 87]. Ayrıca yoğun bakım ünitesinde geçirilen süre ve mekanik ventilasyon süresi gibi immobilizasyon miktarını arttıracak parametrelerin de risk faktörü olarak belirlenmesi de aynı şekilde bu düşüncüyü pekiştirir niteliktedir [21, 38, 61]. Yine prelinik hayvan modellerinde, tek başına inflamasyon varlığı ile karşılaştırıldığında eşlik edilen immobilizasyonun olmasının yarattıkları nöromusküler değişikliklerin uzun dönemde dahi devam etmesine neden olduğu gösterilmiştir [88].

Kişisel faktörlerden cinsiyetin etkisine bakacak olursak De Jonghe ve ark. kadınlarda erkeklere göre gelişme ihtimalinin dört kat daha fazla olduğunu belirtmiş fakat burada da neden açıkça ortaya konulamamış ve araştırmacılar kadınlardaki kas kitlesinin daha düşük olmasının yatkınlık faktörü olabileceği yorumunu yapmışlardır [21].

Zi Yang ve ark. yakın zamanda yaptığı meta-analizde ise kadın cinsiyet, yaş, yoğun bakım yatış süresi, mekanik ventilasyon süresi, enfeksiyöz hastalık, renal replasman tedavisi, aminoglikozid, SOFA skoru ve hiperglisemi risk faktörleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [89]. Yine yoğun bakımda edinilmiş güçsüzlük gelişimini tahmin etmek için oluşturdukları regresyon modelinde yaş, cinsiyet, şok varlığı, yoğun bakım yatış süresi ve mekanik ventilasyon süresini formüle dahil etmişlerdir [90].

Son olarak her ne kadar halen bu alanda ileri araştırma ihtiyacı devam etse de YBÜ-EG gelişiminde kayda değer etkiye sahip risk faktörleri mevcuttur. Özellikle bu faktörlerin bir kısmının etkin yöntemlerle önlenmesi veya erken saptanması ve müdahale edilmesi ile engellenebilmesi sayesinde, YBÜ-EG görülme sıklığı azaltılabileceğinden, bir yandan da koruyucu stratejilerin geliştirilmesine çalışılmalıdır [14]. Literatürde günümüze kadar bildirilmiş olan risk faktörleri Tablo 2.1’de özetlenmiştir.

2.5. Patofizyoloji

Hem sinir hem de kas liflerindeki yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin YBÜ-EG’te görülen yaygın ilerleyici kuvvet kaybı ve atrofinin gelişmesinde ve devamlılığında rolü olduğu üzerinde durulmaktadır [13]. Temelde KHN sinir liflerinin ve KHM ise iskelet kasında kalın miyofilamentlerin ve takibinde kas liflerinin kaybı ile seyretmektedir [11]. Hayvan modellerinde kronik inflamasyon ve sepsisin kontraktıl performansta azalmaya, voltaj bağımlı sodyum kanal özelliklerinin modifikasyonu ile kaslarda azalmış eksitabiliteye ve sepsisin kas liflerindeki aksiyon potansiyelinin tetiklenmesinde gecikmeye neden olduğu gösterilmiştir [91-93]. Teorik olarak ise YBÜ-EG’ye neden olabilecek çok sayıda mekanizma belirlenmiştir [94]. Bunlar sinir ve kas liflerindeki azalmış eksitabilite, periferik sinir aksonlarında kayıp, iyon (sodyum (Na), kalsiyum (Ca))

dengeindeki değişimler, miyozin kaybı, miyofibrillerde atrofi ve ölüm, biyoenerjide yetmezlik, nöromusküler bileşke disfonksiyonu, katabolizma/anabolizma oranındaki değişimler ve sistemik inflamasyondaki aşırı artıştır [82, 94].

Tablo 2.1. Literatürde bildirilen kritik hastalık nöromiyopatisi risk faktörleri

Kişisel Faktörler	
Kadın cinsiyet	Yaş
Hastalık Faktörleri	
Akut renal yetmezlik	Hiperglisemi
Başvuru öncesi fonksiyonel bağımlılık	Hipoproteinemi
Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu (MODS)	Pnömoni
Deliryum	Sepsis
Enfeksiyöz hastalıklar	SIRS
Gram negatif bakteriyemi	SOFA skoru
Tedavi ile İlişkili Faktörler	
Aminoglikozidler	Norepinefrin
APACHE II skoru	Nöromusküler blokörler
Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru (SAPS)	Parenteral nutrisyon
Glukokortikoidler	Renal replasman tedavisi
İmmobilizasyon	Renal replasman tedavisi süresi
Mekanik ventilasyon öyküsü	Vazokonstriktör ilaçlar
Mekanik ventilasyon süresi	Yoğun bakım yatış süresi
Laboratuvar Parametreleri	
Cinsiyet Hormonları	İnsülin Benzeri Büyüme faktörü
Hiperosmolalite	Kalsiyum iyon konsantrasyonu
Hipoalbuminemi	Tiroid Uyarıcı Hormon (TSH)

Kritik hastalık polinöropatisi, periferik sinir aksonal disfonksiyonu ve ölümü sonucunda ortaya çıkmaktadır [94]. Öne sürülen mekanizmalardan bir tanesi periferik sinir aksonundaki mikrovasküler değişimlerdir [94, 95]. Vazonervorumdaki artmış geçirgenlik nedeniyle olduğu varsayılmıştır [7]. Bu artmış geçirgenlik KHN olan hastalarda saptanan ve membran aktivasyon belirteci olan E-selectin'in belirgin artmış ekspresyonu aracılığıyla sağlanabilir [96]. Bunun sonucu olarak, Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) ve İnterlökin-1 (IL-1) gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımı ile immün hücrelerin sinir dokusuna göçü de inflamatuvar yanıtı göstermektedir [97]. Devamında oluşan ödem ile hipoksi, azalmış enerji üretimi ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunda artış izlenebilmektedir [73]. Enerji eksikliği aksonal dejenerasyonu, artmış reaktif oksijen radikalleri ise mitokondride yapısal hasara neden olarak biyoenerji yetmezliğini meydana getirir [98]. Enfeksiyon yokluğunda oluşan bu inflamatuvar cevap da SIRS olarak tanımlanmıştır [97]. Kritik hastalığa sık eşlik eden hipergliseminin de diyabetik nöropatide olduğu gibi aksonlar üzerinde doğrudan toksik etkisi ve mitokondriyal fonksiyon üzerinde de negatif etkisi mevcuttur [41]. Hipergliseminin kritik hastalıkta daha yıkıcı bir etki yaratmasına dair hipotezlerden biri kritik hastalığa yanıt olarak hücresel glikozdaki aşırı yüklenmenin doğrudan toksik etkisidir [94]. Artmış hipoksi, sitokinler, anjiyotensin II, endotelin-1, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve Transforme Edici Büyüme Faktörü-Beta (TGF- β) stimülasyonuna bağlı olarak nöronlar da dahil olmak üzere çeşitli dokularda glukoz transporterlarında upregülasyon meydana gelmektedir [99]. Böylece klasik inflamatuvar stres yanıtı normal glukoz homeostazını bozarak daha hızlı ve fazla toksik intranöronal glukoz aşırı yüklenmesine izin vermektedir [94]. Diğer bir hipotez ise artmış glikoz seviyesinin glikoliz ve oksidatif fosforilasyon aracılığı ile reaktif oksijen radikallerinin süperoksit formunun üretimindeki artışa neden olduğudur [99]. Ayrıca kritik hastalığı olanlarda reaktif oksijen radikallerinin ortadan kaldırılmasında da eksiklik söz konusudur [99]. Süperoksitlerin oluşumundaki belirgin artış, reaktif oksijen radikallerinden koruyucu hücresel mekanizmaların yenik düşmesine ve nötralize edilemeyen reaktif oksijen radikallerinin (ROS) nitrik oksit ile kompleks oluşturarak peroksinitriti yaratmasına sebep olmaktadır [96]. Peroksinitrit, mitokondrideki elektron transfer zincirini baskılayarak hücre apoptozuna kadar giden

olaylar zincirini tetiklemektedir [96]. KHN gelişiminde kanıt düzeyi sınırlı olmakla birlikte diğer bir varsayım ise endonöronal hipoksi ve sistemik hiperkalemiye sekonder olan ve doğrudan sinir sinyal iletimini etkileyen membran depolarizasyonudur [100]. Renal yetmezlikte endonöronal potasyum seviyesindeki artış, membran potansiyelini etkileyerek depolarizasyona katkıda bulunmakta ve nihayetinde aksonal membranın depolarize hale gelmesine neden olmaktadır [100]. Bununla birlikte bu değişmiş membran potansiyeli renal yetmezlik olmasa dahi KHN olan hastalarda gösterilmiş ve vaso nervorum seviyesindeki akut lokal iskemik hadiselerle atfedilmiştir [101]. Bu nedenle membran depolarizasyonun, azalmış oksijen seviyelerinin doğrudan sonucu olarak meydana geldiği ve periferik nöron kaybına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür [41, 100]. Ayrıca nöronların eksitabilitesinden sorumlu olan voltaj bağımlı sodyum kanallarının fonsiyonunda bozulma da KHN akut geri dönüşümlü fenotipi ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir [95, 102]. Nitekim sıçanlardaki kritik hastalık esnasında edinilen periferik sinir eksitabilitesinde azalmayla giden geri dönüşümlü nöropatinin altında yatan sodyum kanallarının inaktivasyonu ile ortaya çıkan kanalopati gibi görünmektedir. Bu durum aksonal dejenerasyondan bağımsız olarak periferik sinirlerin eksitabilitesindeki azalmanın KHN'ne neden olabileceği ve bu grubun diğerlerine oranla seyrinin daha iyi olabileceği düşünülmüştür. Sodyum kanallarının hızlı inaktivasyonu için gereken voltajın daha negatif potansiyellere kaymasının ana role sahip olduğu belirtilmektedir [103]. Ancak bu durum akut KHN'de çalışılmamış, insanlarda meydana geldiği netleştirilmemiştir [38, 67, 95]. Graggen ve ark. ise KHN hastalarında periferik sinirlerde endonöronal hiperkalemi ya da hipoksi ile ilişkili olan membran depolarizasyonunu göstermiştir [100]. Bu hızlı geri dönüşümlü nöropati kliniği kritik hastalık ardından sağ kalan bireylerde devam eden nöropatiden farklılık arz edebilir ve aksonal eksitabilitedeki azalma ve aksonal dejenerasyon aynı patolojinin iki farklı aşaması olabilir [103-105].

KHM'nin patogenezi için ise daha yoğun bir bilgi birikimi mevcut ve de kas yapısını ve fonksiyonunu etkileyen ve birbiri ile de etkileşim içerisinde olan pek çok faktör vardır [94, 95, 106]. KHM'de yapısal olarak selektif miyozin kaybı, miyofibrillerde atrofi ve ölüm görülmektedir [82, 107]. Altta yatan nedenlerden bazıları; sistemik inflamasyon, yapısal iskelet kası değişiklikleri, kas seviyesinde gerçekleşen metabolizma

ve mikrosirkülasyon, enerji üretimi, otofaji ve membran iyon kanallarındaki disfonksiyondur [64]. Kritik hastalıkta, geniş bir yelpazede farklı etiyolojiler olmasına rağmen hepsinde proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , İnterferon-c (IFN-c), IL-1, İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-10 (IL-10) gibi) plazma seviyesinin oldukça arttığı gösterilmiş ve bu inflamasyon güçsüzlüğün gelişimine dahil olmuştur [82, 94]. TNF- α ve IL-1; Nükleer Faktör Kappa B (NF-kB), intramiyosellüler ROS, ubiquitin-proteazom yolak aktivitesindeki artış aracılığı ile azalmış protein içeriği, miyotübül çapı ve de iskelet kası atrofisi oluşmasını teşvik etmektedir [108-112]. Yine daha önceki çalışmalarda NF-kB selektif inhibisyonunun TNF- α ilişkili kas proteinlerinin kaybını engellediği gösterilmiştir [111]. Ayrıca TNF- α ve IL-1; oksidatif süreçler ve sarkoplasmik retikulumdan kalsiyum salınımını modüle etmesi aracılığıyla kaslarda fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır [113-115]. IL-6 da önemli bir anabolik tetkleyici olan İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) sinyalizasyonu bozarak indirekt yoldan kas kitlesi kaybına neden olabilmektedir [116]. Ayrıca yakın zamanda stres ilişkili sitokin olan büyüme ve diferansiyasyon faktörü-15 (GDF-15) kritik hastalık ilişkili kas atrofisinde mediatör olarak tanımlanmıştır [117].

Sepsiste inflamasyon, immobilizasyon, endokrin stres yanıtı, hızlı gelişen nütrisyonel açık, bozulmuş mikrosirkülasyon, denervasyon, katabolik süreçle birlikte artan protein yıkımı kas atrofisine neden olmaktadır [11, 38, 95, 118-121]. KHM’de genel olarak miyofibriller proteinlerde kayıp olsa da burada ağırlıklıla miyofibrillerdeki miyozinin seçici kaybı gerçekleşmekte, sarkomer yapısı bozulmaktadır [94, 122]. Bu seçici miyozin kaybı beş günden daha uzun süreli devam eden immobilizasyon ve diyafram özelinde de mekanik ventilasyon kullanımına ikincil gelişmektedir [123, 124]. Hayvan modellerinde mekanik olarak sessizleştirilmenin, yani internal ve eksternal gerilmesinin ortadan kaldırılmasının KHM fenotipini ürettiği gösterilmiştir [125]. Altta yatan mekanizmanın mekanik sessizleştirilmeye yanıt olarak özellikle miyozini hedef alan, Kas Halka Parmak Proteini-1 (MuRF-1) ubiquitilasyonunun önemli bir basamak olduğu çeşitli proteolitik yolakların artmış aktivitesini içerdiği düşünülmektedir [125, 126]. Ubikutin-proteaz aktivitesi ile paralel olarak calpain-1 ve kaspaz-3 yolaklarının da aktive edildiği gösterilmiştir [127]. Buna ek olarak hem yoğun bakım hem de akut

kuadriplejik miyopati hastalarında miyozin proteini ve miyozin mitokondriyal Ribonükleik Asit (mRNA) ekspresyonu seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir [31]. Bu da immobilizasyon ve kullanmamanın miyozin kaybına yol açtığını düşündürmektedir [94]. Rölatif olarak kısa süreli diyafram inaktivitesi bile kayda değer kas atrofisiyle sonuçlanmaktadır [84]. Bu durum bir çalışmada, 18-69 saat süre ile mekanik ventilasyon yapılan organ donörlerinden alınan kas biyopsileri klinik kontroller ile karşılaştırıldığında diyafram kasının kesitsel alanında %50'den fazla azalma olması ile gösterilmiştir [84]. Kas nekrozunun mekanizması bilinmemekle birlikte bu kısım için kalsiyum kullanan proteinlerin upregülasyonunun önemi vurgulanmıştır [128].

Kritik hastalık varlığı, anabolik etkili hormonları azaltıp katabolik hormonları azaltarak sistemik katabolik süreci indüklemektedir [129]. Aktivitesi artan katabolik yollardan biri ubiquitin-proteazom sistemidir [118, 130]. Sepsis ya da organ yetmezliği olan hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında iskelet kasındaki proteazom yollarının proteolitik aktivitesi daha yüksek bulunmuştur [131]. Lokal inflamatuvar yanıtlar da protein sentezinin durmasına katkıda bulunabilmektedir [132]. IL-1'in sıçan modellerinde ubiquitilasyon ile proteolizisi teşvik ettiği gösterilmiştir [133]. Hipotalamik - pitüiter aksis de özellikle büyüme hormonu ve kortizol aracılığıyla stres durumlarında metabolik homeostazın düzenlenmesine kritik role sahiptir [129]. Kronik kritik hastalarda büyüme hormonunun pulsatil salınımı baskılanmakta ve kas kaybına yol açmaktadır [129]. Sağlıklı bireylerde dahi kortizol fazlalığı iskelet kasında katabolik etki yaratmakta ve inaktivite de bu süreci alevlendirmektedir [134]. Kortizol seviyeleri kritik hastalığın akut fazında dramatik bir artış göstermektedir [129]. Endojen kortizolün etkisi göz önünde bulundurulduğunda, ekzojen olarak uygulanan kortikosteroidlerin de KHM oluşumunda anlamlı katkıda bulunan bir parametre olması beklenmektedir ancak insanda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir [10].

Kritik hastalık sürecinde, ağır sepsiste kas dokusunda mikrosirkülasyon düzeyinde perfüze olan kapiller yoğunluğu heterojen olarak azalırken perfüze olmayan kapiller sayısı artmakta ve bu değişiklikler sepsis sonrasında sağ kalan kişilerde düzelirken akut dolaşım yetmezliği ya çoklu organ yetmezliği nedeniyle kaybedilen hastalarda sebat etmektedir [135-137].

Mikrovasküler vazodilatasyon ve artmış geçirgenlik KHN'de olduğu gibi KHM'de de patogeneziyle ilişkilidir [94]. KHM olan hastalarda, lökosit ekstravazasyonu ve doku infiltrasyonu artarak lokal sitokin salınımına ve takiben ödem oluşumuna öncülük etmektedir [4, 11, 82]. Kas dokusunda ortaya çıkan bu ödem perfüzyon ve oksijen dağıtımını bozarak enerji üretimine engel teşkil etmektedir [6]. Bu metabolik koşullar katabolik ve apoptotik yolların aktivasyonunu artırmak suretiyle kas atrofisini meydana getirmektedir [94].

KHM'de biyoenerji yetmezliği temel olarak artmış oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve Adenozin Trifosfat (ATP) tükenmesi faktörleri nedeniyle ortaya çıkmaktadır [138]. Hayvan endotoksemi modellerinde de belli bir süre sonra kasta yer alan mitokondrielerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin olduğu bildirilmiş ancak sepsis ilişkili çoklu organ yetmezliği gelişen hastalardan alınan kas biyopsisi ile elektif cerrahi yapılan kontrollerden alınan kas biyopsisi karşılaştırıldığında ise mitokondriyal morfoloji farklı bulunmamıştır [139-141]. Literatürde akut hasarlanmayı takiben mitokondri fonksiyonlarının artabileceğinin yanı sıra çelişkili olarak sepsis hayvan modellerinde değişikliğin olmadığı gibi Adenozin Difosfat (ADP) ile solunum stimülasyonunun kaybolduğu da gösterilmiştir [139, 142-145]. Bunun yanı sıra erken dönemde mitokondride mitokondride fonksiyonel değişikliklerin başladığı ve zamanla tüm mitokondriyal fonksiyonların etkilendiği de saptanmıştır [82, 144, 146]. Yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada 1. ve 7. günlerde alınan kas biyopsisi ve serum örneklerinde mitokondriyal solunum zinciri kompleks proteinlerinin konsantrasyonunda değişim olmamakla birlikte mitokondriyal beta oksidasyon enzimlerinin konsantrasyonunda ve oksidatif fosforilasyonda azalma tespit edilmiştir [147]. Kritik hastalıkta ATP, ADP ve fosfokreatin azalıp Adenozin Monofosfat (AMP) ve kreatin artmaktadır [82]. Yine kritik hastalık süreci ile ilişkilendirilen sepsiste de hastalık derecesi ile korele olarak mitokondriyal disfonksiyon ve kastaki ATP konsantrasyonundaki azalma tespit edilmiştir [138]. Ayrıca kronik dönemde akut hastalık süreci geçmesine rağmen mekanik ventilatörden ayrılamayan kritik hastalık süreci uzayan yoğun bakım hastalarında yapılan bir çalışmada kontrollerle kıyaslandığında mitokondrinin ATP sentezinde %50 azalma olduğu, bazı komplekslerin konsantrasyonu azalırken bazılarının

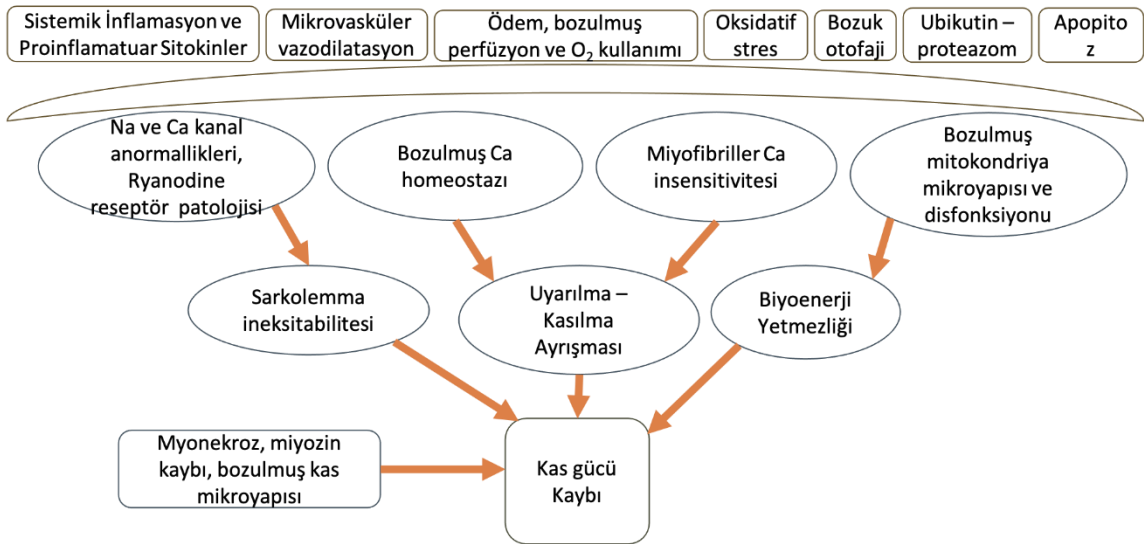
fonksiyonel kapasitesinde artış olduğu saptanmıştır [148]. Glikolitik ve trikarboksilik asit döngüsünde rol alan enzimlerin, ATP sentaz enziminin aktivitesinde değişiklikler, mitokondrideki ADP/ATP taşınmasındaki bozukluklar da ATP sentezini azaltmaktadır [82]. Sepsis dışında mekanik ventilasyon ve immobilizasyonun yer aldığı sıçan çalışmalarında mitokondride yapısal ve fonksiyonel değişiklikler tespit edilmiştir [149]. Glutasyon redüktaz aktivitesinin azaldığı, endojen bir antioksidan olan glutasyonun da kritik hastalığa sahip bireylerde tükendiği gösterilmiştir [150-152]. Glutasyonun tükenmesi, artmış reaktif oksijen radikallerine yanıt olarak ROS temizleyicilerinin harcanması ile artmış oksidatif stresin göstergesi olmaktadır. Kritik hastalıkta artan oksidatif stres, oksijen yetersizliği ve bozulmuş oksijen yararlanımı da biyoenerji üretimi yetmezliği ile sonuçlanmaktadır [82]. Bozulmuş oksijen yararlanımı, mitokondriyal hasarın sonucu olarak meydana gelmekte ve de inflamasyon, hiperglisemi, ROS aracılı hasar, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) aktivitesinde artış ve yüksek miktarlarda nitrik oksit, süperoksit ve hidrojen peroksit aracılığıyla oluşan peroksinitrit ile daha da ağırlaşabilmektedir [82, 138, 153, 154]. Çeşitli kritik hastalık durumlarında farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda mitokondriyal biyogenezin arttığı ya da azaldığına yönelik çalışmalar da mevcuttur [82]. Bir çalışmada yoğun bakım hastalarında yatışlarının 7. gününde ilk günle karşılaştırıldığında mitokondriyal biyogenez ve fisyon belirteçlerinde düşme olduğu saptanmış, başka bir çalışmada da mitokondriyal biyogenez derecesi ile sağkalım ilişkili bulunmuştur [147, 155].

KHM'de sıçan modellerinde KHN'ne benzer şekilde kas dokusunun elektriksel eksitabilitesinde azalma olduğu ya da hiç uyarılmadığı gösterilmiştir [156, 157]. KHM'de görülen bu sodyum kanalı disfonksiyonu sarkolemmada ineksitabiliteye ve de doğrudan kas güçsüzlüğüne neden olmaktadır [157, 158]. Voltaj bağımlı Nav1.4 sodyum kanallarının hızlı inaktivasyonu için gereken voltajın daha negatif potansiyele kayması ve istirahat membran potansiyelinin depolarizasyonu eksitabilitenin azalmasından sorumlu olmaktadır [159]. Yine kronik sepsiste sodyum kanalı neonatal formu olan Nav1.5'in upregüle olduğu gösterilmiştir. Deneysel sıçan modellerinde ise kalsiyum homesotazındaki değişikliklerin uyarılma kasılma birlikteliği disfonksiyonunda rol aldığı gösterilmiştir [93]. Kritik hastalık oluşturulan fare modellerinde sarkoplazmik

retikulumdaki ryanodin reseptörlerindeki değişikliğin azalmış kontraktıl performansa neden olduğu, başka bir hayvan çalışmasında ise ryanodine reseptörü ve sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum ATPaz 1 ekspresyonunun azaldığı ve kas güçsüzlüğüne neden olduğu saptanmıştır [93, 160]. Bir başka çalışmada ise KHM olan hastalara ait serumun in vitro ortamda memeli iskelet kasında, sarkoplazmik membran eksitabilitesi ve transsellüler kalsiyum transportuna toksik etkiler sergilediği ve KHM patogenezinde düşük moleküler ağırlıklı humoral faktörlerin potansiyel varlığı belirtilmiştir [161].

Hücrenin gereksiz ya da disfonksiyonel bileşenleri parçalayıp düzenli geri dönüştürdüğü doğal mekanizma olan otofaji kritik hastalıkta bozulmakta ve bu da miyofibrillerde hasarlı protein ve mitokondri birikimine neden olmaktadır [162, 163]. Bunun sonucunda da fibrozis ya da artmış intramüskuler yağ dokusu gibi dejeneratif değişikliklerle birlikte biyoenerji yetmezliğine ikincil kas fonksiyonunda bozukluk izlenmektedir [94].

KHM için literatürde bahsi geçen tüm patofizyolojik mekanizmalar Şekil 2.2’de özetlenmiştir.



Şekil 2.2. Kritik hastalık miyopatisinde rolü olduğu düşünülen patofizyolojik mekanizmalar

2.6. Klinik Bulgular

Kritik hastalık nöropatisinde, yüz kaslarının görece korunduğu ekstremitelerde distallerinde ve alt ekstremitelerde daha belirgin flask simetrik güçsüzlük izlenmektedir [164]. Derin tendon refleksi azalmış ya da kaybolmuş bulunabilmektedir [164]. Solunum kasları tutulması halinde mekanik ventilatörden ayrılmada güçlük ortaya çıkabilmektedir [164]. Bunun dışında ağrı, ısı ya da vibrasyon duyusunda kayıp görülebilir [82]. Ayrıca kritik hastalık varlığında otonomik disfonksiyon tablosu sıklıkla karşımıza çıkmakta ancak nöropatiye sekonder ortaya çıkıp çıkmadığı bilinmemektedir [10, 38, 72, 165]. Yine kritik hastalıkta akut dönemde alınan deri biyopsilerinde gösterilen uzunluk bağımlı olmayan ince lif nöropatisi de kritik hastalık sürecini atlatan kişilerdeki nöropatik ağrı, hipoestezi, uyuşma ve donma-yanma hissi gibi yakınmalardan sorumlu olan bir komponent olabilir [10, 166].

Klinik özelliklerin benzer olması ve yoğun bakım ünitesindeki hastalarda çoğunlukla duyu muayenesinin optimum düzeyde gerçekleştirilememesi nedeniyle yalnızca muayene ile KHM'sini KHN'den ayırımı yapmak çoğu zaman mümkün olmamaktadır [49, 50]. Kritik hastalık miyopatisinde ekstremitelerde proksimallerinde daha belirgin ancak genellikle diffüz flask güçsüzlük görülmektedir [49, 167]. Fasiyal kaslarda bazen güçsüzlük görülebilse de oküler kaslar genellikle korunmuştur [49, 167]. Kas tonusu azalmıştır [167]. Derin tendon refleksi yine azalmış ya da kaybolmuş bulunabilmektedir [82, 167]. KHM'de de mekanik ventilatörden ayrılmada güçsüzlük karşımıza çıkabilmektedir [49, 50].

2.7. Tanı Yöntemleri

2.7.1. Klinik Kas Gücü Değerlendirmesi

YBÜ-EG tanısı klinik olarak Medical Research Council (MRC) skalası (Bkz. Ek 1) ve el dinamometresi ile el sıkma kuvveti değerlendirilerek konulabilmektedir [18, 41]. MRC skalası ile bilateral omuz abdükörleri, dirsek fleksörleri, el bileği ekstansörleri,

kaçla fleksörleri, diz ekstansörleri ve ayak dorsifleksörleri olmak üzere 12 kas grubunun gücünün değerlendirilmesinden elde edilen skorların toplamı hesaplanmaktadır [18, 41]. Toplam alınabilecek maksimum skor 60 olup, 48 ve altında alınan skorlar YBÜ-EG açısından anlamlı ve de 36 puan ve altı da ağır güçsüzlük kabul edilmektedir [1, 17]. Testin yapılabilmesi için hastanın uyanık ve koopere olması şartını gerektirmesi, yapan kişiler arasında uygulama ve değerlendirmede değişkenlik mevcudiyeti ve ayrıca hastanın yoğun bakım yatışı öncesindeki premorbid kas gücünün bilinmiyor olması gibi MRC skalasının yoğun bakımda kullanılması bazı kısıtlılıklar içermektedir [17, 168].

El dinamometresi tarama testi olarak kullanılıp normal ise tanının dışlanmasında yardımcı olmaktadır [18]. El dinamometresi ile dominant elin kas gücü ölçülmekte ve de erkeklerde 11 kg ve altı kadınlarda ise 7 kg ve altı YBÜ-EG tanısı için kesim noktası olarak kabul edilmektedir [25]. El dinamometresinde anormal bulguların saptanması halinde YBÜ-EG’de görülen kas güçsüzlüğü dağılımının olup olmadığını göstermek için MRC skalası kullanılmalıdır [18]. Yine el dinamometresi de uygulanabilmesi için hastanın uyanık ve koopere olması şartını gerektirmektedir. Yoğun bakımda deliryum, bilinç bozuklukları, sedatif ilaçların kullanımı ve ağrı gibi parametreler nedeniyle hasta kooperasyonu kısıtlanmakta ve testler hiç uygulanamamakta ya da ideal seviyede gerçekleştirilememektedir [17, 168]. Böyle durumlarda hastaların kooperasyonu gerektirmeyen testler tanıda daha kullanışlı olmaktadır [18].

2.7.2. Sinir İletim Çalışmaları ve İğne Elektromiyografisi

Sinir iletim çalışmaları ve iğne elektromiyografisi ayırıcı tanıların ekartasyonu ile birlikte KHN, KHM ve KHNM tanısının konmasını sağlamaktadır [41]. Ayrıca henüz patoloji klinik bulgular seviyesinde saptanmadan önce, erken dönemde elektrofizyolojik incelemeler sayesinde hastalığının tanınmasının mümkün olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [25, 27, 28, 53]. Elektrofizyolojik değişikliklerin ortaya çıktığı fakat sinir ve kas dokularında geri dönüşümsüz yapısal değişikliklerin henüz meydana gelmediği dönemde potansiyel önleyici ve tedavi edici yaklaşımların gerçekleştirilmesi imkânı ortaya çıkmaktadır [28]. Buna ek olarak sinir iletim çalışmaları morbidite ve mortaliteyi

öngörmede fayda sağlayabilmektedir [27, 43, 169, 170]. Bu yöntemde ise ekstremitelerdeki ödem, yoğun bakım ünitesindeki diğer yardımcı cihazların oluşturduğu artefakt uygulama esnasında çeşitli güçlükler yaratmaktadır [41].

Sinir iletim çalışmalarında hem KHN hem de KHM’de birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdlerinde düşüklük izlenmektedir [11, 41]. KHM’de BKAP negatif tepe süresinde uzama gözlenirken KHN’de negatif tepe süresi normal sınırlar içerisinde kalmaktadır [11, 31, 32, 34]. Bu durumun patofizyolojide rolü olan ve kas lifi membranındaki eksitabilitede azalmaya neden olan sodyum kanalopatisinden kaynaklandığı düşünülmektedir [34]. Ayrıca BKAP negatif tepe süresindeki uzama hem proksimal hem de distal uyarımda benzer morfolojide ortaya çıkmakta ve senkron dispersiyon olarak adlandırılmaktadır [171]. Bu da normal insanlarda görülen fizyolojik dispersiyon ve demiyelinizan nöropatilerde görülen temporal dispersiyondan morfolojik olarak farklıdır [172]. BKAP süresindeki bu uzama özellikle alt ekstremiteelerde daha belirgin ve normal sürenin iki üç katına ulaşabilecek düzeydedir [31, 34]. Duyusal sinir aksiyon potansiyellerinin (DSAP) amplitüdü ise KHN’de düşük iken KHM’de normaldir [11, 38, 41]. Sinir iletim hızları ise normal ya da normale yakın saptanmaktadır [10, 11].

2005 yılında Bolton ve ark. tarafından önerilen ve daha sonraki çalışmalarda farklı uyarlamalar yapılarak kullanılan KHN ve KHM için tanı kriterleri mevcuttur (Tablo 2.2 ve Tablo 2.3) [11, 22, 29, 97].

Tablo 2.2. Bolton ve ark. tarafından önerilen Kritik Hastalık Polinöropatisi Tanı Kriterleri

Kritik Hastalık Polinöropatisi için Tanı Kriterleri*

1. Kritik hastalık varlığı (sepsis, çoklu organ yetmezliği, SIRS)
2. Kardiyak ya da akciğer hastalıkları gibi nörmusküler olmayan nedenler ekarte edildikten sonra hastanın mekanik ventilatörden ayrılmasında güçlük
3. Ekstremitte güçsüzlüğü
4. Aksonal motor ve duyuşsal polinöropatinin elektrofizyolojik olarak gösterilmesi

*Bu tanı kriterleri iyi tanımlanmış olmakla birlikte birlikte belirli durumlarda tiamin eksikliği, porfiri gibi diğer akut aksonal polinöropatiler dışlanmalıdır.

Tablo 2.3. Bolton ve ark. tarafından önerilen Kritik Hastalık Miyopatisi Tanı Kriterleri

Kritik Hastalık Miyopatisi için Tanı Kriterleri*
1. DSAP amplitüdlerinin normalin alt sınırının %80'inden büyük olması
2. İğne EMG'de fibrillasyon potansiyellerin eşik ettiği ya da etmediği erken ya da normal rekrütman paternli, kısa süreli, düşük amplitüdü MÜAPlar
3. Repetitif sinir stimülasyonunda deremental yanıtın yokluğu
4. Kas histopatolojik değerlendirmesinde miyozin kaybıyla seyreden miyopati bulguları varlığı
5. BKAP amplitüdlerinin iki ya da daha fazla sinirde iletim bloğu olmaksızın normalin alt sınırının %80'inden düşük olması
6. Yüksek serum kreatin kinaz seviyesi
7. Kas ineksitabilitesinin gösterilmesi

*Kritik hastalık miyopatisi kesin tanısı için hastalarda ilk beş kriterin hepsi bulunmalıdır.

İğne elektromiyografide istirahatte spontan aktivite, istemli kasıda Motor Ünite Aksiyon Potansiyeli (MÜAP) morfolojisi ve tam kasıda rekrütman paterni değerlendirmesi tanıda kullanılmaktadır [38, 70]. MÜAP'ların optimal şekilde değerlendirilebilmesi için hastanın uyanık olup istemli kas hareketini gerçekleştirmesi gerekmektedir [38, 41, 70]. İğne EMG'de KHN ve KHM'de istirahatte denervasyon potansiyelleri (fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalga) izlenebilmektedir. KHN'de istemli kasıda yüksek amplitüdü ve süresi uzun MÜAP'larla birlikte azalmış rekrütman paterni izlenirken KHM'de ise istemli kasıda düşük amplitüdü ve kısa süreli MÜAP'larla birlikte erken rekrütman paterni izlenmektedir [41]. Her ikisinde de iyileşme döneminde iğne EMG'de istirahatte ortaya çıkan denervasyon potansiyelleri kaybolmakta ve KHM'de sinir iletim çalışmasında BKAP amplitüdüleri artıp süresi normale dönmektedir [11].

Yoğun bakım koşullarındaki artefaktlar nedeniyle zahmetli olup uzun sürebilen tam bir sinir iletim çalışmasına alternatif olarak YBÜ-EG taraması ve tanısı için tek bir motor ya da duyu sinirinin değerlendirilmesine indirgenen elektrofizyolojik test protokolleri önerilmiştir [18, 22, 30]. Bunlardan bir tanesi Latronico ve ark. tarafından

daha hızlı, kolay uygulanabilir ve güvenilir tarama testi olarak önerilen unilateral peroneal motor ve sural duyu sinir iletim çalışmasıdır [28, 29]. Randomize çok merkezli CRIMYNE çalışmalarında; peroneal motor sinir iletim çalışmasını, tam bir sinir iletimi ve iğne EMG çalışması ile tanısal doğruluk açısından karşılaştırdıklarında %100 sensitivite ve %85 spesifite ile KHN/KHM/KHNM için güvenilir bir tarama testi olarak kullanılabileceğini bildirilmiştir [28, 29]. Yine sepsis hastalarında yapılan bir çalışmada peroneal motor ve sural duyu sinir iletim çalışmalarının birlikte değerlendirildiği durumda sensitivite %100, spesifite %81 bulunmuştur [30]. Aynı grubun çeşitli yoğun bakım popülasyonları içeren bir prospektif çalışmasında ise peroneal motor iletim çalışmasının sensitivitesi %94, spesifitesi %91 ve sural duyu sinir iletim çalışmasının ise sensitivitesi %100, spesifitesi %42 saptanmıştır [22]. Bunun yanı sıra KHN ve KHM’de erken elektrofizyolojik değerlendirmenin tanısal katkısını değerlendiren seri sinir iletimi çalışmaları da yapılmıştır [173].

YBÜ-EG tanısında kullanılan diğer bir elektrofizyolojik yöntem ise doğrudan kas uyarımıdır [38, 41]. Doğrudan kas uyarımında önce rutin sinir iletim çalışması yöntemindeki uyarım şekli kullanılarak ilk BKAP elde edilip ardından kasın içine iğne ile girilerek buradan yapılan uyartım ile ikinci BKAP elde edilir. Bu elde edilen iki BKAP’ın karşılaştırılması ile de mevcut patolojinin sinir ya da kas kaynaklı olduğunun ayrımı yapılmaya çalışılır. Nöropati varlığında rutin sinir stimülasyonu ile elde edilen BKAP düşük amplitüdü olurken doğrudan kastan yapılan ikinci uyartımda sinirdeki patoloji atlanarak normal amplitüdü BKAP saptanır. Miyopati varlığında ise primer patoloji kasa lokalize ve kas uyarılabilirliğinin azalmış olması nedeniyle her iki uyarımda da BKAP amplitüdü düşük bulunmaktadır [38, 174]. Sinir uyarımı ile elde edilen BKAP amplitüdünün kas uyarımı ile elde edilen BKAP amplitüdüne oranı $<0,5$ ise nöropatiyi, $>0,5$ olması ise miyopati ya da nöromiyopati varlığını işaret etmektedir [174]. Lakin direk kas uyarımı uzmanlık gerektirmekte, uygulaması ve yorumlaması zorluk teşkil etmektedir [41].

Ayırıcı tanılar açısından nöromusküler bileşke disfonksiyonu varlığını dışlamak için ise repetitif sinir stimülasyonu (RSS) yapılmaktadır. YBÜ-EG olan hastalarda burada nöromusküler bileşke salimdir ve RSS normal sonuçlanmaktadır. Testin anormal

saptanması durumunda ise YBÜ-EG risk faktörü olarak da kabul edilen norömsküler blokör ajanların etkisi ya da altta yatan henüz tanı almamış miyastenia gravis ya da Lambert Eaton miyastenik sendrom gibi kavşak hastalıkları düşünölmelidir [20].

2.7.3. Kas ve Sinir Biyopsisi

Klinik ve elektrofizyolojik incelemelerle tanı konulamaması, YBÜ-EG dışında başka bir tanının olasılığı yüksek olması, KHM gelişimi açısından klinik risk faktörü yokluğunda, bir ayın sonunda klinik düzelmenin başlamaması durumunda veya araştırma amaçlı kas ve/veya sinir biyopsisi gerçekleştirilebilmektedir [38].

Kritik hastalık miyopatisi, akut primer bir miyopati olup kas dokusunun histopatolojik değerlendirmesinde kalın miyozin filamanlarının diffüz ya da fokal selektif kaybı en sık görölen bulgudur [11, 49, 82]. Bunun yanı sıra çap farklılıkları, angüler lifler, yağlı dejenerasyonla birlikte kas lifi atrofisi, her iki lif tipinde ya da sadece tip 2 liflerde sınırlı fibrozis, kas lifi nekrozu ve vakuolizasyon bulguları görölebilmektedir [82, 97]. Kritik hastalık miyopatisinde sinir biyopsisinde patolojik bulgu saptanmaz [82].

Kritik hastalık nöropatisinde ise otopsi çalışmalarında motor ve duyuusal sinir liflerinin primer distal aksonal dejenerasyonu, ön boynuz motor nöron hücrelerinin kromatolizisi ve dorsal kök ganglionu duyu nöron hücrelerinin kaybı gösterilmiştir [11, 18, 72, 97]. Sinir biyopsisinde aksonal dejenerasyonla birlikte belirgin sinir lifi kaybı, miyelin yoğunluğunda hafif azalma ve değışen derecelerde rejenerasyon bulguları izlenebilmektedir [82]. Erken dönemde klinik ve elektrofizyolojik değerlendirmelerde hastada KHN tanısı düşünölmesine rağmen sinir biyopsisinde patolojik bulgu saptanamamaktadır [11, 25, 175]. Biyopsinin yapısal değışiklikler ortaya çıkmadan önceki erken dönemde alınması, çoğunlukla duyu sinirlerinden alınıp klinikte baskın olan bulgunun motor sinirlerle ilişkili olmasının bu sonuca yol açabildiğı düşünölmektedir [25, 97]. Kritik hastalık nöropatisinde, kas biyopsisinde ise denervasyona ikincil tip 1 ve tip 2 kas liflerinde atrofi ve ilerleyen dönemde kas liflerinin grup atrofisi görölebilmektedir [11, 72].

Biyopsi invaziv işlem olması, açık biyopsiye ikincil komplikasyon riski, uygulama ve değerlendirme için uzmanlık gerektirmesi nedeniyle dezavantajlara sahiptir. Bu nedenle KHM tanısı için mikrobiyopsi ile elde edilen patoloji örneklerinden seçici miyozin kaybını gösterilmesi gibi yöntemler açık biyopsiye alternatif olarak çalışılmıştır [37].

2.7.4. Kas Ultrasonografisi

Son yıllarda kas ultrasonografisinin (USG), kas atrofisi, YBÜ-EG ve ilişkili nöromusküler patolojilerdeki tanısal amaçlı ve gelişimini öngörmesi üzerine yeni çalışmalar mevcuttur [24, 176]. USG'nin, YBÜ-EG'ün saptanması, monitorizasyonu ve sonlanımın öngörülmesinde yer alabileceği düşünülmektedir [24, 177]. USG yatak başında uygulanabilen noninaviz bir yöntem olarak bazı avantajlara sahip olup kas kütlesi ve kasın iç yapısı hakkında bilgi edinilmesini sağlamaktadır [24, 38].

Kritik hastalık durumlarında USG ile kas kütlesini değerlendirilen çalışmalarda erken dönemde kas kalınlığı ve kesit alanında azalma olduğu gösterilmektedir ancak kritik hastalık varlığındaki kas kütlesindeki azalma ile YBÜ-EG ortaya çıkması arasındaki ilişki net değildir [38, 118, 178]. KHNM'de kas kalınlığındaki değişime ilişkin sınır değerler belirlenmemiştir ve çalışmalarda bu sınır değerler oluşturulmaya çalışılmaktadır [22].

Kasın iç yapısındaki ve kalitesindeki değişimleri gösteren ekojenitedeki artış miyopatinin bir göstergesi olarak kabul edilebilmekle birlikte inflamasyon varlığı, kasın yağlı ya da fibrotik infiltrasyonu gibi durumlarda kas ekojenitesi artabilmektedir [179]. Ardışık vastus lateralis biyopsileri ve rektus femoris kasının ultrasonografik bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada, USG'nin kas nekrozunu %74 sensitivite ile öngörebildiği saptanmıştır [180].

Sonuç olarak ultrasonografi yöntemleri ile ilgili YBÜ-EG için gerek prediktif gerek tanısal çeşitli çalışmalar yapılmış ise de doğrudan kritik hastalık nöromiyopatisi ile ilişkilendirilecek bir parametre henüz elde edilememiş ve protokoller, bunların validasyonu ve diğer ayırıcı tanıların dışlanması ilişkin ileri çalışmalara ihtiyaç söz konusudur [24, 38, 179].

2.7.5. Diyafram Güçsüzlüğünün Değerlendirilmesi

Diyafram fonksiyonunun ve solunumun değerlendirilmesinde ultrasonografi, frenik sinir ve diyafram EMG'si yanı sıra akciğer grafisi, arteriyel kan gazı incelemesi, solunum fonksiyon testleri, maksimum inspiratuvar ve ekspiratuvar basınçların ve transdiyafragmatik basıncın ölçülmesi gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir.

2.7.6. Biyobelirteçler

YBÜ-EG tanısında, takibinde ve tedavi hedefi için biyobelirteçlerin saptanması üzerine çalışmalar mevcuttur [10, 38]. YBÜ-EG varlığında kanda kreatin artışı saptanmakta ancak biyobelirteç olabilmek için yeterli özelliklere sahip değildir [21]. Bunun yanı sıra YBÜ-EG gelişen hastalarda plazmadaki nörofilaman düzeyleri artmakta ancak nörofilamanlar hem aksonal hasarın spesifik olmayan bir göstergesi olup hem de klinik güçsüzlük belirgin hale geldikten sonra pik seviyeye ulaşmakta ve erken tanıda fayda sağlayamamaktadır [181]. Yakın zamanda kritik hastalık ilişkili kas atrofisinin patofizyolojisinde mediatör olarak tanımlanan stres ilişkili sitokin olan GDF-15 ve onun gibi moleküller biyobelirteç adayı olma potansiyeli taşımaktadır [10, 117]. Henüz YBÜ-EG tanısında kullanılan valide edilmiş bir biyobelirteç bulunmamaktadır ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.8. Tedavi ve Önleme Stratejileri

Kritik hastalık nöropatisi y a da miyopatisinin özgül bir tedavisi bulunmaması nedeni ile gelişmesini önlemeye yönelik stratejiler ve destekleyici tedaviler üzerinde durulmaktadır [18, 41, 82].

2.8.1. Sepsis Önlenmesi ve Tedavisi

YBÜ-EG gelişimini engellemeye yönelik stratejilerin bir parçası olarak ana risk faktörlerinden biri kabul edilen sepsis ve septik şokun erken dönemde tanınıp, hızlı ve agresif tedavisinin gerçekleştirilmesi dolayısıyla enfeksiyon varlığında erken dönemde antibiyoterapinin başlanması, odak kontrolü ve etkin sıvı resüsitasyonu yapılması gerekmektedir [10, 40, 41, 82, 182].

2.8.2. Hiperglisemi Tedavisi

Diğer bir risk faktörü olan hiperglisemi durumunda sıkı glisemik kontrolün konvansiyonel insülin tedavisine kıyasla YBÜ-EG gelişim riskini azalttığı, mekanik ventilasyonu bağlı kalınan süreyi kısalttığı gösterilmiş ancak sıkı glisemik kontrol ile diğer bir yandan hipoglisemik olay sayısı ve mortalitenin arttığı saptanmıştır [66, 67, 76, 183]. Glisemik kontroldeki optimum glukoz düzeyi net belirlenmiş olmamakla birlikte genel kabul gören yaklaşım 180 mg/dL üzerindeki değerlerin tedavisi ve hipoglisemiden kaçınılmasıdır [41].

2.8.3. Erken Mobilizasyon

YBÜ'deki immobilizasyon sonucunda, doğrudan kas dejenerasyonunu takiben kas atrofisi ve kuvvet kaybı gerçekleştiği bilinmektedir [5, 83]. Bunun yanı sıra immobilizasyon çeşitli komplikasyonlara da önyak olmaktadır. Erken mobilizasyonun, sedasyonun azaltılması ya da erken dönemde kesilmesinin, erken dönemde rehabilitasyona başlanmasının, kritik hastalıkla ilişkili komplikasyonları ve YBÜ-EG gelişme sıklığını azalttığı ve daha iyi fonksiyonel sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir [41, 82, 86, 87, 184, 185]. Düzenli fizyoterapinin dışında yatak içi pedal çevirme uygulaması ile kuadriseps kasının kuvvetinin artırılarak uzun dönemde fonksiyonel bağımsızlık elde edilebildiği ve hayat kalitesinin yükseldiği belirtilmiştir [186]. Mekanik ventilatöre bağlı olan hastalarda da yatışın en erken döneminde mobilizasyona

başlanmasında güvenlik sakıncası olmadığı ve faydalı olduğu bulunmuştur [184]. Bunun yanı sıra yakın zamanda yapılan bir çalışmada yoğun bakımda mekanik ventilasyon esnasında yapılan erken aktif mobilizasyonun rutin yoğun bakım mobilizasyon uygulamalarına göre sağkalımı artırmayıp daha fazla advers olayla ilişkili olduğu da saptanmıştır [3].

Bir diğer yöntem ise erken mobilizasyon gerçekleştiremeyecek olan hastalarda uygulanan elektriksel kas uyarımıdır [10]. Elektriksel kas uyarımı ile ilgili olarak YBÜ-EG gelişme sıklığını, kas kaybını ve mekanik ventilatöre bağlı kalınan süreyi azaltıp motor muayenede gelişme sağladığını gösteren çalışmalar yapılmıştır [187-189].

Diyafram da yine inaktif olması durumunda hızlı bir şekilde atrofiye gitmekte ve disfonksiyone hale gelmektedir [84, 85]. Bu nedenle erken dönemde hastayı mekanik ventilatörden ayırmak, spontan solunum kontrolü ile en kısa sürede spontan ventilasyon modlarında geçilip eş zamanlı olarak solunum kaslarının yorulması da engellenmelidir [10, 41, 190].

2.8.4. Nütrisyon

Yoğun bakım ünitelerinde hastaların yatıştan sonraki ilk 24-48 saat içerisinde beslenmeye başlanması ve enteral nütrisyonun, parenteral nütrisyona tercih edilmesi önerilmekte ancak kalori ihtiyacı miktarı konusunda netlik yoktur [191]. Nütrisyon YBÜ-EG gelişiminde rolü tartışmalı olan unsurlardan biridir [82]. Malnütrisyonun YBÜ-EG gelişimine neden olduğu ve bu süreçte parenteral nütrisyon ile katabolik süreçle savaşarak bu tablonun engellenebileceği düşünülse de randomize kontrollü çalışmalarda parenteral nütrisyonun koruyucu etkisi gösterilememiş, aksine bir kısmında bağımsız bir risk faktörü olduğu veya YBÜ-EG insidansını artırdığı saptanmıştır [7, 61, 63, 67, 68, 79, 82]. Alta yatan neden olarak, kritik hastalığın ilk günlerinde baskılanan anabolizmanın devam eden dönemde düzelmesi ve katabolizmanın aynı düzeyde devam etmesi, bu süreçte protein sentezinin protein desteğine refaktör olup anabolik direnç olması nedeniyle kritik hastalığın erken döneminde yapılan kalori ve protein desteğinin katabolik tabloyu iyileştirmeyip kas atrofisini ve YBÜ-EG gelişim riskini ve artırması öne sürülmüştür [79,

118]. Bunun dışında besin maddelerinin özellikle aminoasitlerin, hasar görmüş organellerin ve büyük protein agregatlarının ortadan kaldırılmasını sağlayan otofajiyi baskıladığı, buna ikincil olarak kas kalitesinin olumsuz etkilendiği ve kritik hastalık sürecinde kas kaybının artmasına neden olabileceği de öne sürülmüştür [79, 82, 118]. Mitokondriyal fonksiyonlarda ve yağ asidi oksidasyonundaki bozulma, ATP, kreatin ve fosfokreatin azalmasına bağlı olarak da kas dokusunda enerji eldesinde lipitlerden kullanılamamaktadır [147].

Klinik sonuçları açısından enteral yoldan yüksek proteinli hipokalorik veya normokalorik beslenme arasında fark saptanmamakla birlikte hipokalorik beslenen grupta daha az insülin ihtiyacı olduğu izlenmiştir [191]. Ayrıca akut akciğer hasarı ile takip edilen hasta grubunda ise düşük enerjili trofik beslenme ile standart enteral beslenme karşılaştırılmasında, ilk bir hafta boyunca trofik beslenen grupta ventilatörden bağımsız geçen gün sayısının ve 60 günlük mortalitenin azalmadığı ancak tam dozda standart enteral beslenme uygulanan grupta gastrointestinal yan etki ve insülin kullanımının daha yüksek olduğu gözlenmiştir [192]. YBÜ-EG tablosu açısından bir yararı gösterilememesi ve diğer komplikasyonlarda artışa neden olabilmesinden ötürü erken dönemde beslenme hedeflerine ulaşılması yerine düşük kalorili yüksek proteinli beslenme uygulanması kabul görmektedir [191, 192].

2.8.5. İlaçlar

Sedatifler hem immobilizasyonu artırarak hem de bazıları ek olarak kasın uyarılabilirliğini azaltarak YBÜ-EG gelişimine neden olmaktadır. Sedatif ajanlar için mümkün olan kısa süre ve en düşük dozda kullanımı ve erken dönemde kesilmesi önerilmektedir [18]. Bunun dışında YBÜ-EG gelişiminde rolü olduğu düşünülen nöromusküler blokör, glukokortikoidler, aminoglikozidler, norepinefrin ve vazokonstriktör ilaçlar gibi diğer nörotoksik potansiyele sahip medikal ajanlar da yine mümkün olan en kısa sürede, en düşük dozda kullanılıp, en erken dönemde de kesilmelidir [82].

2.8.6. Tedavi Çalışmaları

İntravenöz immünoglobulin, büyüme hormonu, oksandrolon, glutamin gibi çeşitli ajanlarla yapılan çalışmalar bulunmakla birlikte YBÜ-EG'nin tedavisi açısından klinik fayda gösteren bir sonuca ulaşılamamıştır [82, 193-198]. Çeşitli çalışmalarda denenen diğer yeni ajanlar ise BGP-15, vamorolon ve rüksolitinibdir [199].

2.9. Prognoz

Yoğun bakım hastalarında bu tablonun varlığı %40'lara varan göz ardı edilemeyecek oranlarda görülebilmekte [2], hastalarda altta yatan hastalığın etkisinin üzerine ek iyileşmeyi etkileyen uzun süreli sonuçlar, uzamış mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süresi, artmış maliyet, özürlülük, morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir [3-5, 11, 21, 38-40, 58]. YBÜ-EG tablosu gelişimine ikincil hastane içinde %30 ve bir yıllık %13'e varan oranlarda mortalite artışı ile birlikte %30 oranında da hastane maliyetinde artış izlenmektedir [200]. Bu hasta grubunda mortalite nedenleri arasında en sık sepsis nedeniyle ortaya çıkan ve çoklu organ yetmezliğinin eşlik ettiği şok tablosu yer almaktadır [201].

YBÜ-EG tablosunda iyileşme uzun zaman içerisinde kademeli bir şekilde gerçekleşmekte bu süreç bazen 1-2 yıla kadar uzayabilmektedir [38, 41, 169, 202]. Koch ve ark. gerçekleştirdiği bir çalışmada KHN, KHM ve KHNM tanılarıyla YBÜ'den taburcu olan hastaları bir yıl sonra tekrar değerlendirdikleri çalışmada KHM hastalarının %50'sinin, KHNM hastalarının %27'sinin normal fiziksel kapasiteye eriştiklerini, yine KHNM grubunun %36'sının günlük yaşam aktivitelerinde yardıma ihtiyaç duyduğunu, %18'inin sadece ev içerisinde desteksiz mobilize olduğunu, diğer %18'inin ise destekle mobilize olduğunu ya da hiç mobilize olamadığını saptamışlardır. Takip elektrofizyolojik değerlendirmelerinde ise KHM grubunun %87,5'inde tam düzelme, KHNM grubunun ise %54,5'inde tam düzelme izlendiği görülmüştür [203]. CRIMYNE çalışmasında 1 yıllık izlemde altı KHM hastasında birinin öldüğü, beşinin tamamen iyileştiği; 3 KHNM hastasından birinin öldüğü, birinin iyileştiği, birinin tetraplejik kaldığı; 4 KHN

hastasından ise birinin iyileştiği, ikisinin kas güçsüzlüğünün sebat ettiği ve birinin tetraplejik kaldığı gözlenmiştir [169].

Yaşlı hastalarda ve KHN grubunda prognoz daha kötü ve kalıcı özürlülükler görülürken genç hastalarda ve KHM grubunda düzelme daha hızlı ve iyi şekilde olmaktadır [41, 169]. Genç ve parezisi ağır olmayan hasta grubunda tam düzelme izlenebilmektedir [169]. Bu nedenlerle nispeten daha iyi prognozlu olması ve rehabilitasyon ile fonksiyonların yeniden kazanılabilmesi nedeniyle kritik hastalık miyopatisinin erken dönemde saptanabilmesini sağlayabilecek yeni yöntemlerin bulunması değer arz eden güncel bir araştırma alanıdır [35-37].

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, 2023/11-44 karar numarası ile T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından alınan onay sonrasında Mayıs - Temmuz 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizi de Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.1. Vaka ve Kontrol Grubunun Seçimi

3.1.1. Vaka Grubu

Çalışmanın vaka grubu Mayıs - Temmuz 2023 tarihleri arasında herhangi bir nedenle Hacettepe Üniversitesi Yoğun Bakım Üniteleri'nde yatan, kendisi ya da yakını çalışmaya katılmayı kabul eden kişilerden oluştu. Vaka grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri şu şekilde belirlendi;

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- On sekiz yaşından büyük olmak
- Klinik ve nörolojik muayene ile kritik hastalık nöromiyopatisi geliştiği düşünüldüğü

Dışlama kriterleri:

- En az üç haftalık yaşam beklentisinin olmaması

3.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubuna ise EMG ünitesinde rutin tetkiki olan hasta yakınlarından ve sağlıklı gönüllülerden çalışmaya katılmayı kabul eden on sekiz yaşından büyük kişiler dahil edildi. Bilinen nöromusküler hastalığı, diabetes mellitus tanısı, malignite ve kemoterapi öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Çalışmanın Dizaynı

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara rutin sinir iletim çalışması ve iğne EMG incelemesi yapıldı. Elektrofizyolojik olarak KHM veya KHNM tanısı saptanmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Elektrofizyolojik incelemelerinde KHM ya da KHNM saptanan hastalara bu rutin incelemeler sırasında elektriksel uyarım şiddeti istenilen motor yanıt büyüklüğüne ulaşmaya kadar giderek artırılması prensibine dayanarak ilk BKAP amplitüdünün görüldüğü uyarım şiddetinden maksimum amplitüdün elde edildiği şiddete kadar artışlarla elde edilen BKAP'lar kaydedildi.

Kontrol grubuna ise unilateral üst ekstremitede motor ve duyu sinir iletim çalışması yapıldı ve onun bir komponenti olan çalışma protokolünde belirlenen sinir iletim çalışması yapıldı ve rutin incelemeler sırasında elektriksel uyarım şiddeti istenilen motor yanıt büyüklüğüne ulaşmaya kadar giderek artırılması prensibine dayanarak ilk BKAP amplitüdünün görüldüğü uyarım şiddetinden maksimum amplitüdün elde edildiği şiddete kadar artışlarla elde edilen BKAP'lar kaydedildi. Rutin sinir iletim çalışmalarında patoloji saptanan olgular çalışmadan çıkartıldı.

3.3. Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Kaydı

3.3.1. Vaka Grubu

Çalışmaya dahil edilen yoğun bakım hastalarında klinik ve muayene bulguları, radyolojik ve laboratuvar incelemeleri sonucunda elde edilen aşağıdaki veriler kaydedildi:

- Yaş, cinsiyet, el dominansı
- Boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ)
- Yatış nedeni
- Bilinen hastalıklar ve cerrahi öyküsü
- Sigara ve alkol kullanımı
- Nörolojik Muayene bulguları ve MRC toplam skoru
- Fizik Muayene

- Kullanılan İlaçlar
- Glukokortikoid, nöromusküler blokör, antibiyotik, vazopressör, sedatif ilaç ve parenteral nutrisyon öyküsü
- Yoğun bakım ünitesinde yatış süresi
- Mekanik ventilasyon varlığı ve süresi
- Enfeksiyon öyküsü ve türü
- Sepsis ve septik şok varlığı (Sepsis ve septik şok değerlendirmesi Seymour ve ark. tarafından tanımlanan kriterler esas alınarak yapıldı [204]), sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, çoklu organ yetmezliği, renal replasman ve hiperglisemi öyküsü
- Lökosit, lenfosit, nötrofil, kreatin (Cre), Kan Üre Azotu (BUN), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), Prokalsitonin (Prc), Prealbumin (PreA), Total kreatin kinaz (CK), Hemogloblin A1c (HbA1c)

Hastaların yoğun bakım ünitelerinde yattıkları sürede aldıkları ilaçlar kaydedilirken oftalmik solüsyonlar, topikal uygulanan krem, losyon ve pomadlar, kan ve kan ürünleri dahil edilmedi.

3.3.2 Kontrol Grubu

Çalışmanın kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllere ilişkin aşağıdaki bilgiler kaydedildi:

- Yaş, cinsiyet, el dominansı
- Boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi
- Bilinen hastalıklar ve cerrahi öyküsü
- Kullanılan ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı

3.4. Sinir İletim Çalışmaları ve İğne Elektromiyografi

Kritik hastalık nöropatisi, kritik hastalık miyopatisi ve kritik hastalık nöromiyopatisinin elektrofizyolojik tanısı için aşağıda belirtilen motor ve duyu sinir iletimi çalışmaları ve iğne EMG incelemeleri gerçekleştirildi. Sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG erişilebilir olan taraftan yapıldı. Çalışmada Medtronic Keypoint (Denmark) EMG cihazı kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerde stimülatörün ve kayıt elektrotlarının yerini sabit hale getirmek için cilt işaretleme kalemi ile işaretlenip çıkartılabilir bant yardımıyla sabitlendi.

Motor sinir iletim ve F dalgası çalışması aşağıda belirtilen kaslara yerleştirilen Ag/Ag-Cl yüzeyel kayıt elektrotları ile gerçekleştirildi. Aşağıda belirtilen sinirler yüzeyel elektrotlar ile elektriksel olarak supramaksimal uyarılarak distal ve proksimal birleşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) ve F dalgaları kaydedildi.

- a. Median sinir el bileği ve dirsekten uyarılarak abdüktör pollisis brevis (APB) kasından,
- b. Ulnar sinir el bileği ve dirsekten uyarılarak abdüktör digiti minimi (ADM) kasından,
- c. Peroneal sinir ayak bileği ve fibula başından uyarılarak ekstansör digitorum brevis (EDB) kasından,
- d. Tibial sinir iç malleol ve popliteal fossadan uyarılarak abdüktör hallüsis (AH) kasından kayıt alındı.

Elde edilen verilerden bu sinirler için distal ve proksimal BKAP amplitütleri, alanları ve negatif tepe süreleri, motor iletim hızları, distal latans ve F dalga latansı ölçümleri gerçekleştirildi.

Duyu iletim çalışması aşağıda belirtilen noktalara yerleştirilen Ag/Ag-Cl yüzeyel kayıt elektrotları ile gerçekleştirildi. Aşağıda belirtilen sinirler yüzeyel elektrotlar ile elektriksel olarak uyarılarak duyu siniri aksiyon potansiyelleri (DSAP) kaydedildi.

- a. Median sinir 2. parmaktan uyarılarak el bileğinden
- b. Ulnar sinir 5. parmaktan uyarılarak el bileğinden
- c. Sural sinir dış malleoldan uyarılarak uyluk lateralinden kayıt alındı.

Elde edilen verilerden bu sınırlar için DSAP amplitüdü ve duyu iletim hızları ölçümleri gerçekleştirildi.

Hastaların motor iletim çalışmalarında KHM/KHNM ile uyumlu bulgular saptanması durumunda (distal ve proksimal BKAP amplitüdülerinde düşüklük, negatif süresinde uzama ile birlikte olan ya da olmayan DSAP amplitüdülerinde düşüklük, iletim hızlarında yavaşlama) iğne EMG polinöropati ve miyopati protokolü uygulanarak konsantrik iğne EMG elektrotları ile tibialis anterior ve iliopsoas kaslarında iğne EMG incelemesi gerçekleştirildi. İğne EMG incelemesi ile anormal spontan aktivite varlığı, motor ünite aksiyon potansiyellerinin morfolojisi ve katılım paterni değerlendirildi.

3.5. Uyarım Şiddeti – Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli Süresi Çalışması

EMG incelmesi sonrası KHM/KHNM tanısı konulan hastalarda ve kontrollerde ulnar sinirin el bileğinden distal uyarımı ve ADM kasından kayıtlı elektriksel uyarım şiddeti istenilen motor yanıt büyüklüğüne ulaşmaya kadar giderek artırılması prensibine dayanarak ilk BKAP amplitüdünün görüldüğü uyarım şiddetinden maksimum amplitüdün elde edildiği şiddete kadar artışlarla elde edilen BKAP'lar kaydedildi:

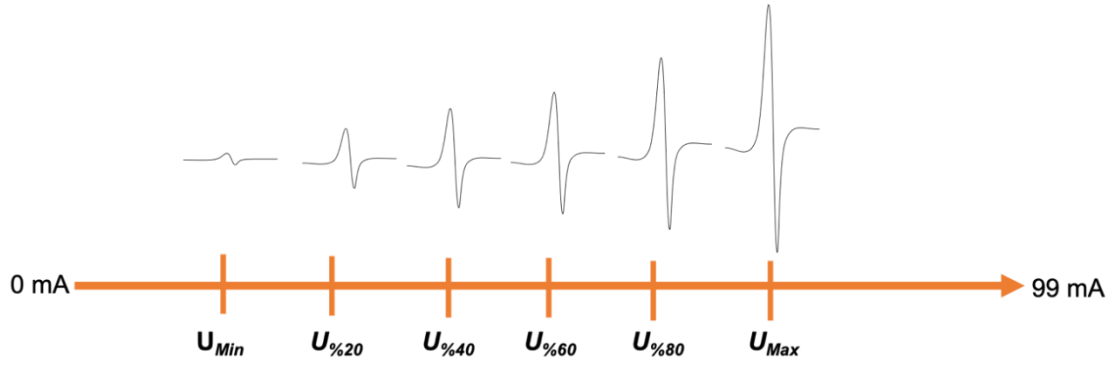
- Kas aksiyon potansiyelinin saptandığı minimal uyarım şiddeti (U_{Min}) belirlendi (Şekil 3.1).
- Supramaksimal uyarım ile elde edilen BKAP amplitüdünün elde edildiği maksimal uyarım şiddeti (U_{Max}) belirlendi (Şekil 3.1).
- $[U_{Max} - U_{Min}]$ uyarım aralığı 5 eşit parçaya bölünerek 4 tane yüzdelik uyarım şiddeti (U_{20} , U_{40} , U_{60} , U_{80}) daha belirlendi (Şekil 3.2).
- Her 6 uyarım şiddetinde beş ardışık uyarım yapılarak elde edilen ortalama BKAP'ların amplitüdü ($Amp_{U_{Min}}$, $Amp_{U_{20}}$, $Amp_{U_{40}}$, $Amp_{U_{60}}$, $Amp_{U_{80}}$, $Amp_{U_{Max}}$) hesaplandı (Şekil 3.3).
- BKAP'ların negatif tepe süresi ($Süre_{U_{Min}}$, $Süre_{U_{20}}$, $Süre_{U_{40}}$, $Süre_{U_{60}}$, $Süre_{U_{80}}$, $Süre_{U_{Max}}$) hesaplandı (Şekil 3.4).

- f. Her bir uyarım şiddetinde elde edilen negatif tepe sürelerinin $Süre_{U_{Max}}$ 'a oranı ($MaxOran_{Süre_{U_{Min}}}$, $MaxOran_{Süre_{U_{20\%}}}$, $MaxOran_{Süre_{U_{40\%}}}$, $MaxOran_{Süre_{U_{60\%}}}$, $MaxOran_{Süre_{U_{80\%}}}$) hesaplandı.

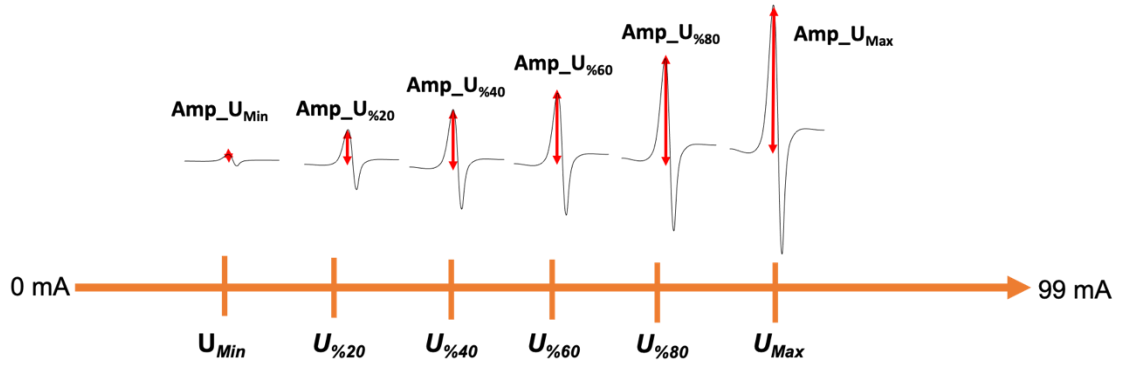
Olney ve ark. yapmış olduğu başka bir çalışmada normal popülasyonda ulnar sinirin el bileği, dirsek altı ve dirsek üstünden yapılan uyarımlarında ADM'den elde edilen BKAP negatif süresinin daha proksimal lokalizasyonlu uyarımlarda temporal dispersiyona bağlı olarak arttığını göstermişlerdir [205]. Biz de bu nedenle çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun karşılaştırmasında ulnar sinir uyarımı ile ADM kasından elde ettiğimiz BKAP ölçümlerinde uyarım noktası olarak el bileği lokalizasyonu tercih ederek temporal dispersiyonun BKAP negatif tepe süresi üzerindeki etkisini minimize etmeyi hedefledik. Sinir uyarımında, uyarım süresinin etkisine bakıldığında 1 ms'den 0,1 ms'ye doğru azalışta BKAP analizinde uyarılan motor ünitelerde eğrinin başlangıç ve sonlanımında variabilitenin azaldığı ve düşük uyarım sürelerinde uyarılma için gerekli olan eşik şiddetin arttığı gösterilmiştir [206-208]. Biz de çalışmamızda uyarım şiddetindeki artışla eklenen motor ünite sayısında daha yüksek hassasiyeti elde etmek ve düşük uyarım şiddetlerindeki variabiliteyi azaltmak amacıyla uyarım şiddetini 0,1 ms olarak belirledik. Yine BKAP analizlerinde varyabiliteyi azaltmak amacı ile her uyarım şiddetinde beş ardışık uyarımın ortalamasını hesapladık.



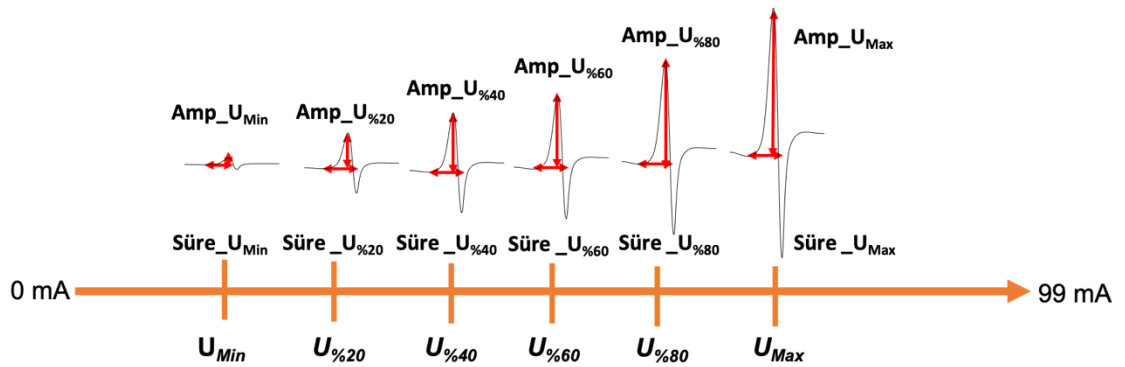
Şekil 3.1. Minimal uyarım şiddeti (U_{Min}) ve maksimal uyarım şiddetinin (U_{Max}) belirlenmesi



Şekil 3.2. $U_{20\%}$, $U_{40\%}$, $U_{60\%}$ ve $U_{80\%}$ uyarım şiddetlerinin belirlenmesi



Şekil 3.3. Amp_U_{Min} , $Amp_U_{20\%}$, $Amp_U_{40\%}$, $Amp_U_{60\%}$, $Amp_U_{80\%}$, Amp_U_{Max} hesaplanması



Şekil 3.4. $Süre_U_{Min}$, $Süre_U_{20\%}$, $Süre_U_{40\%}$, $Süre_U_{60\%}$, $Süre_U_{80\%}$, $Süre_U_{Max}$ hesaplanması

3.6. İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz, SPSS® (Statistical Package for Social Sciences 22 for Windows IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım sergilemeyenler ortanca ve minimum – maksimum değerleri, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. Değişkenlerin dağılımlarına yönelik normallik analizi Shapiro – Wilks testi ve histogram grafikleri ile değerlendirilmiştir.

Normal dağılım göstermeyen bazı sayısal değişkenlerde karekök ya da ters dönüşüm yöntemi uygulanarak bu değişkenlerin de normal dağılım göstermesi sağlanmıştır.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerde Amplitüd, Süre ve MaxOran parametreleri için 2 düzeyli [UYARIM ŞİDDETİ ve GRUP (*HASTA, KONTROL*)] tekrarlı ölçümler için varyans analizi (ANOVA) istatistiksel analiz için kullanılmıştır. *p* değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Mayıs – Temmuz 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Yoğun Bakım Ünite'lerinde yatan ve takip eden hekimi tarafından klinik ve nörolojik muayene ile kritik hastalık nöropatisi / miyopatisi / nöromiyopatisi geliştiği düşünülen 13 hasta oldu.

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve diğer koşulları sağlayan bu hastalardan iki tanesi elektrofizyolojik değerlendirme sonrasında kritik hastalık nöropatisi, kritik hastalık miyopatisi ya da kritik hastalık nöromiyopatisi tanılardan herhangi biri saptanmaması nedeniyle dışlandı. Böylelikle çalışmaya 11 hasta dahil edildi ve prospektif bir şekilde uyarım şiddeti – BKAP süresi ilişkisi çalışması gerçekleştirildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve diğer koşulları sağlayan 13 sağlıklı gönüllü oldu. Bu gönüllülerden bir tanesinin elektrofizyolojik değerlendirmesinde median – ulnar anastomoz saptanması nedeniyle dışlandı. Böylelikle çalışmaya 12 kontrol dahil edildi ve prospektif bir şekilde uyarım şiddeti – BKAP süresi ilişkisi çalışması gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $59,18 \pm 20,22$ iken kontrollerin yaş ortalaması $43,75 \pm 3,47$ idi. Yoğun bakım ünitesinde edinilmiş güçsüzlük tablosu gelişen hastaların yaş ortalaması kontrollere göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,037$). Yoğun bakım ünitesinde edinilmiş güçsüzlük tablosu gelişen hastaların 5'i (%45), kontrollerin ise 9'u (%75) kadındı. Kontrol grubunda kadın cinsiyet daha fazla olmakla birlikte iki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,214$). Hastaların ve kontrollerin demografik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	<i>p</i> değeri
Yaş yıl, ortalama \pm SD	59,18 \pm 20,22	43,75 \pm 3,47	0,037
Cinsiyet sayı, (yüzde)			
Kadın	5 (%45)	9 (%75)	0,214
Erkek	6 (%55)	3 (%25)	
El dominansı sayı, (yüzde)			
Sağ	11 (%100)	12 (%100)	n/A
Sol	0 (%0)	0 (%0)	
Boy cm, ortalama \pm SD	168,90 \pm 3,16	165,75 \pm 11,45	0,499
Vücut Ağırlığı kg, ortalama \pm SD	75,73 \pm 5,82	70,83 \pm 10,11	0,516
BKİ kg/m ² , ortalama \pm SD	26,20 \pm 1,26	34,76 \pm 9,70	0,895
Sigara sayı (yüzde)	3 (%27)	3 (%25)	1,000
Alkol sayı (yüzde)	1 (%9)	0 (%0)	0,478

SD: standart deviasyon, cm: santimetre, kg: kilogram, kg/m²: kilogram/metrekare,
n/A: hesaplanamayan değer

Eşlik eden dahili hastalıklar hem hasta hem de kontrol grubunda çeşitlilik gösterse de diabetes mellitus varlığı dışında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p=0,037$) (Tablo 4.2). Diabetes Mellitus varlığının, kontrol grubunu dışlama kriterleri içerisinde yer alması nedeniyle bu sonucun ortaya çıktığı çıkarımına varıldı.

Hastaların primer yatış nedenlerine baktığımızda 5'i (%45) serebrovasküler hastalık, 3'ü (%27) pnömoni, 1'i (%9) metabolik hastalık, 1'i (%9) pulmoner tromboemboli ve 1'i (%9) de travma nedeni ile başvurmuştu (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunda eşlik eden dahili hastalıklar

	Hasta grubu Sayı (yüzde)	Kontrol grubu Sayı (yüzde)	<i>p değeri</i>
Hipertansiyon	6 (%54)	2 (%17)	<i>0,089</i>
Hiperlipidemi	2 (%18)	1 (%8)	<i>0,590</i>
Diabetes Mellitus	4 (%36)	0 (%0)	<i>0,037</i>
Koroner Arter Hastalığı	3 (%27)	0 (%0)	<i>0,093</i>
İnme	3 (%27)	0 (%0)	<i>0,093</i>
Malignite	1 (%9)	0 (%0)	<i>0,478</i>
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	1 (%9)	0 (%0)	<i>0,478</i>
Aritmi	1 (%9)	0 (%0)	<i>0,478</i>
Kalp Kapak Hastalığı	1 (%9)	0 (%0)	<i>0,478</i>
Hipotiroidi	0 (%0)	2 (%17)	<i>0,478</i>

Tablo 4.3. Hastaların primer yatış nedenleri

	Hasta Grubu Sayı (yüzde)
Serebrovasküler Hastalık	5 (%45)
İskemik inme	3 (%27)
Hemorajik inme	1 (%9)
Sinüs Ven Trombozu	1 (%9)
Pnömoni	3 (%27)
Metabolik Hastalık	1 (%9)
Pulmoner Tromboemboli	1 (%9)
Travma	1 (%9)

Yoğun bakımda edinilmiş güçsüzlük tablosu için literatürde bildirilen olası risk faktörlerinin hasta grubundaki görülme sıklığına bakıldı (Tablo 4.4). En sık olarak saptanan hiperglisemi hastaların 10'unda (%91) görüldü. Bunu sırasıyla azalan sıklıkla enfeksiyon varlığı ve antibiyoterapi kullanımı, glukortikoid kullanımı, sedasyon kullanımı, mekanik ventilasyon öyküsü, sepsis öyküsü, septik şok öyküsü, vazopressör kullanımı, nöromusküler blokör kullanımı, renal replasman tedavisi ve parenteral nütrisyon izledi.

Tablo 4.4. YBÜ-EG gelişimindeki olası risk faktörlerinin hasta grubundaki sıklığı

Risk Faktörleri	Hasta grubu sayı (yüzde)
Yoğun Bakım Yatış Öyküsü	11 (%100)
Yoğun Bakım Yatış Süresi gün, ortalama \pm SD	24,40 \pm 4,57
Glukokortikoid Kullanım Öyküsü	8 (%73)
Nöromusküler Blokör Kullanım Öyküsü	3 (%27)
Antibiyotik Kullanım Öyküsü	9 (%82)
Vazopressör Kullanım Öyküsü	3 (%27)
Sedasyon Öyküsü	8 (%73)
Parenteral Nutrisyon Öyküsü	1 (%9)
Mekanik Ventilasyon Öyküsü	6 (%54)
Mekanik Ventilasyon Süresi gün, ortalama \pm SD	20,33 \pm 5,46
Enfeksiyon Öyküsü	9 (%82)
Sepsis Öyküsü	5 (%45)
Septik Şok Öyküsü	3 (%27)
Renal Replasman Tedavisi Öyküsü	2 (%18)
Hiperglisemi Öyküsü	10 (%91)
SD: standart deviasyon	

Enfeksiyon öyküsü olanlarda enfeksiyon türlerinin görülme sıklığına bakıldığında ise en sık pnömoni ve takiben intraabdominal enfeksiyon varlığı mevcuttu. Birer hastada ise ampiyem, bakteriyemi, Covid-19, idrar yolu enfeksiyonu, klinik sepsis, mediastinit ve üst solunum yolu enfeksiyonu tanıları mevcuttu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Enfeksiyon öyküsü olan hastalarda enfeksiyon türlerinin hasta grubunda görülme sıklığı

Enfeksiyon Türü	Enfeksiyon öyküsü olan hasta grubu
	Sayı (yüzde)
Pnömoni	6 (%67)
İntraabdominal Enfeksiyon	2 (%22)
Ampiyem	1 (%11)
Bakteriyemi	1 (%11)
Covid-19	1 (%11)
İdrar Yolu Enfeksiyonu	1 (%11)
Klinik Sepsis	1 (%11)
Mediastinit	1 (%11)
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	1 (%11)

4.2. Sinir İletim Çalışmaları ve İğne Elektromiyografi

Hastalara nörolojik muayene, sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG yapıldı. Hastaların tümünde derin tendon refleksleri azalmış ya da kaybolmuştu. Hastaların hem primer hastalığı hem de hasta kooperasyonu ile ilgili karıştırıcı faktörler nedeniyle motor muayene MRC motor fonksiyon skalası ile objektif olarak değerlendirilememekle birlikte hastaların tamamında primer hastalığı ile ilişkili olan güçsüzlük dışında kısmi güçsüzlük geliştiği saptandı.

Motor ve duyu iletimleri birlikte değerlendirildiğinde 7 hastada KHNM, 4 hastada ise KHM gelişmiş olduğu düşünüldü. İğne EMG’de bazı hastalarda fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar izlendi. Bir hastada MÜAP elde edilemedi. Diğer

hastalarda düşük amplitüdü, kısa süreli miyopatik MÜAPlar ve erken rekrütman paterni izlendi.

KHM/KHNM gelişen hastalardaki ve kontrollerde sinir iletim çalışmalarında ulnar sinir uyarımı ile ADM kasından kaydedilen BKAP amplitüdü ve negatif tepe süresi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,032$; $p<0,001$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Sinir İletim Çalışmalarında Ulnar Sinir Uyarımı ile ADM kasından elde edilen BKAP amplitüd ve süreleri

	Hasta Grubu Ortalama \pm SD	Kontrol Grubu Ortalama \pm SD	<i>p</i> değeri
Ulnar_ADM_amplitüd (μ V)	4175,9 \pm 2788,9	9837,4 \pm 1568,6	0,032
Ulnar_ADM_süre (ms)	8,9 \pm 2,1	5,6 \pm 0,7	< 0,001

Ms: Milisaniye, μ V: mikrovolt, SD: standart deviasyon

4.3. Uyarım Şiddeti – Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli Süresi Çalışması

Elektrofizyolojik değerlendirme sonrası KHM/KHNM tanısı konulan hastalarda ve kontrollerde ulnar sinirin el bileğinden distal uyarımı ve ADM kasından kayıpla ilk BKAP amplitüdünün görüldüğü uyarım şiddetinde, maksimum amplitüdün elde edildiği şiddetinde ve aradaki fark da beş eşit parçaya bölerek belirlenen uyarım şiddetlerinde (U_{Min} , $U_{\%20}$, $U_{\%40}$, $U_{\%60}$, $U_{\%80}$, U_{Max}) elde edilen distal BKAP'ların amplitüdü (Tablo 4.7 ve Tablo 4.8), negatif tepe süresi (Tablo 4.9 ve Tablo 4.10) ve her bir uyarım şiddetinde elde edilen negatif tepe sürelerinin maksimum amplitüdün elde edildiği uyarım şiddetindeki negatif tepe süresine oranı (Tablo 4.11 ve Tablo 4.12) hesaplandı.

Tablo 4.7. Hasta grubunda U_{Min} , $U_{\%20}$, $U_{\%40}$, $U_{\%60}$, $U_{\%80}$, U_{Max} uyarım şiddetlerinde elde edilen distal BKAP amplitüdüleri

	Amp_ U_{min} (μV)	Amp_ $U_{\%20}$ (μV)	Amp_ $U_{\%40}$ (μV)	Amp_ $U_{\%60}$ (μV)	Amp_ $U_{\%80}$ (μV)	Amp_ U_{max} (μV)
Hasta 1	131,0	718,0	1845,0	2674,0	3410,0	3878,0
Hasta 2	171,0	896,0	2056,0	2974,0	3412,0	3768,0
Hasta 3	266,0	1718,0	3042,0	3778,0	3993,0	3998,0
Hasta 4	84,6	72,4	614,0	1023,0	1216,0	1256,0
Hasta 5	112,0	422,0	1503,0	2127,0	2226,0	2907,0
Hasta 6	177,0	741,0	1027,0	1246,0	1330,0	1395,0
Hasta 7	59,0	1250,0	4355,0	8421,0	8935,0	9355,0
Hasta 8	79,0	123,0	167,0	227,0	245,0	250,0
Hasta 9	583,0	4516,0	5865,0	6267,0	6178,0	6150,0
Hasta 10	135,0	457,0	1204,0	3790,0	4946,0	5308,0
Hasta 11	163,0	332,0	910,0	4332,0	7078,0	7670,0
Ortalama	178,2 \pm	1022,3 \pm	2053,5 \pm	3350,8 \pm	3906,3 \pm	4175,9 \pm
\pm SD (μV)	146,0	1256,9	1728,1	2392,8	2686,8	2788,9

SD: standart deviasyon, μV : mikrovolt

Tablo 4.8. Kontrol grubunda U_{Min} , $U_{\%20}$, $U_{\%40}$, $U_{\%60}$, $U_{\%80}$, U_{Max} uyarım şiddetlerinde elde edilen distal BKAP amplitüdüleri

	Amp_ U_{min} (μV)	Amp_ U_{%20} (μV)	Amp_ U_{%40} (μV)	Amp_ U_{%60} (μV)	Amp_ U_{%80} (μV)	Amp_ U_{max} (μV)
Kontrol 1	35,0	2039,0	4612,0	7826,0	7413,0	8687,0
Kontrol 2	220,0	1092,0	4754,0	7415,0	8647,0	9863,0
Kontrol 3	4,0	67,0	125,0	2580,0	8537,0	9569,0
Kontrol 4	13,0	21,0	27,0	5881,0	7839,0	9569,0
Kontrol 5	22,0	150,0	4420,0	6870,0	8152,0	9676,0
Kontrol 6	20,0	478,0	6010,0	7127,0	7283,0	7337,0
Kontrol 7	92,0	1046,0	4571,0	8922,0	9834,0	10760,0
Kontrol 8	9,7	1549,0	7171,0	9630,0	9608,0	10667,0
Kontrol 9	13,3	57,9	294,0	4089,0	7439,0	10903,0
Kontrol 10	24,6	132,0	3147,0	6180,0	10736,0	11336,0
Kontrol 11	49,0	1178,0	9232,0	11414,0	12143,0	12524,0
Kontrol 12	53,0	676,0	4052,0	5705,0	6913,0	7158,0
Ortalama \pm	46,3 \pm	707,2 \pm	4034,6 \pm	6969,9 \pm	8712,0 \pm	9837,4 \pm
SD (μV)	59,9	671,8	2831,1	2385,2	1584,8	1568,6

SD: standart deviasyon, μ V: mikrovolt

Tablo 4.9. Hasta grubunda U_{Min} , $U_{\%20}$, $U_{\%40}$, $U_{\%60}$, $U_{\%80}$, U_{Max} uyarım şiddetlerinde elde edilen distal BKAP negatif tepe süreleri

	Süre_ U_{min} (ms)	Süre_ $U_{\%20}$ (ms)	Süre_ $U_{\%40}$ (ms)	Süre_ $U_{\%60}$ (ms)	Süre_ $U_{\%80}$ (ms)	Süre_ U_{max} (ms)
Hasta 1	8,0	7,1	6,7	6,6	6,7	6,7
Hasta 2	8,1	7,6	7,8	7,6	6,6	6,6
Hasta 3	8,0	8,2	7,5	7,4	7,4	7,4
Hasta 4	8,2	8,4	8,0	7,5	7,5	7,4
Hasta 5	9,2	8,3	7,8	7,4	7,4	7,3
Hasta 6	12,8	12,6	7,5	11,6	11,6	11,4
Hasta 7	14,8	12,4	11,6	10,4	9,8	9,6
Hasta 8	15,4	14,4	10,4	13,2	12,8	12,6
Hasta 9	11,4	10,0	13,2	9,3	9,2	9,1
Hasta 10	12,0	11,6	9,3	11,2	11,1	11,0
Hasta 11	9,8	9,6	11,2	8,6	8,7	8,7
Ortalama ± SD (ms)	10,7 ± 2,8	10,0 ± 2,4	9,2 ± 2,1	9,2 ± 2,2	9,0 ± 2,1	8,9 ± 2,1

SD: standart deviasyon, ms: milisaniye

Tablo 4.10. Kontrol grubunda U_{Min} , $U_{\%20}$, $U_{\%40}$, $U_{\%60}$, $U_{\%80}$, U_{Max} uyarım şiddetlerinde elde edilen distal BKAP negatif tepe süreleri

	Süre_ U_{min} (ms)	Süre_ $U_{\%20}$ (ms)	Süre_ $U_{\%40}$ (ms)	Süre_ $U_{\%60}$ (ms)	Süre_ $U_{\%80}$ (ms)	Süre_ U_{max} (ms)
Kontrol 1	5,6	6,0	6,0	6,1	5,9	5,8
Kontrol 2	4,9	5,0	5,3	5,3	5,3	5,2
Kontrol 3	3,2	4,3	4,5	4,8	4,9	4,9
Kontrol 4	3,6	5,0	5,2	6,2	6,0	4,9
Kontrol 5	4,2	5,0	5,6	5,4	5,5	5,5
Kontrol 6	5,2	6,5	6,7	6,8	6,8	6,8
Kontrol 7	5,2	5,2	5,5	5,6	5,6	5,6
Kontrol 8	4,0	4,9	5,3	5,2	5,2	5,2
Kontrol 9	2,5	4,1	4,6	5,6	5,5	5,4
Kontrol 10	4,2	5,2	5,9	5,8	5,1	5,0
Kontrol 11	3,4	5,5	7,4	7,4	7,4	7,1
Kontrol 12	2,1	3,7	6,8	6,4	6,1	5,9
Ortalama \pm SD (ms)	4,0 \pm 1,1	5,0 \pm 0,8	5,7 \pm 0,9	5,9 \pm 0,7	5,8 \pm 0,7	5,6 \pm 0,7
Ortalama + 2SD (ms)	6,2	6,6	7,5	7,4	7,2	7,0
SD: standart deviasyon, ms: milisaniye						

Tablo 4.11. Hasta grubunda U_{Min} , $U_{%20}$, $U_{%40}$, $U_{%60}$, $U_{%80}$ uyarım şiddetlerinde elde edilen distal BKAP negatif tepe sürelerinin $Süre_U_{Max}$ 'a oranı

	MaxOran_ Süre_UMin (yüzde)	MaxOran_ Süre_U%20 (yüzde)	MaxOran_ Süre_U%40 (yüzde)	MaxOran_ Süre_U%60 (yüzde)	MaxOran_ Süre_U%80 (yüzde)
Hasta 1	%119,4	%106,0	%100,0	%98,5	%100,0
Hasta 2	%122,7	%115,2	%118,2	%115,2	%100,0
Hasta 3	%108,1	%110,8	%101,4	%100,0	%100,0
Hasta 4	%110,8	%113,5	%108,1	%101,4	%101,4
Hasta 5	%126,0	%113,7	%106,8	%101,4	%101,4
Hasta 6	%112,3	%110,5	%65,8	%101,8	%101,8
Hasta 7	%154,2	%129,2	%120,8	%108,3	%102,1
Hasta 8	%122,2	%114,3	%82,5	%104,8	%101,6
Hasta 9	%125,3	%109,9	%145,1	%102,2	%101,1
Hasta 10	%109,1	%105,5	%84,5	%101,8	%100,9
Hasta 11	%112,6	%110,3	%128,7	%98,9	%100,0
Ortalama ±	%120,3 ±	%112,6 ±	%105,6 ±	%103,1 ±	%100,9 ±
SD (yüzde)	13,0	6,3	22,6	4,8	0,8

SD: standart deviasyon

Tablo 4.12. Kontrol grubunda U_{Min} , $U_{\%20}$, $U_{\%40}$, $U_{\%60}$, $U_{\%80}$ uyarım şiddetlerinde elde edilen distal BKAP negatif tepe sürelerinin $Süre_U_{Max}$ 'a oranı

	MaxOran_ Süre_UMin (yüzde)	MaxOran_ Süre_U%20 (yüzde)	MaxOran_ Süre_U%40 (yüzde)	MaxOran_ Süre_U%60 (yüzde)	MaxOran_ Süre_U%80 (yüzde)
Kontrol 1	%96,6	%103,4	%103,4	%105,2	%101,7
Kontrol 2	%94,2	%96,2	%101,9	%101,9	%101,9
Kontrol 3	%65,3	%87,8	%91,8	%98,0	%100,0
Kontrol 4	%73,5	%102,0	%106,1	%126,5	%122,4
Kontrol 5	%76,4	%90,9	%101,8	%98,2	%100,0
Kontrol 6	%76,5	%95,6	%98,5	%100,0	%100,0
Kontrol 7	%92,9	%92,9	%98,2	%100,0	%100,0
Kontrol 8	%76,9	%94,2	%101,9	%100,0	%100,0
Kontrol 9	%46,3	%75,9	%85,2	%103,7	%101,9
Kontrol 10	%84,0	%104,0	%118,0	%116,0	%102,0
Kontrol 11	%47,9	%77,5	%104,2	%104,2	%104,2
Kontrol 12	%35,6	%62,7	%115,3	%108,5	%103,4
Ortalama ±	%72,2 ±	%90,3 ±	%102,2 ±	%105,2 ±	%103,1 ±
SD (yüzde)	19,9	12,5	8,9	8,4	6,3

SD: standart deviasyon

Hasta grubunda elde edilen ortalama distal BKAP amplitüdü U_{Min} uyarı şiddetinde $178,2 \pm 146,0 \mu V$, $U_{\%20}$ uyarı şiddetinde $1022,3 \pm 1256,9 \mu V$, $U_{\%40}$ uyarı şiddetinde $2053,5 \pm 1728 \mu V$, $U_{\%60}$ uyarı şiddetinde $3350,8 \pm 2392,8 \mu V$, $U_{\%80}$ uyarı şiddetinde $3906,3 \pm 2686,8 \mu V$, U_{max} uyarı şiddetinde $4175,9 \pm 2788,9 \mu V$ saptandı (Tablo 4.13). Kontrol grubunda ise elde edilen ortalama distal BKAP amplitüdü U_{Min} uyarı şiddetinde $46,3 \pm 59,9 \mu V$, $U_{\%20}$ uyarı şiddetinde $707,2 \pm 671,8 \mu V$, $U_{\%40}$ uyarı şiddetinde $4034,6 \pm 2831,1 \mu V$, $U_{\%60}$ uyarı şiddetinde $6969,9 \pm 2385,2 \mu V$, $U_{\%80}$ uyarı şiddetinde $8712,0 \pm 1584,8 \mu V$, U_{max} uyarı şiddetinde $9837,4 \pm 1568,6 \mu V$ saptandı (Tablo 4.13). Distal BKAP amplitüdü için karekök dönüşüm yöntemi uygulanarak verilerin normal dağılım

içerisinde olması sağlandı. Hasta ve kontrol grubunda U_{Min} , $U_{\%60}$, $U_{\%80}$ ve U_{Max} uyarım şiddetlerinde BKAP amplitüdüleri arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,001$; $p=0,002$; $p<0,001$; $p=0,032$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hasta ve kontrol grubunda elde edilen ortalama distal BKAP amplitüdü

	Hasta Grubu (ortalama \pm SD)	Kontrol Grubu (ortalama \pm SD)	<i>p</i> değeri
Amp_ U_{min} (μV)	178,2 \pm 146,0	46,3 \pm 59,9	<i>0,001</i>
Amp_ $U_{\%20}$ (μV)	1022,3 \pm 1256,9	707,2 \pm 671,8	<i>0,440</i>
Amp_ $U_{\%40}$ (μV)	2053,5 \pm 1728,1	4034,6 \pm 2831,1	<i>0,160</i>
Amp_ $U_{\%60}$ (μV)	3350,8 \pm 2392,8	6969,9 \pm 2385,2	<i>0,002</i>
Amp_ $U_{\%80}$ (μV)	3906,3 \pm 2686,8	8712,0 \pm 1584,8	<i>< 0,001</i>
Amp_ U_{max} (μV)	4175,9 \pm 2788,9	9837,4 \pm 1568,6	<i>0,032</i>

SD: standart deviasyon, μ V: mikrovolt

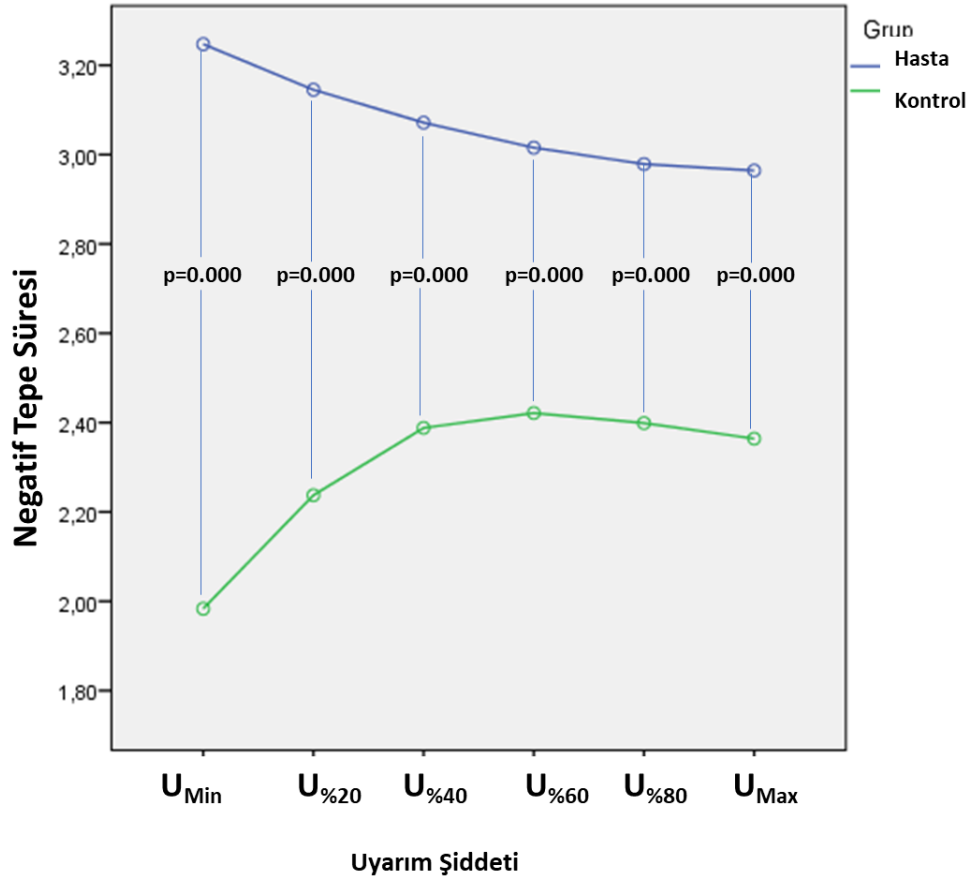
Hasta grubunda elde edilen ortalama distal BKAP negatif tepe süresi U_{Min} uyarı şiddetinde $10,7 \pm 2,8$ ms, $U_{\%20}$ uyarı şiddetinde $10,0 \pm 2,4$ ms, $U_{\%40}$ uyarı şiddetinde $9,2 \pm 2,1$ ms, $U_{\%60}$ uyarı şiddetinde $9,2 \pm 2,2$ ms, $U_{\%80}$ uyarı şiddetinde $9,0 \pm 2,1$ ms, U_{max} uyarı şiddetinde $8,9 \pm 2,1$ ms saptandı (Tablo 4.14). Kontrol grubunda ise elde edilen ortalama distal BKAP negatif tepe süresi U_{Min} uyarı şiddetinde $4,0 \pm 1,1$ ms, $U_{\%20}$ uyarı şiddetinde $5,0 \pm 0,8$ ms, $U_{\%40}$ uyarı şiddetinde $5,7 \pm 0,9$ ms, $U_{\%60}$ uyarı şiddetinde $5,9 \pm 0,7$ ms, $U_{\%80}$ uyarı şiddetinde $5,8 \pm 0,7$ ms, U_{max} uyarı şiddetinde $5,6 \pm 0,7$ ms saptandı (Tablo 4.14). Distal BKAP negatif tepe süresi için karekök dönüşüm yöntemi uygulanarak verilerin normal dağılım içerisinde olması sağlandı. Hasta grubunda U_{Min} , $U_{\%20}$, $U_{\%40}$, $U_{\%60}$, $U_{\%80}$, U_{Max} uyarım şiddetlerinde elde edilen BKAP negatif tepe süreleri kontrol grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı derecede uzun saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.14 ve Şekil 4.1). Kontrollerin BKAP negatif tepe sürelerinden elde edilen ortalama + 2SD ile normal aralık üst sınırı belirlenip hastaların BKAP negatif sürelerine bakıldığında ise yalnızca U_{Min} ve $U_{\%20}$ uyarı şiddetinde tüm hastaların değerlerinin sınırın üstünde kaldığı görülmüştür.

Ayrıca uyarım şiddetinin BKAP negatif tepe süresi üzerine etkisinin gruplar arası zıt yönde olduğu saptandı. Hasta grubunda BKAP negatif tepe süresi U_{Min} şiddetinde maksimum ve uyarım şiddeti arttıkça giderek kısalırken, sağlıklı bireylerde BKAP negatif tepe süresi beklendiği üzere U_{Min} şiddetinde minimum ve uyarım şiddeti arttıkça giderek uzuyordu (Şekil 4.2).

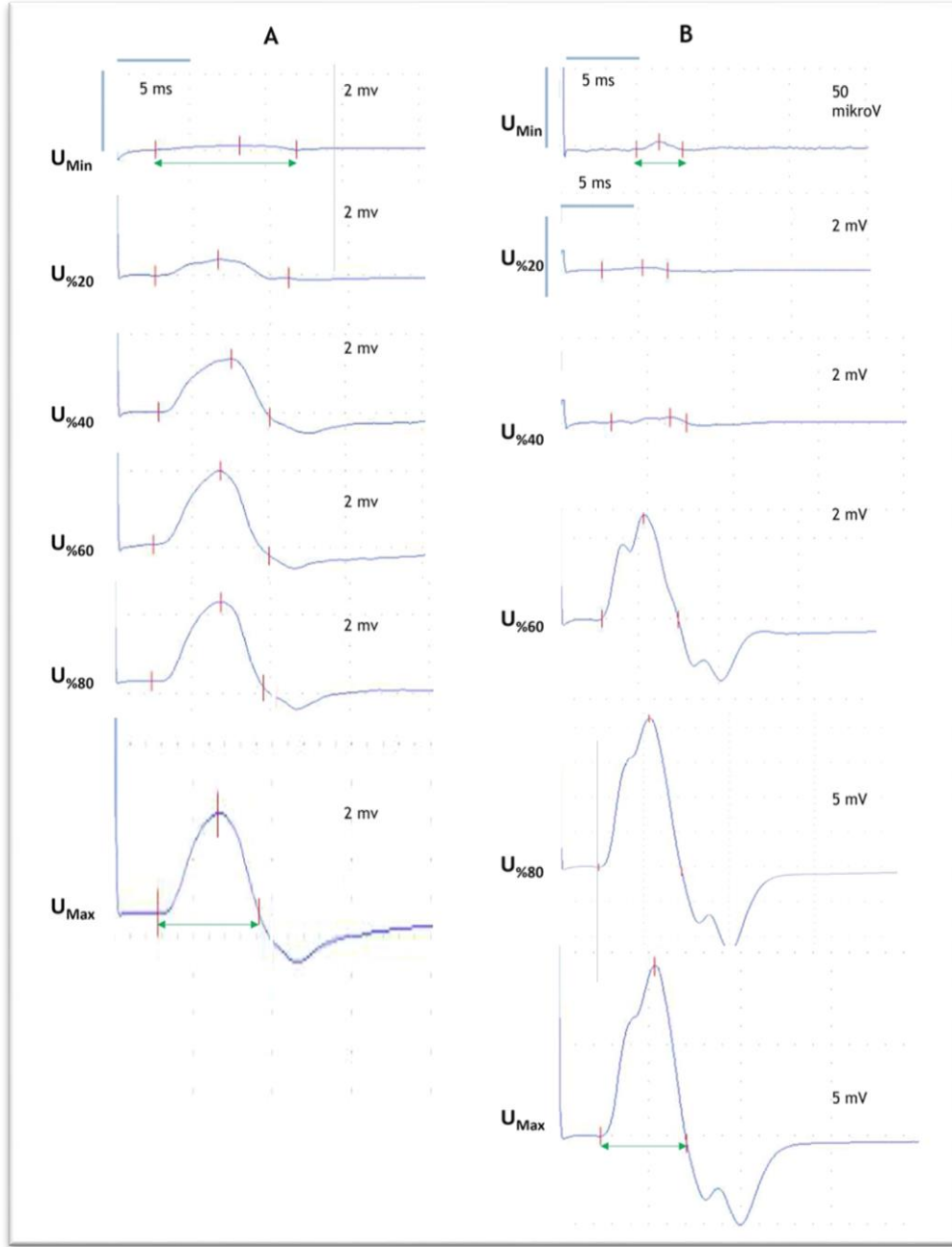
Tablo 4.14. Hasta ve kontrol grubunda elde edilen ortalama distal BKAP negatif tepe süreleri

	Hasta Grubu (ortalama \pm SD)	Kontrol Grubu (ortalama \pm SD)	<i>p</i> değeri
Süre_ U_{min} (ms)	10,7 \pm 2,8	4,0 \pm 1,1	< 0,001
Süre_ $U_{%20}$ (ms)	10,0 \pm 2,4	5,0 \pm 0,8	< 0,001
Süre_ $U_{%40}$ (ms)	9,2 \pm 2,1	5,7 \pm 0,9	< 0,001
Süre_ $U_{%60}$ (ms)	9,2 \pm 2,2	5,9 \pm 0,7	< 0,001
Süre_ $U_{%80}$ (ms)	9,0 \pm 2,1	5,8 \pm 0,7	< 0,001
Süre_ U_{max} (ms)	8,9 \pm 2,1	5,6 \pm 0,7	< 0,001

SD: standart deviasyon, ms: milisaniye



Şekil 4.1. U_{Min} , $U_{%20}$, $U_{%40}$, $U_{%60}$, $U_{%80}$, U_{Max} uyarım şiddetinde elde edilen BKAP negatif tepe süreleri. Hasta grubunda tüm uyarım şiddetlerinde elde edilen BKAP negatif tepe süreleri sırasıyla kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun saptandı ($p < 0,001$).



Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubunda U_{Min} , $U_{\%20}$, $U_{\%40}$, $U_{\%60}$, $U_{\%80}$, U_{Max} uyarım şiddetlerinde elde edilen BKAP traseleri.

Yanıtlar her uyarım şiddetinde 5 uyarımda elde edilen potansiyellerin ortalaması şeklindedir.

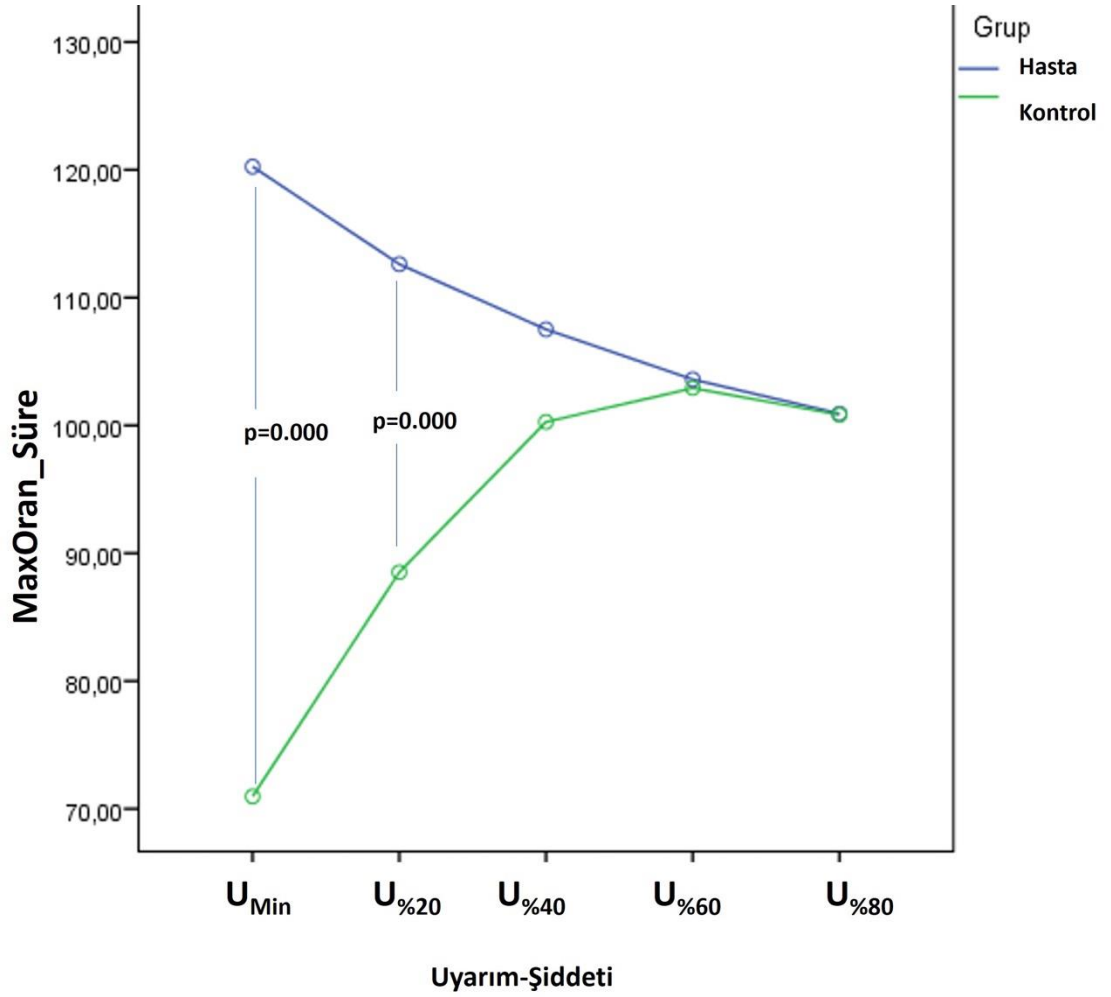
A. Hasta örneğinde BKAP negatif tepe süresi U_{Min} şiddetinde maksimum ve uyarım şiddeti arttıkça giderek kısalmakta (yeşil ok). **B.** Sağlıklı bireylerde BKAP negatif tepe süresi U_{Min} şiddetinde minimum ve uyarım şiddeti arttıkça beklediği üzere giderek uzamakta (yeşil ok).

Hasta grubunda elde edilen ortalama distal BKAP negatif tepe süresinin Süre_UMax'a oranı UMin uyarı şiddetinde %120,3 ± 13,0, U%20 uyarı şiddetinde %112,6 ± 6,3, U%40 uyarı şiddetinde %105,6 ± 22,6, U%60 uyarı şiddetinde %103,1 ± 4,8, U%80 uyarı şiddetinde %100,9 ± 0,8 saptandı (Tablo 4.15). Kontrol grubunda ise elde edilen ortalama distal BKAP negatif tepe süresinin Süre_UMax'a oranı UMin uyarı şiddetinde %72,2 ± 19,9, U%20 uyarı şiddetinde %90,3 ± 12,5, U%40 uyarı şiddetinde %102,2 ± 8,9, U%60 uyarı şiddetinde %105,2 ± 8,4, U%80 uyarı şiddetinde %103,1 ± 6,3 saptandı (Tablo 4.15). Her bir uyarım şiddetinde elde edilen distal BKAP negatif tepe sürelerinin Süre_UMax'a oranı için ters dönüşüm yöntemi uygulanarak verilerin normal dağılım içerisinde olması sağlandı. Hasta grubunda MaxOran_Süre_UMin ve MaxOran_Süre_U%20 oranları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük saptandı ($p < 0,001$, $p < 0,001$) (Tablo 4.15 ve Şekil 4.3).

Tablo 4.15. Hasta ve kontrol grubunda elde edilen ortalama distal BKAP negatif tepe sürelerinin Süre_UMax'a oranı

	Hasta (ortalama ± SD)	Kontrol (ortalama ± SD)	<i>p değeri</i>
MaxOran_Süre_UMin (yüzde)	%120,3 ± 13,0	%72,2 ± 19,9	< 0,001
MaxOran_Süre_U%20 (yüzde)	%112,6 ± 6,3	%90,3 ± 12,5	< 0,001
MaxOran_Süre_U%40 (yüzde)	%105,6 ± 22,6	%102,2 ± 8,9	0,053
MaxOran_Süre_U%60 (yüzde)	%103,1 ± 4,8	%105,2 ± 8,4	0,725
MaxOran_Süre_U%80 (yüzde)	%100,9 ± 0,8	%103,1 ± 6,3	0,837

SD: standart deviasyon



Şekil 4.3. Her bir uyarım şiddetinde elde edilen BKAP negatif tepe süresinin Süre_{U_{Max}}'a oranı. Hasta grubunda MaxOran_Süre_{U_{Min}} ve MaxOran_Süre_{U_{%20}} oranları, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük saptandı ($p < 0,001$; $p < 0,001$).

TARTIŞMA

Çalışmamızı YBÜ-EG gelişen hastalarda, daha iyi prognoza sahip ve erken dönemde kas lifinin uyarılabilirliğinin azalmasına ikincil olarak ortaya çıkıp henüz geri dönüşümsüz hasarın meydana gelmemiş olabileceği gösterilen kritik hastalık miyopatisinin gelişiminin rutin elektrofizyolojik incelemenin ana bileşeni olan sinir iletim çalışmalarında gösterilen BKAP süresindeki uzamanın daha erken dönemde ve daha özgül bir şekilde ortaya konması için yeni parametrelerin geliştirilmesi amacıyla gerçekleştirdik. Elde edilen veriler U_{Min} ve $U_{%20}$ uyarım şiddetlerinde elde edilen BKAP negatif tepe sürelerinin, rutin incelemeler sırasında kullanılan U_{Max} uyarım şiddetinde elde edilen BKAP negatif tepe süresine göre, KHM tanı ve ayırıcı tanısında daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Literatürde ilk kez kullanılan bu teknik ile diğer elektrofizyolojik özellikleri ile KHM tanısı konulan ancak U_{Max} uyarım şiddetindeki BKAP negatif tepe süresi normal sınırlar içerisinde olan hastalarda da bu uyarım şiddetlerinde anormallik saptanmıştır.

Yoğun bakım hastalarında YBÜ-EG insidansı, yapılan çalışmaların koşullarına göre değişmekle beraber %11'den %100'e kadar varabilen göz ardı edilemeyecek oranlarda görülebilmektedir [2, 21, 25, 54, 58, 63, 68]. Bu kadar sık görülebilen bu tablo aynı zamanda hastalarda altta yatan hastalığın etkisinin üzerine ek uzamış mekanik ventilasyon ve hospitalizasyon süresi, iyileşmeyi etkileyen uzun süreli sonuçlar, artmış maliyet, belirgin özürlülük, morbidite ve mortalite ile de ilişkilendirilmektedir [3-5, 11, 38-40]. Dolayısıyla, patofizyolojisinin ve risk faktörlerinin belirlenerek primer koruyucu önlemlerin sağlanabilmesi, tabloya ikincil geri dönüşümsüz sonlanımlar ortaya çıkmadan erken dönemde tanınabilmesi ile koruyucu ve tedavi edici önlemlerin alınabilmesi önem arz etmektedir. Ayrıca kritik hastalık miyopatisinin kritik hastalık nöropatisine göre daha iyi prognozlu olması ve rehabilitasyon ile fonksiyonların yeniden kazanılabilmesi, KHM'sinin erken dönemde saptanması ve ayırıcı tanısının yapılmasını daha da değerli hale getirmektedir ve bunun için çeşitli yöntemler güncel bir araştırma alanıdır [9, 35-37, 209]. KHM ile ilgili bilgi birikimimiz her geçen gün artmakla birlikte henüz altta yatan patofizyolojik mekanizma, neden olan risk faktörleri, ortaya çıkmasının önlenmesi ve

tedavisine ilişkin bilgilerde olduğu gibi erken dönemde tanınması ve ayırıcı tanısı açısından elimizdeki veriler ve yöntemler halen kısıtlıdır [5].

Yoğun bakım izlemindeki hastalarda sıklıkla mekanik ventilatörden ayrılamama ya da daha önceden var olmayan yaygın motor güçsüzlüğün saptanması ile YBÜ-EG tanısından şüphe edilmekte ve bu hastalarda ilk olarak yatak başı nörolojik muayene ile değerlendirme gerçekleştirilmektedir [15]. Nörolojik muayene ve YBÜ-EG tanısı için kullanılan MRC skalası yoğun bakım hastalarında gerek altta yatan hastalığın kendisi başlı başına motor kuvvetsizliğin nedeni olması gerekse yatış esnasında verilen medikasyonlar nedeniyle iatrojenik olarak bilinç durumu etkilenmesi ve hasta tarafından yeterli kooperasyon sağlanamaması nedeniyle ideal bir değerlendirme sağlayamamaktadır [18, 19]. Kas biyopsisi ise invaziv bir işlem olması, açık biyopsiye bağlı morbidite, uygulama ve değerlendirmede uzmanlık gereksinimi nedeniyle rutinde yer almak için pratik bir yöntem değildir [37]. Buna alternatif olarak mikrobiyopside KHM bulgusu olan miyozin kaybı gösterilebilse de patofizyolojide öncelikle sarkolemmal ineksitabilite ardından daha sonraki evrede miyozin kaybının geliştiği hipotezi nedeniyle KHM erken dönem tanısında faydasız kalabilme ihtimali mevcuttur. Kreatin kinaz gibi biyokimyasal belirteçler ve ultrasonografi yöntemleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ise de doğrudan kritik hastalık nöromiyopatisi ile ilişkilendirilecek bir parametre henüz elde edilememiştir [1, 21-24]. Bu nedenle rutin değerlendirme metodlarından biri olan elektrofizyolojik değerlendirmeler halen tanısal açıdan majör öneme sahiptir [20, 210]. İğne EMG çalışmasında hastanın uyanık ve koopere olması gerekliliği mevcut ve ağır parezi ya da plejili hastada istemli kas hareketi gerçekleştirilemeyip değerlendirilmesi mümkün olmaması nedeni ile kritik hastalık miyopati ve nöropati ayırımında eksikliğe neden olabilmektedir. Marrero ve ark. tarafından doğrudan kas uyarımı yönteminde BKAP oranı ile birlikte refrakter periyot ve sigmoid eğrinin kullanılmasının tanısal açıdan yüksek değere sahip olduğu gösterilmiş olmakla birlikte bu yöntem uygulamasının zor olması ve uzmanlık gerektirmesi nedeniyle rutinde yerini alamamıştır [211]. Sinir iletim çalışmaları bu noktada kooperasyon gerektirmemesi, non-invaziv, kolay, hızlı ve tekrarlanabilir olması, KHN, KHNM ya da KHM tanısı ve diğer ayırıcı tanı ekartasyonunda kullanılabilmesi, seri iletim çalışmalarını mümkün kılabilmesiyle erken dönemde

hastalığın tanınması, bu sayede potansiyel önleyici ve tedavi edici girişimlerin yapılması avantajlarına sahiptir.

Literatürde bu amaçla YBÜ-EG'ü daha erken dönemde saptayabilmek ve araya girebilmek için yapılmış çalışmalara bakıldığında seri rutin sinir iletim incelemeleri, elektrofizyolojik ve histopatolojik korelasyonu değerlendiren çalışmalar mevcuttur [9, 21, 22, 25-30]. Bu çalışmalardan bir tanesi kritik hastalıkta sinir iletim çalışmalarını sadeleştirmeyi amaçlayan CRIMYNE çalışmasıdır. Burada rutin değerlendirmeye alternatif olarak peroneal motor ve sural duyu sinir iletimi ilk 10 gün boyunca günlük ardından haftalık olarak gerçekleştirilmiş ölçümlerde peroneal motor BKAP amplitüdünde 2 SD'dan fazla olan düşüşü, en yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip parametre olarak saptamışlardır. Bu düşüşün ilk 24 saat içerisinde dahi meydana gelebileceğini göstermişlerdir [28, 29]. Yine benzer şekilde pediatrik grupta yapılan PEDCIMP çalışmasında da peroneal motor ve sural duyu sinir iletimlerinde BKAP ve DSAP amplitüdündeki %25'ten fazla düşüşün bulunması anlamlı olarak değerlendirilmiştir [212]. Burada seri inceleme ile birlikte etkin ve erken bir tarama sağlanmakla birlikte nöropati ve miyopati ayrımı yapılması için yeterli değildir. Yine septik şok nedeniyle 72 saatten daha uzun süreli mekanik ventilatöre bağlı kalan hastalarda YBÜ-EG erken saptanabilmesi için peroneal motor sinir iletim çalışması yapılan grupta erken dönemde sinir iletim incelemesinde anormalliklerin ortaya çıkabileceği gösterilmiş, burada peroneal motor iletim çalışmasında patoloji saptanması halinde sural sinir iletim çalışması da eklenerek KHM ve KHN ayırımında kullanılabileceği belirtilmiştir [213]. Yoğun bakımda yatan hasta popülasyonunun büyük bir kısmında diyabet gibi komorbid hastalıkların yaygın olması nedeniyle altta yatan hastalığa ikincil duyuusal nöropatilerin halihazırda gelişmiş olabileceği, alt ekstremitte ödemi ve artefarktların varlığıyla birlikte düşük amplitüdü duyu potansiyellerinin elde edilmesinin güçlüğü ve dolayısıyla karıştırıcı faktörlerin varlığı nedeniyle yalnızca sural iletim çalışmasının eklenmesinin ayırıcı tanıda yeterli olamayabileceği düşünülmelidir.

Ayrıca son yıllarda KHM'de rutin motor sinir iletim çalışmalarında BKAP genliğinde uzama meydana geldiği ve bu bulgunun ayırıcı tanı açısından önemli olduğu saptanmıştır [31-34]. Mika ve ark., yaptığı çalışmada retrospektif olarak YBÜ-EG tanısı

alan hastaların elektrofizyolojik verilerini değerlendirdiklerinde tüm hastalarında elde edilen BKAP genliklerinin belirgin uzun olduğunu ve temporal dispersiyondan farklı olarak hem proksimal hem de distal uyarımda aynı morfolojiye ve uzama paternine sahip olduklarını saptamışlardır [214]. Benzer şekilde Goodman ve ark. normallerle karşılaştırdıklarında KHM tanısı alan hastalarda BKAP genliğinde belirgin uzamanın olduğunu tespit etmişlerdir [31]. Kramer ve ark. ise retrospektif olarak değerlendirdikleri KHNM tanısı olan grubun hem proksimal hem de distal uyarımlarda BKAP genliğinde başka miyopatilere ve nöropatlere göre anlamlı derece uzama olduğunu ve bunun birden fazla sinirde saptanması halinde %100'e varan bir spesifiteye sahip olduğunu saptamışlardır [32]. Çalışmamızda da hastalara rutin sinir iletimi ve iğne EMG çalışmalarında KHM/KHNM saptanan grupta ulnar sinirin el bileğinden uyarımı ile ADM kasından kayıtlarla gerçekleştirilen ölçümlerde kontrollere göre distal supramaksimal uyarım şiddeti ile elde edilen BKAP amplitüdü istatistiksel derecede anlamlı olarak düşük ve de negatif tepe süresi istatistiksel derecede anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu bulgunun gözleendiği motor sinirlerde proksimal supramaksimal uyarım ile de benzer genlik ve negatif tepe süresine sahip BKAP'lar elde edilmiştir (senkron dispersiyon). Bu bulgumuz literatürde daha önce yapılan çalışmalarla da korele olarak değerlendirilmiştir [31-34].

Ancak çalışmamızda bazı hastaların supramaksimal uyarımdaki BKAP negatif sürelerinin kontrollerin ortalama değerine 2 SD eklenerek elde edilen normal aralığın içinde kalabildiği gözlenmiştir. Literatürde yapılan bazı çalışmalarda KHM olan hastalarda BKAP negatif tepe süresindeki uzamanın her zaman saptanamayabileceği de belirtilmiştir [35]. Tibialis anterior kasından yapılan kas hızı iyileşme döngülerinin, KHM ve kontrollerde karşılaştırıldığı çalışmada %100 sensitivite ve spesifiteye varan oranda kas lifi membranındaki anormallikleri gösterdiğini ancak BKAP amplitüdündeki uzamanın yalnızca miyopati kliniği ağır olan bir hastada var olduğunu belirtmişlerdir. [35]. Bu nedenle gelişmekte olan KHM'sinin erken tanısında tanısal kriterler henüz karşılanmadan kas lifi membranındaki değişimlerin bu yöntemler aracılığıyla saptanabileceğini ortaya koymuşlardır [35]. Yine bir çalışmada KHM olan hastalarda kas lifi iletim hızında belirgin bir yavaşlamanın olduğu, KHM'nin akut fazında kas lifi

içerisinde iletim bloğu olabileceğini ve bunların BKAP genliğindeki uzama, kliniğin ağırlığı ve seyri ile korele olduğunu göstererek KHM'de kas lifi eksitabilitesinde değişimin olduğunu ve buna ikincil genliğin uzadığı hipotezini desteklemişlerdir [34]. Bu çalışmalara ek olarak KHM tanısı olan hastalarda doğrudan kas uyarımı ile yapılan ölçümlerde refrakter periyotta uzamanın olduğu, uyarılma özelliklerinde değişimin meydana geldiği dolayısıyla kas lifi membranında disfonksiyon varlığı saptanmıştır. Bu da KHM'de kas lifinde depolarizasyon olduğunu ya da Na kanallarında inaktivasyonun arttığını desteklemektedir [158, 172]. Başka bir çalışmada ise rutin değerlendirmeye ek olarak yapılan uyarılma-kasılma birlikteliğinin KHM olan grupta bozulduğu saptanmıştır [215]. Yakın zamanda Covid-19 tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada da bu grupta izlemde KHM gelişebildiği, gelişen grupta kas eksitabilitesine ait parametrelerin değiştiği belirtilmiştir [216]. Fagoni ve ark. ise nöromusküler elektriksel uyarım ile kontroller ile normalize verilerini elde ettikleri şiddet-süre eğrisinin YBÜ-EG hastalarındaki değişiminin BKAP amplitüd düşüklüğü ile korele olduğunu göstererek bu yöntemin de tanıda yardımcı bir araç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir [217]. Klinikte kas lifi eksitabilitesinde değişim olduğu hipotezini destekleyen bulgular yapılan hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir. Kronik sepsisin sıçan kas liflerindeki voltaj bağımlı Na kanalları üzerine etkisini değerlendiren hayvan çalışmasında inaktivasyon eğrisinin daha negatif potansiyellere kaydığını, Na_v 1.5 kanallarında upregülasyon olduğunu ve kas lifi ineksitabilitesinin buna ikincil geliştiği gösterilmiştir [92].

Trojaborg ve ark. da YBÜ-EG gelişen hastaların tahmini motor ünite sayısı (MUNE) değerlerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıklarında motor ünite sayıları arasında belirgin bir fark olmamakla birlikte BKAP ve tek motor ünite aksiyon potansiyeli değerlerinin düşük olduğunu göstererek belirgin patolojinin kas kaynaklı olduğunu ve MUNE yönteminin KHM ve KHN ayırıcı tanısında faydası olacağını belirtmişlerdir [218].

Patofizyoloji ve kliniğin korele olduğu bu bulgulardan yola çıktığımızda, KHM'sinin erken döneminde meydana gelen sarkolemmal eksitabilitenin bozulmasına ikincil BKAP negatif tepe süresindeki uzama supramaksimal uyarımda bütün motor ünitelerin toplamını temsil ederken, daha düşük uyarım şiddetlerinde daha az sayıda motor

ünite uyarımı ile daha az sayıdaki kas lifi potansiyellerin toplamındaki uzamanın daha yüksek hassasiyete sahip olabileceği ve meydana gelen bu uzamanın daha sensitif ve özgül olarak gösterilebileceği hipotezi ile çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında $Amp_{U_{min}}$, $Amp_{U_{20}}$, $Amp_{U_{40}}$, $Amp_{U_{60}}$, $Amp_{U_{80}}$, $Amp_{U_{max}}$ ve $Süre_{U_{min}}$, $Süre_{U_{20}}$, $Süre_{U_{40}}$, $Süre_{U_{60}}$, $Süre_{U_{80}}$, $Süre_{U_{max}}$ değerlerini karşılaştırdık. Buna göre her iki grupta da uyarım şiddeti arttıkça BKAP amplitüdünde artış izlendi. Hasta grubundaki $Amp_{U_{60}}$, $Amp_{U_{80}}$, $Amp_{U_{max}}$ değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptadık ($p=0,002$; $p<0,001$; $p=0,032$). Hasta grubundaki $Süre_{U_{min}}$, $Süre_{U_{20}}$, $Süre_{U_{40}}$, $Süre_{U_{60}}$, $Süre_{U_{80}}$, $Süre_{U_{max}}$ değerlerini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun saptadık ($p<0,001$). Kontrollerin BKAP negatif tepe sürelerinden elde edilen ortalama + 2SD ile normal aralık üst sınırı belirlendiğinde ise hastaların BKAP negatif sürelerine bakıldığında supramaksimal uyarımda iki hastanın negatif tepe süresindeki uzamasının normal aralıkta kaldığını, yalnızca U_{Min} ve U_{20} uyarı şiddetinde tüm hastaların değerlerinin sınırın üstünde kaldığını gözlemledik. Buna göre daha düşük uyarım şiddetlerinde elde edilen daha az sayıdaki kas lifi potansiyellerin toplamındaki negatif tepe sürelerinin uzamasının kontrollerle karşılaştırılmasının daha yüksek hassasiyete sahip olduğu sonucunu elde ettik.

Ayrıca uyarım şiddetinin BKAP negatif tepe süresi üzerine etkisinin gruplar arası zıt yönde olduğu saptadık. Hasta grubunda BKAP negatif tepe süresi U_{Min} şiddetinde maksimum ve uyarım şiddeti arttıkça giderek kısalmışken, sağlıklı bireylerde BKAP negatif tepe süresi beklendiği U_{Min} şiddetinde minimum ve uyarım şiddeti arttıkça giderek uzuyordu. Çalışmamızda saptadığımız kontrol grubunda uyarım şiddeti arttıkça BKAP negatif tepe süresinde uzamanın gerçekleşmesi, literatürde daha önce yapılmış çalışmalarla benzer sonuçlara sahip idi. Literatüre baktığımızda normal popülasyonda artan uyarım şiddetlerindeki BKAP özellikleri Hughes ve ark. tarafından değerlendirilmiştir. APB, ADM ve EDB kaslarından ardışık uyarımlarla maksimum BKAP amplitüdünün %2, %5, %10, %20 ve %50'sini oluşturan amplitüdlere kaydedilmiş ve özelliklerini incelemişlerdir. Başlangıç, negatif ve pozitif piklerin latansı, negatif fazın ortalama süresi çeşitli uyarım şiddetlerinde benzer bulunmakla birlikte ilk kaydedilen

daha küçük amplitüdü BKAP'larda maksimum BKAP'a göre morfolojide farklılık ve bir miktar varyabilitenin olduğunu göstermişlerdir. Burada uyarım şiddeti ile birlikte BKAP amplitüdü arttıkça elde edilen potansiyelin negatif tepe süresinin de belirgin bir şekilde uzadığı gösterilmiştir [219].

Bu bulgudan yola çıkarak artan uyarım şiddeti ile birlikte hasta ve kontrol grubundaki negatif tepe sürelerindeki kendi içerisinde meydana gelen değişimin gösterilmesi amacıyla hesapladığımız yüzde değerlerinden MaxOran_Süre_U_{Min} ve MaxOran_Süre_U_{%20} oranlarının hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede büyük olduğunu saptadık ($p < 0,001$; $p < 0,001$). Dolayısıyla literatürdeki mevcut bilgi birikimine ek çalışmamızda yeni bir parametre olarak, normal popülasyonun aksine KHM veya KHNM tanısına sahip olgulardaki negatif tepe süresindeki uzamanın en düşük uyarım şiddeti ile elde edilen BKAP için maksimum olduğu ve uyarım şiddeti arttıkça negatif tepe süresinin giderek kısaldığı, ayrıca bu değişimin en düşük uyarım şiddetlerinde istatistiksel olarak da anlamlı derecede belirgin olduğu sonucunu elde ettik. Bu elde ettiğimiz yeni bulgunun şu ana kadarki çalışmalarında gösterilmiş olan kritik hastalık durumunda iskelet kasındaki Na_v 1.4 kanallarının hızlı inaktivasyon eğrilerindeki hiperpolarizan kayma ile birlikte istirahat membran potansiyelindeki aktif kanal sayısındaki azalma, embriyonik form olan Na_v 1.5 kanallarındaki artış gibi meydana gelen değişikliklere bağlı sarkolemmal ve sarkoplazmik iyon kanaloatilerine ikincil kas lifi uyarılabilirliğinin azaldığı ve bunun her kas lifinde eş zamanlı olarak görülmediği patofizyoloji ve de kas lifi iletim hızında azalma, refrakter periyotta uzamanın gösterildiği klinik çalışmalar ile uyumlu olarak meydana geldiği çıkarımına ulaştık [157, 199, 220, 221]. Bu yeni bulgunun, KHM'de kas lifi membranı uyarılabilirliğinde azalma ile birlikte farklı uyarım şiddetlerinde uyarılan kas liflerindeki aksiyon potansiyellerinin elektriksel özelliklerine ait farklılıktan ve bunun sonucu ortaya çıkan faz iptalinden kaynaklandığı ve KHM erken döneminde doğru pozitifliği arttıracığı düşünülmüştür.

Periferik motor bir sinirin uyarımını takiben kas liflerinde oluşan aksiyon potansiyelleri cilt üzerinden elektriksel özelliklerinin yersel ve zamansal cebirsel toplamı olarak kaydedilir. Dolayısı ile farklı iletim hızına ve kas içi yerleşime sahip kas liflerine ait aksiyon potansiyelleri cebirsel olarak birbirlerinin negatif ve pozitif fazlarını etkiler ve

toplam BKAP süre ve genliği bu etkileşim sonucu belirlenir. Kimi kas liflerine ait pozitif fazlar kayıt elektrotuna daha geç ulaşan kas lifi aksiyon potansiyellerine ait negatif fazlar tarafından “iptal” edilir. Daha uzak ve daha geç ileten kas liflerine ait aksiyon potansiyelleri toplam potansiyelin (BKAP) süresini belirler. Diğer yandan farklı uyarım şiddetlerinde aktive olan motor ünitelere ait kas liflerinin özellikleri farklıdır. Normal fizyolojik koşullarda düşük uyarım şiddetinde önce kalın miyelinli ve hızlı ileten motor sinir lifleri ve bunlara ait kas lifleri uyarılır.

Bu bilgilerden yola çıkarak KHM’de düşük uyarım şiddetlerine BKAP negatif tepe süre uzamasının daha belirgin olması ve uyarım şiddeti arttırıldığında ise kısalmasını açıklamak için aşağıdaki olası mekanizmalar ileri sürülmüştür.

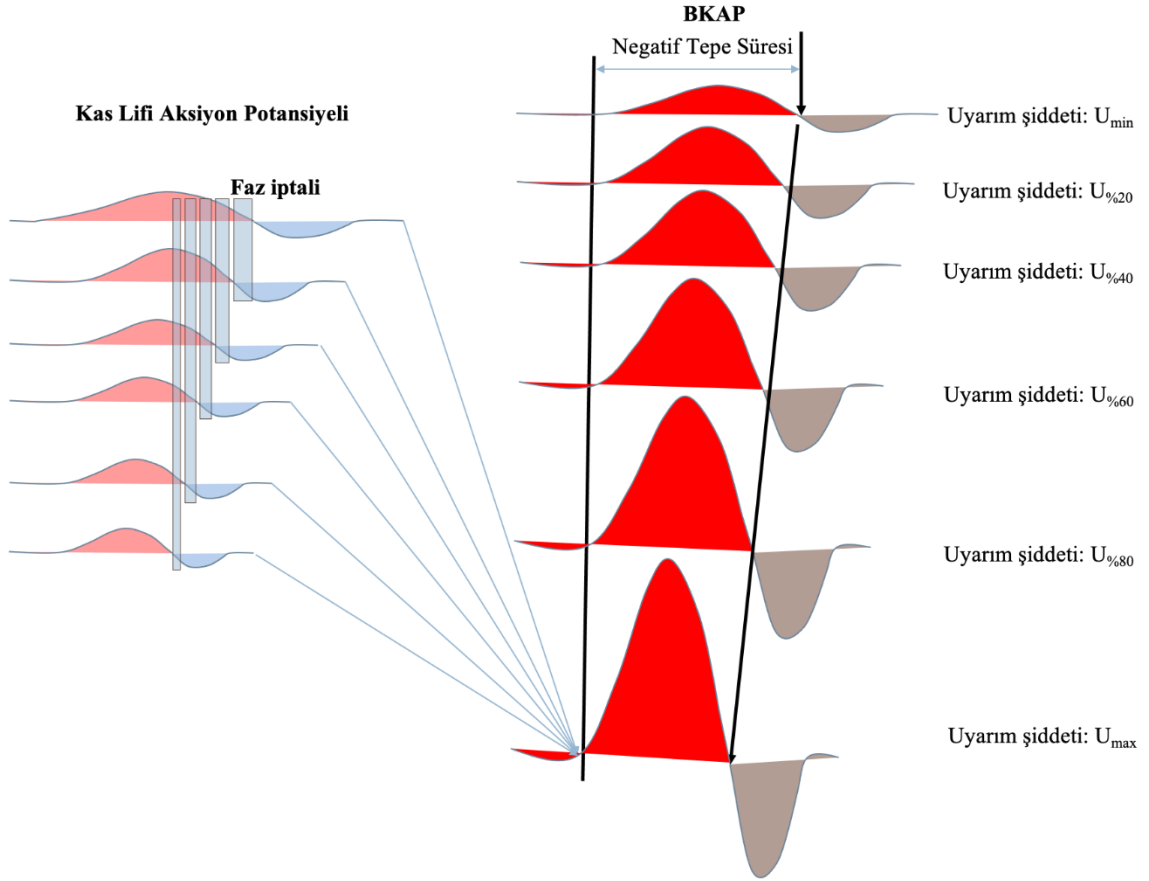
- 1- KHM’de farklı motor ünitelere ait kas lifleri farklı derecelerde etkilenmekte ve kaf lifi aksiyon potansiyeli yayılımındaki yavaşlama farklı derecelerde gerçekleşmektedir [34].
- 2- KHM’de kas lifi membran etkilenmesinin daha düşük uyarım şiddetlerinde uyarılabilen büyük motor ünitelere ait kas liflerinde daha belirgin olması nedeni ile bu düşük uyarım şiddetlerinde patolojik olarak uzun süreli BKAP’lar elde edilmektedir.
- 3- Uyarım şiddeti arttıkça görece olarak membran özellikleri korunmuş daha geç ileten kas liflerine ait normal süreli aksiyon potansiyelleri de kaydedilmeye başlanmakta, bu potansiyeller ait pozitif fazlar, ilk uyarılan kas liflerine ait patolojik olarak uzun süreli negatif fazları ile zamansal olarak çakışmakta ve iptallerine yol açmakta, toplam BKAP negatif tepe süresini kısaltmaktadır.
- 4- Bu durum uyarım şiddeti arttıkça daha belirginleştiği için artan faz iptali nedeni ile BKAP negatif tepe süresi giderek kısalmaktadır. Bu durum supramaksimal uyarım şiddetinde ise en belirgin olmaktadır.
- 5- Gerçekleşen faz iptaline karşın, etkilenmiş kas liflerinin sayısı ile orantılı olarak, supramaksimal uyarım şiddetinde de BKAP negatif tepe süresi normallere göre uzamış ya da düşük BKAP amplitütü ile orantısız olarak normal bulunmaktadır.

- 6- Normal bireylerde ise artan uyarım şiddeti ile geç uyarılan ve yavaş ileten motor sinir liflerine ait kas lifi aksiyon potansiyellerinin pozitif fazları, daha önce uyarılmış daha büyük ve hızlı ileten motor ünitelere ait kas liflerinin negatif fazları ile zamansal olarak belirgin olarak örtüşmediğinden negatif faz iptali de daha sınırlı gerçekleşmektedir. Aksine yavaş ileten liflere ait kas lifi potansiyellerinin negatif fazları hızlı ileten motor sinirlere ait kas lifi aksiyon potansiyellerinin negatif fazlarına eklendiğinden BKAP negatif fazının uzamasında yol açmaktadır.

Buna göre minimum uyarı şiddetinde elde edilen miyopatik kas liflerine ait aksiyon potansiyellerinin negatif tepe süresi en uzun iken, uyarım şiddeti arttıkça yeni uyarılan motor ünitelere ait kas lifli aksiyon potansiyellerinin özelliklerinin farklı olmasından ötürü bir önceki potansiyele eklenirken önceki potansiyelin negatif alanı ile ardı sıra gelen potansiyelin pozitif alanı denk gelerek faz iptaline neden olmakta ve dolayısıyla BKAP negatif tepe süresi uyarım şiddeti artması ile ters orantılı olarak kısalmaktadır (Şekil 5.1)

Bu durum sarkoplazmik retikulum Ca salınımlarında bozukluk, intrasellüler Na artışı ile istirahat membran potansiyelinde depolarizasyon, Na kanallarının inaktivasyonunda artış, Na akımlarında azalma ve voltaj kapılı Na kanallarında hiperpolarizan kayma sonucunda görülebilir.

Çalışmamızda daha iyi prognoza sahip ve erken dönemde kas lifinin uyarılabilirliğinin azalmasına ikincil olarak ortaya çıkıp henüz geri dönüşümsüz hasarın meydana gelmemiş olabileceği gösterilen kritik hastalık miyopatisinin gelişiminde, rutin elektrofizyolojik incelemenin ana bileşeni olan sinir iletim çalışmalarında gösterilen BKAP genliğindeki uzamanın daha özgül bir şekilde ortaya konması için yeni bir parametre elde ettik. Literatürde daha önce yapılmış çalışmalar retrospektif iken çalışmamız prospektif olmasıyla ve de mevcut çalışmalarda BKAP süresindeki uzamanın her hastada olamayabileceği gösterilmişken çalışmamızda düşük iki uyarım şiddetinde tüm hastaların normal aralığın dışında kalmış olduğunun gösterilmesiyle ayırt edici özelliklere de sahiptir.



Şekil 5.1. Uyarım şiddetindeki artışla ters orantılı olarak faz iptaline ikincil BKAP negatif tepe süresindeki kısalma

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bir yıllık izlemde daha az özürlülük, %50'ye yakın normal fiziksel kapasiteye erişim, %87'sinde elektrofizyolojik düzelme ve daha hızlı ve iyi düzelme görülmesi nedeniyle nispeten daha iyi prognozlu olması, parezisi ağır olmayanlarda tam düzelme mümkün olması ve rehabilitasyona erken başlanır ise fonksiyonların yeniden kazanılabilmesi nedeniyle KHM'nin erken dönemde saptanabilmesi önem arz etmektedir.

BKAP negatif tepe süresi KHM olan hastalarda spesifik bir bulgudur. Literatürde rutin incelemelerde kullanılan supramaksimal uyarım şiddetinde bazı hastalarda uzun bulunmamakta veya sınırdadır. Bu da tanı sorununa yol açmaktadır.

KHM için elektrofizyolojik tanısal değere sahip BKAP negatif tepe süresi uzaması rutin incelemeler sırasında kullanılan supramaksimal uyarım şiddetine göre, U_{Min} ve $U_{%20}$ uyarım şiddetlerinde daha belirgin olarak saptanmıştır.

Daha önemli olarak, 2 hastada supramaksimal uyarım şiddetlerinde negatif tepe süresi uzaması saptanmamasına karşın, bu uyarım şiddetlerinde bu hastalarda da uzama olduğu görülmüştür.

Literatürde kimi çalışmalarda da, KHM'de spesifik bir bulgu olan BKAP negatif tepe süresi uzamasının bazı hastalarda supramaksimal uyarım şiddetinde saptanmaması göz önüne alındığında bu bulgumuz doğrultusunda U_{Min} ve $U_{%20}$ uyarım şiddetinin kullanılması özellikle erken dönemde elektrofizyolojik çalışmaların duyarlılığını yükselterek doğru pozitifliği artırma potansiyeline sahiptir.

Rutin sinir iletim çalışmalarında supramaksimal uyarım şiddetine ulaşmak için uyarım şiddetinin kademeli olarak artırılması sırasında, sadece elde edilen BKAP'ların süresinin ölçülmesine dayanan bu yeni yöntem, ek bir teknik donanım ve zaman gerektirmemesi ile oldukça kullanışlı olmaktadır.

Bu yeni bulgunun, KHM'de farklı uyarım şiddetlerinde uyarılan farklı kas liflerinin membran uyarılabilirliğindeki azalma düzeyindeki varyabiliteden, ve bu liflere ait aksiyon potansiyellerinin elektriksel özelliklerine ait farklılıktan ve bunun sonucu ortaya çıkan faz iptalinden kaynaklandığı ve KHM erken döneminde doğru pozitifliği arttıracığı düşünülmüştür. Bu sonucun temelini KHM'de kas lifi membranı

uyarılabilirliğinde azalma meydana gelmesi de desteklemektedir. Bu durum sarkoplazmik retikulum Ca salınımında bozukluk, hücre disfonksiyonu ardından intraselüler Na artışı ile, Na kanallarının inaktivasyonunda artış ve Na akımlarında azalmaya bağlı istirahat membran potansiyelinde depolarizasyon ve voltaj kapılı Na kanallarında hiperpolarizan kayma sonucunda görülebilir.

Bu yeni parametreyi ortaya koymuş olmakla birlikte bunun daha geniş hasta gruplarında gösterilmesi, diğer nöropati ve miyopati tanılarında ortaya çıkmadığının kanıtlanması ve de yoğun bakım ünitelerinde gerçekleştirilecek olan seri sinir iletim çalışmaları ile erken dönemde de ayırıcı tanıda kullanılabilirliğinin gösterilmesi için ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Stevens, R.D., et al., *A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness*. Crit Care Med, 2009. **37**(10 Suppl): p. S299-308.
2. Appleton, R.T., J. Kinsella, and T. Quasim, *The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review*. J Intensive Care Soc, 2015. **16**(2): p. 126-136.
3. Investigators, T.S., et al., *Early Active Mobilization during Mechanical Ventilation in the ICU*. N Engl J Med, 2022. **387**(19): p. 1747-1758.
4. Kress, J.P. and J.B. Hall, *ICU-acquired weakness and recovery from critical illness*. N Engl J Med, 2014. **370**(17): p. 1626-35.
5. Jolley, S.E., A.E. Bunnell, and C.L. Hough, *ICU-Acquired Weakness*. Chest, 2016. **150**(5): p. 1129-1140.
6. Vanhorebeek, I., N. Latronico, and G. Van den Berghe, *ICU-acquired weakness*. Intensive Care Med, 2020. **46**(4): p. 637-653.
7. Bolton, C.F., et al., *Polyneuropathy in critically ill patients*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984. **47**(11): p. 1223-31.
8. Lacomis, D., D.W. Zochodne, and S.J. Bird, *Critical illness myopathy*. Muscle Nerve, 2000. **23**(12): p. 1785-8.
9. Bednarik, J., Z. Lukas, and P. Vondracek, *Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity*. Intensive Care Med, 2003. **29**(9): p. 1505-14.
10. Hermans, G. and G. Van den Berghe, *Clinical review: intensive care unit acquired weakness*. Crit Care, 2015. **19**(1): p. 274.
11. Latronico, N. and C.F. Bolton, *Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis*. Lancet Neurol, 2011. **10**(10): p. 931-41.
12. Birch, T.B., *Neuromuscular Disorders in the Intensive Care Unit*. Continuum (Minneapolis Minn), 2021. **27**(5): p. 1344-1364.

13. Dos Santos, C.C. and J. Batt, *ICU-acquired weakness: mechanisms of disability*. *Curr Opin Crit Care*, 2012. **18**(5): p. 509-17.
14. Yang, T., et al., *Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis*. *Acta Neurol Scand*, 2018. **138**(2): p. 104-114.
15. Schweickert, W.D. and J. Hall, *ICU-acquired weakness*. *Chest*, 2007. **131**(5): p. 1541-9.
16. Witteveen, E., et al., *Increased Early Systemic Inflammation in ICU-Acquired Weakness; A Prospective Observational Cohort Study*. *Crit Care Med*, 2017. **45**(6): p. 972-979.
17. Hermans, G., et al., *Interobserver agreement of Medical Research Council sum-score and handgrip strength in the intensive care unit*. *Muscle Nerve*, 2012. **45**(1): p. 18-25.
18. Piva, S., N. Fagoni, and N. Latronico, *Intensive care unit-acquired weakness: unanswered questions and targets for future research*. *F1000Res*, 2019. **8**.
19. Inan, B., et al., *Multimodal assessment of intensive care unit-acquired weakness in severe stroke patients*. *Acta Neurol Belg*, 2022. **122**(5): p. 1313-1321.
20. Lacomis, D., *Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness*. *Muscle Nerve*, 2013. **47**(3): p. 452-63.
21. De Jonghe, B., et al., *Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study*. *JAMA*, 2002. **288**(22): p. 2859-67.
22. Kelmenson, D.A., D. Quan, and M. Moss, *What is the diagnostic accuracy of single nerve conduction studies and muscle ultrasound to identify critical illness polyneuromyopathy: a prospective cohort study*. *Crit Care*, 2018. **22**(1): p. 342.
23. Witteveen, E., et al., *Diagnostic accuracy of quantitative neuromuscular ultrasound for the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness: a cross-sectional observational study*. *Ann Intensive Care*, 2017. **7**(1): p. 40.
24. Klawitter, F., et al., *Neuromuscular Ultrasound in Intensive Care Unit-Acquired Weakness: Current State and Future Directions*. *Medicina*, 2023. **59**(5): p. 844.

25. Latronico, N., et al., *Critical illness myopathy and neuropathy*. Lancet, 1996. **347**(9015): p. 1579-82.
26. Kerbaul, F., et al., *Combination of histopathological and electromyographic patterns can help to evaluate functional outcome of critical ill patients with neuromuscular weakness syndromes*. Crit Care, 2004. **8**(6): p. R358-66.
27. Khan, J., et al., *Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis*. Neurology, 2006. **67**(8): p. 1421-5.
28. Latronico, N., et al., *Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study*. Crit Care, 2007. **11**(1): p. R11.
29. Latronico, N., et al., *Validation of the peroneal nerve test to diagnose critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit: the multicentre Italian CRIMYNE-2 diagnostic accuracy study*. F1000Res, 2014. **3**: p. 127.
30. Moss, M., et al., *Screening for critical illness polyneuromyopathy with single nerve conduction studies*. Intensive Care Med, 2014. **40**(5): p. 683-90.
31. Goodman, B.P., C.M. Harper, and A.J. Boon, *Prolonged compound muscle action potential duration in critical illness myopathy*. Muscle Nerve, 2009. **40**(6): p. 1040-2.
32. Kramer, C.L., et al., *Compound muscle action potential duration in critical illness neuromyopathy*. Muscle Nerve, 2018. **57**(3): p. 395-400.
33. Ojha, A., S.A. Zivkovic, and D. Lacomis, *Electrodiagnostic studies in the intensive care unit: A comparison study 2 decades later*. Muscle Nerve, 2018. **57**(5): p. 772-776.
34. Allen, D.C., R. Arunachalam, and K.R. Mills, *Critical illness myopathy: further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy*. Muscle Nerve, 2008. **37**(1): p. 14-22.
35. Tankisi, A., et al., *Early detection of evolving critical illness myopathy with muscle velocity recovery cycles*. Clin Neurophysiol, 2021. **132**(6): p. 1347-1357.
36. Trojaborg, W., *Electrophysiologic techniques in critical illness-associated weakness*. J Neurol Sci, 2006. **242**(1-2): p. 83-5.

37. Marrero, H., et al., *Neurogenic vs. Myogenic Origin of Acquired Muscle Paralysis in Intensive Care Unit (ICU) Patients: Evaluation of Different Diagnostic Methods*. Diagnostics (Basel), 2020. **10**(11).
38. Horn, J. and G. Hermans, *Intensive care unit-acquired weakness*. Handb Clin Neurol, 2017. **141**: p. 531-543.
39. Dettling-Ihnenfeldt, D.S., et al., *Functional Recovery in Patients With and Without Intensive Care Unit-Acquired Weakness*. Am J Phys Med Rehabil, 2017. **96**(4): p. 236-242.
40. Eggmann, S., et al., *Functional ability and quality of life in critical illness survivors with intensive care unit acquired weakness: A secondary analysis of a randomised controlled trial*. PLoS One, 2020. **15**(3): p. e0229725.
41. Kramer, C.L., *Intensive Care Unit-Acquired Weakness*. Neurol Clin, 2017. **35**(4): p. 723-736.
42. Osler, W., *The Principles and practice of medicine c. 2*. 1892: D. Appleton.
43. Mertens, H., *Disseminated neuropathy following coma*. Nervenarzt, 1961. **32**: p. 71-79.
44. Henderson, B., G. Koepke, and I. Feller, *Peripheral polyneuropathy among patients with burns*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 1971. **52**(4): p. 149-151.
45. MacFarlane, I.A. and F.D. Rosenthal, *Severe myopathy after status asthmaticus*. Lancet, 1977. **2**(8038): p. 615.
46. Dahlen, B. and C. von Scheele, *[Myopathy associated with intensive care]*. Lakartidningen, 1983. **80**(36): p. 3215-6.
47. Douglass, J.A., et al., *Myopathy in severe asthma*. Am Rev Respir Dis, 1992. **146**(2): p. 517-9.
48. Danon, M.J. and S. Carpenter, *Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment*. Muscle Nerve, 1991. **14**(11): p. 1131-9.
49. Lacomis, D., et al., *Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects*. Ann Neurol, 1996. **40**(4): p. 645-54.

50. Lacomis, D., J.T. Petrella, and M.J. Giuliani, *Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients*. Muscle Nerve, 1998. **21**(5): p. 610-7.
51. Spitzer, A.R., et al., *Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency*. Muscle Nerve, 1992. **15**(6): p. 682-6.
52. Latronico, N., E. Peli, and M. Botteri, *Critical illness myopathy and neuropathy*. Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(2): p. 126-32.
53. Leijten, F.S., et al., *The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation*. JAMA, 1995. **274**(15): p. 1221-5.
54. de Letter, M.A., et al., *Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients*. Crit Care Med, 2001. **29**(12): p. 2281-6.
55. De Jonghe, B., et al., *Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation?* Intensive Care Med, 2004. **30**(6): p. 1117-21.
56. Garnacho-Montero, J., et al., *Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients*. Crit Care Med, 2005. **33**(2): p. 349-54.
57. Ali, N.A., et al., *Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(3): p. 261-8.
58. Sharshar, T., et al., *Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality*. Crit Care Med, 2009. **37**(12): p. 3047-53.
59. Mirzakhani, H., et al., *Muscle weakness predicts pharyngeal dysfunction and symptomatic aspiration in long-term ventilated patients*. Anesthesiology, 2013. **119**(2): p. 389-97.
60. Fan, E., et al., *An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **190**(12): p. 1437-46.
61. Witt, N.J., et al., *Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure*. Chest, 1991. **99**(1): p. 176-84.

62. Coakley, J.H., et al., *Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness*. Intensive Care Med, 1998. **24**(8): p. 801-7.
63. Garnacho-Montero, J., et al., *Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients*. Intensive Care Med, 2001. **27**(8): p. 1288-96.
64. Bednarik, J., et al., *Risk factors for critical illness polyneuromyopathy*. J Neurol, 2005. **252**(3): p. 343-51.
65. Bercker, S., et al., *Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2005. **33**(4): p. 711-5.
66. Van den Berghe, G., et al., *Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients*. Neurology, 2005. **64**(8): p. 1348-53.
67. Hermans, G., et al., *Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(5): p. 480-9.
68. Nanas, S., et al., *Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit*. Acta Neurol Scand, 2008. **118**(3): p. 175-81.
69. Hough, C.L., et al., *Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS*. Intensive Care Med, 2009. **35**(1): p. 63-8.
70. Tennila, A., et al., *Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis*. Intensive Care Med, 2000. **26**(9): p. 1360-3.
71. Druschky, A., et al., *Critical illness polyneuropathy: clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study*. Intensive Care Med, 2001. **27**(4): p. 686-93.
72. Zochodne, D.W., et al., *Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure*. Brain, 1987. **110** (Pt 4): p. 819-41.
73. Stevens, R.D., et al., *Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review*. Intensive Care Med, 2007. **33**(11): p. 1876-91.

74. Woittiez, A.J., T.F. Veneman, and S. Rakic, *Critical illness polyneuropathy in patients with systemic inflammatory response syndrome or septic shock*. *Intensive Care Med*, 2001. **27**(3): p. 613.
75. Tepper, M., et al., *Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock*. *Neth J Med*, 2000. **56**(6): p. 211-4.
76. Hermans, G., et al., *Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. **2014**(1): p. CD006832.
77. Derde, S., et al., *Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients*. *Crit Care Med*, 2012. **40**(1): p. 79-89.
78. Herridge, M.S., et al., *One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(8): p. 683-93.
79. Hermans, G., et al., *Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial*. *Lancet Respir Med*, 2013. **1**(8): p. 621-629.
80. Papazian, L., et al., *Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(12): p. 1107-16.
81. Leatherman, J.W., et al., *Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **153**(5): p. 1686-90.
82. Friedrich, O., et al., *The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill*. *Physiol Rev*, 2015. **95**(3): p. 1025-109.
83. Kortebein, P., et al., *Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults*. *JAMA*, 2007. **297**(16): p. 1772-4.
84. Levine, S., et al., *Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(13): p. 1327-35.
85. Jaber, S., et al., *Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **183**(3): p. 364-71.

86. Patel, B.K., et al., *Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated*. Chest, 2014. **146**(3): p. 583-589.
87. Griffiths, R.D., et al., *Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill*. Nutrition, 1995. **11**(5): p. 428-32.
88. Stauble, C.G., et al., *Neuromuscular Recovery Is Prolonged After Immobilization or Superimposition of Inflammation With Immobilization Compared to Inflammation Alone: Data From a Preclinical Model*. Crit Care Med, 2016. **44**(11): p. e1097-e1110.
89. Yang, Z., et al., *A systematic review and meta-analysis of risk factors for intensive care unit acquired weakness*. Medicine (Baltimore), 2022. **101**(43): p. e31405.
90. Yang, Z., et al., *Development and validation of an intensive care unit acquired weakness prediction model: A cohort study*. Front Med (Lausanne), 2023. **10**: p. 1122936.
91. Rannou, F., et al., *Effects of chronic sepsis on rat motor units: experimental study of critical illness polyneuromyopathy*. Exp Neurol, 2007. **204**(2): p. 741-7.
92. Rossignol, B., et al., *Effects of chronic sepsis on the voltage-gated sodium channel in isolated rat muscle fibers*. Crit Care Med, 2007. **35**(2): p. 351-7.
93. Rossignol, B., et al., *Effects of chronic sepsis on contractile properties of fast twitch muscle in an experimental model of critical illness neuromyopathy in the rat*. Crit Care Med, 2008. **36**(6): p. 1855-63.
94. Cheung, K., et al., *Pathophysiology and management of critical illness polyneuropathy and myopathy*. J Appl Physiol (1985), 2021. **130**(5): p. 1479-1489.
95. Batt, J., et al., *Intensive care unit-acquired weakness: clinical phenotypes and molecular mechanisms*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(3): p. 238-46.
96. Fenzi, F., et al., *Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders*. Acta Neuropathol, 2003. **106**(1): p. 75-82.
97. Bolton, C.F., *Neuromuscular manifestations of critical illness*. Muscle Nerve, 2005. **32**(2): p. 140-63.

98. Hermans, G., et al., *Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy*. Crit Care, 2008. **12**(6): p. 238.
99. Van den Berghe, G., *How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?* J Clin Invest, 2004. **114**(9): p. 1187-95.
100. Z'Graggen, W.J., et al., *Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy*. Brain, 2006. **129**(Pt 9): p. 2461-70.
101. Kiernan, M.C. and H. Bostock, *Effects of membrane polarization and ischaemia on the excitability properties of human motor axons*. Brain, 2000. **123 Pt 12**: p. 2542-51.
102. Cannon, S.C. and B.P. Bean, *Sodium channels gone wild: resurgent current from neuronal and muscle channelopathies*. J Clin Invest, 2010. **120**(1): p. 80-3.
103. Novak, K.R., et al., *Inactivation of sodium channels underlies reversible neuropathy during critical illness in rats*. J Clin Invest, 2009. **119**(5): p. 1150-8.
104. Tamura, N., et al., *Increased nodal persistent Na⁺ currents in human neuropathy and motor neuron disease estimated by latent addition*. Clin Neurophysiol, 2006. **117**(11): p. 2451-8.
105. Latronico, N., I. Shehu, and B. Guarneri, *Use of electrophysiologic testing*. Crit Care Med, 2009. **37**(10 Suppl): p. S316-20.
106. Batt, J., S. Mathur, and H.D. Katzberg, *Mechanism of ICU-acquired weakness: muscle contractility in critical illness*. Intensive Care Med, 2017. **43**(4): p. 584-586.
107. Cacciani, N., et al., *A prospective clinical study on the mechanisms underlying critical illness myopathy-A time-course approach*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022. **13**(6): p. 2669-2682.
108. Zamir, O., et al., *The effect of interleukin-1 alpha and the glucocorticoid receptor blocker RU 38486 on total and myofibrillar protein breakdown in skeletal muscle*. J Surg Res, 1991. **50**(6): p. 579-83.
109. Li, Y.P., et al., *Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF-kappaB activation in response to tumor necrosis factor alpha*. FASEB J, 1998. **12**(10): p. 871-80.

110. Cooney, R.N., et al., *Mechanism of IL-1 induced inhibition of protein synthesis in skeletal muscle*. Shock, 1999. **11**(4): p. 235-41.
111. Li, Y.P. and M.B. Reid, *NF-kappaB mediates the protein loss induced by TNF-alpha in differentiated skeletal muscle myotubes*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000. **279**(4): p. R1165-70.
112. Li, Y.P., et al., *TNF-alpha increases ubiquitin-conjugating activity in skeletal muscle by up-regulating UbcH2/E220k*. FASEB J, 2003. **17**(9): p. 1048-57.
113. Wilcox, P., C. Milliken, and B. Bressler, *High-dose tumor necrosis factor alpha produces an impairment of hamster diaphragm contractility. Attenuation with a prostaglandin inhibitor*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **153**(5): p. 1611-5.
114. Li, X., et al., *Cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha causes oxidative stress and contractile dysfunction in mouse diaphragm*. Circulation, 2000. **102**(14): p. 1690-6.
115. Friedrich, O., et al., *IL-1alpha reversibly inhibits skeletal muscle ryanodine receptor. a novel mechanism for critical illness myopathy?* Am J Respir Cell Mol Biol, 2014. **50**(6): p. 1096-106.
116. Munoz-Canoves, P., et al., *Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword?* FEBS J, 2013. **280**(17): p. 4131-48.
117. Bloch, S.A., et al., *Increased expression of GDF-15 may mediate ICU-acquired weakness by down-regulating muscle microRNAs*. Thorax, 2015. **70**(3): p. 219-28.
118. Puthuchery, Z.A., et al., *Acute skeletal muscle wasting in critical illness*. JAMA, 2013. **310**(15): p. 1591-600.
119. Bloch, S., et al., *Molecular mechanisms of intensive care unit-acquired weakness*. Eur Respir J, 2012. **39**(4): p. 1000-11.
120. Weber-Carstens, S., et al., *Critical illness myopathy and GLUT4: significance of insulin and muscle contraction*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(4): p. 387-96.
121. Kalamgi, R.C. and L. Larsson, *Mechanical Signaling in the Pathophysiology of Critical Illness Myopathy*. Front Physiol, 2016. **7**: p. 23.

122. Callahan, L.A. and G.S. Supinski, *Sepsis-induced myopathy*. Crit Care Med, 2009. **37**(10 Suppl): p. S354-67.
123. Ochala, J., et al., *Factors underlying the early limb muscle weakness in acute quadriplegic myopathy using an experimental ICU porcine model*. PLoS One, 2011. **6**(6): p. e20876.
124. Llano-Diez, M., et al., *Mechanisms underlying ICU muscle wasting and effects of passive mechanical loading*. Crit Care, 2012. **16**(5): p. R209.
125. Ochala, J., et al., *Preferential skeletal muscle myosin loss in response to mechanical silencing in a novel rat intensive care unit model: underlying mechanisms*. J Physiol, 2011. **589**(Pt 8): p. 2007-26.
126. Batt, J., M. Herridge, and C. Dos Santos, *Mechanism of ICU-acquired weakness: skeletal muscle loss in critical illness*. Intensive Care Med, 2017. **43**(12): p. 1844-1846.
127. Supinski, G.S., W. Wang, and L.A. Callahan, *Caspase and calpain activation both contribute to sepsis-induced diaphragmatic weakness*. J Appl Physiol (1985), 2009. **107**(5): p. 1389-96.
128. Kraner, S.D., et al., *Upregulation of the CaV 1.1-ryanodine receptor complex in a rat model of critical illness myopathy*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011. **300**(6): p. R1384-91.
129. Van den Berghe, G., *On the Neuroendocrinopathy of Critical Illness. Perspectives for Feeding and Novel Treatments*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **194**(11): p. 1337-1348.
130. Dos Santos, C., et al., *Mechanisms of Chronic Muscle Wasting and Dysfunction after an Intensive Care Unit Stay. A Pilot Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **194**(7): p. 821-830.
131. Klaude, M., et al., *Proteasome proteolytic activity in skeletal muscle is increased in patients with sepsis*. Clin Sci (Lond), 2007. **112**(9): p. 499-506.
132. Frost, R.A. and C.H. Lang, *Regulation of muscle growth by pathogen-associated molecules*. J Anim Sci, 2008. **86**(14 Suppl): p. E84-93.

133. Llovera, M., et al., *Different cytokines modulate ubiquitin gene expression in rat skeletal muscle*. *Cancer Lett*, 1998. **133**(1): p. 83-7.
134. Ferrando, A.A., et al., *Inactivity amplifies the catabolic response of skeletal muscle to cortisol*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. **84**(10): p. 3515-21.
135. Nevriere, R., et al., *Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **153**(1): p. 191-5.
136. Piper, R.D., et al., *Microcirculatory changes in rat skeletal muscle in sepsis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. **154**(4 Pt 1): p. 931-7.
137. De Backer, D., et al., *Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches*. *Intensive Care Med*, 2010. **36**(11): p. 1813-25.
138. Brealey, D., et al., *Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock*. *Lancet*, 2002. **360**(9328): p. 219-23.
139. Schumer, W., P.R. Erve, and R.P. Obernolte, *Endotoxemic effect on cardiac and skeletal muscle mitochondria*. *Surg Gynecol Obstet*, 1971. **133**(3): p. 433-6.
140. Hauptmann, S., et al., *Skeletal muscle oedema and muscle fibre necrosis during septic shock. Observations with a porcine septic shock model*. *Virchows Arch*, 1994. **424**(6): p. 653-9.
141. Fredriksson, K., et al., *Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006. **291**(5): p. E1044-50.
142. Fredriksson, K., et al., *Muscle mitochondrial activity increases rapidly after an endotoxin challenge in human volunteers*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009. **53**(3): p. 299-304.
143. Callahan, L.A., et al., *Free radicals alter maximal diaphragmatic mitochondrial oxygen consumption in endotoxin-induced sepsis*. *Free Radic Biol Med*, 2001. **30**(1): p. 129-38.

144. Brealey, D., et al., *Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004. **286**(3): p. R491-7.
145. van den Berg, M., et al., *Diaphragm Atrophy and Weakness in the Absence of Mitochondrial Dysfunction in the Critically Ill*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **196**(12): p. 1544-1558.
146. Callahan, L.A. and G.S. Supinski, *Sepsis induces diaphragm electron transport chain dysfunction and protein depletion*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(7): p. 861-8.
147. Puthuchery, Z.A., et al., *Metabolic phenotype of skeletal muscle in early critical illness*. Thorax, 2018. **73**(10): p. 926-935.
148. Jiroutkova, K., et al., *Mitochondrial function in skeletal muscle of patients with protracted critical illness and ICU-acquired weakness*. Crit Care, 2015. **19**: p. 448.
149. Corpeno Kalamgi, R., et al., *Mechano-signalling pathways in an experimental intensive critical illness myopathy model*. J Physiol, 2016. **594**(15): p. 4371-88.
150. Hammarqvist, F., et al., *Skeletal muscle glutathione is depleted in critically ill patients*. Crit Care Med, 1997. **25**(1): p. 78-84.
151. Flaring, U.B., et al., *Temporal changes in whole-blood and plasma glutathione in ICU patients with multiple organ failure*. Intensive Care Med, 2005. **31**(8): p. 1072-8.
152. Martensson, J., C.W. Goodwin, and R. Blake, *Mitochondrial glutathione in hypermetabolic rats following burn injury and thyroid hormone administration: evidence of a selective effect on brain glutathione by burn injury*. Metabolism, 1992. **41**(3): p. 273-7.
153. Maestraggi, Q., et al., *Skeletal Muscle and Lymphocyte Mitochondrial Dysfunctions in Septic Shock Trigger ICU-Acquired Weakness and Sepsis-Induced Immunoparalysis*. Biomed Res Int, 2017. **2017**: p. 7897325.
154. Klawitter, F., et al., *Mitochondrial Dysfunction in Intensive Care Unit-Acquired Weakness and Critical Illness Myopathy: A Narrative Review*. Int J Mol Sci, 2023. **24**(6).

155. Haden, D.W., et al., *Mitochondrial biogenesis restores oxidative metabolism during Staphylococcus aureus sepsis*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **176**(8): p. 768-77.
156. Rich, M.M., et al., *Loss of electrical excitability in an animal model of acute quadriplegic myopathy*. Ann Neurol, 1998. **43**(2): p. 171-9.
157. Khan, J., T.B. Harrison, and M.M. Rich, *Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness*. Crit Care Clin, 2008. **24**(1): p. 165-77, x.
158. Z'Graggen, W.J., et al., *Muscle membrane dysfunction in critical illness myopathy assessed by velocity recovery cycles*. Clin Neurophysiol, 2011. **122**(4): p. 834-41.
159. Filatov, G.N. and M.M. Rich, *Hyperpolarized shifts in the voltage dependence of fast inactivation of Nav1.4 and Nav1.5 in a rat model of critical illness myopathy*. J Physiol, 2004. **559**(Pt 3): p. 813-20.
160. Llano-Diez, M., et al., *Impaired Ca(2+) release contributes to muscle weakness in a rat model of critical illness myopathy*. Crit Care, 2016. **20**(1): p. 254.
161. Friedrich, O., et al., *Critical illness myopathy serum fractions affect membrane excitability and intracellular calcium release in mammalian skeletal muscle*. J Neurol, 2004. **251**(1): p. 53-65.
162. Masiero, E., et al., *Autophagy is required to maintain muscle mass*. Cell Metab, 2009. **10**(6): p. 507-15.
163. Vanhorebeek, I., et al., *Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(4): p. E633-45.
164. Berek, K., et al., *Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation*. Intensive Care Med, 1996. **22**(9): p. 849-55.
165. Wieske, L., et al., *Autonomic dysfunction in ICU-acquired weakness: a prospective observational pilot study*. Intensive Care Med, 2013. **39**(9): p. 1610-7.
166. Latronico, N., et al., *Small nerve fiber pathology in critical illness*. PLoS One, 2013. **8**(9): p. e75696.

167. Lacomis, D., *Critical illness myopathy*. Curr Rheumatol Rep, 2002. **4**(5): p. 403-8.
168. Hough, C.L., B.K. Lieu, and E.S. Caldwell, *Manual muscle strength testing of critically ill patients: feasibility and interobserver agreement*. Crit Care, 2011. **15**(1): p. R43.
169. Guarneri, B., G. Bertolini, and N. Latronico, *Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(7): p. 838-41.
170. Koch, S., et al., *Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011. **82**(3): p. 287-93.
171. Bolton, C.F., *Evidence of neuromuscular dysfunction in the early stages of the systemic inflammatory response syndrome*. Intensive Care Med, 2000. **26**(9): p. 1179-80.
172. Z'Graggen, W.J. and H. Tankisi, *Critical Illness Myopathy*. J Clin Neurophysiol, 2020. **37**(3): p. 200-204.
173. Wieske, L., et al., *Feasibility and diagnostic accuracy of early electrophysiological recordings for ICU-acquired weakness: an observational cohort study*. Neurocrit Care, 2015. **22**(3): p. 385-94.
174. Lefaucheur, J.P., et al., *Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(4): p. 500-6.
175. Sander, H.W., M. Golden, and M.J. Danon, *Quadriplegic areflexic ICU illness: selective thick filament loss and normal nerve histology*. Muscle Nerve, 2002. **26**(4): p. 499-505.
176. Bunnell, A., et al., *Quantitative neuromuscular ultrasound in intensive care unit-acquired weakness: A systematic review*. Muscle Nerve, 2015. **52**(5): p. 701-8.
177. Fazzini, B., et al., *The rate and assessment of muscle wasting during critical illness: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care, 2023. **27**(1): p. 2.
178. Parry, S.M., et al., *Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function*. J Crit Care, 2015. **30**(5): p. 1151 e9-14.

179. Garcia-Martinez, M.A., et al., *Muscle weakness: Understanding the principles of myopathy and neuropathy in the critically ill patient and the management options*. Clin Nutr, 2020. **39**(5): p. 1331-1344.
180. Puthuchery, Z.A., et al., *Qualitative Ultrasound in Acute Critical Illness Muscle Wasting*. Crit Care Med, 2015. **43**(8): p. 1603-11.
181. Wieske, L., et al., *Neurofilaments as a plasma biomarker for ICU-acquired weakness: an observational pilot study*. Crit Care, 2014. **18**(1): p. R18.
182. Rhodes, A., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Intensive Care Med, 2017. **43**(3): p. 304-377.
183. Investigators, N.-S.S., et al., *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients*. N Engl J Med, 2009. **360**(13): p. 1283-97.
184. Morris, P.E., et al., *Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure*. Crit Care Med, 2008. **36**(8): p. 2238-43.
185. Schweickert, W.D., et al., *Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial*. Lancet, 2009. **373**(9678): p. 1874-82.
186. Burtin, C., et al., *Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery*. Crit Care Med, 2009. **37**(9): p. 2499-505.
187. Gerovasili, V., et al., *Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study*. Crit Care, 2009. **13**(5): p. R161.
188. Gerovasili, V., et al., *Short-term systemic effect of electrical muscle stimulation in critically ill patients*. Chest, 2009. **136**(5): p. 1249-1256.
189. Routsis, C., et al., *Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial*. Crit Care, 2010. **14**(2): p. R74.
190. Eikermann, M. and N. Latronico, *What is new in prevention of muscle weakness in critically ill patients?* Intensive Care Med, 2013. **39**(12): p. 2200-3.
191. Rugeles, S., et al., *High-protein hypocaloric vs normocaloric enteral nutrition in critically ill patients: A randomized clinical trial*. J Crit Care, 2016. **35**: p. 110-4.

192. National Heart, L., et al., *Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial*. JAMA, 2012. **307**(8): p. 795-803.
193. Takala, J., et al., *Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults*. N Engl J Med, 1999. **341**(11): p. 785-92.
194. Demling, R.H. and L. DeSanti, *Oxandrolone induced lean mass gain during recovery from severe burns is maintained after discontinuation of the anabolic steroid*. Burns, 2003. **29**(8): p. 793-7.
195. Bollhalder, L., et al., *A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation*. Clin Nutr, 2013. **32**(2): p. 213-23.
196. Mohr, M., et al., *Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis*. Intensive Care Med, 1997. **23**(11): p. 1144-9.
197. Brunner, R., et al., *Early treatment with IgM-enriched intravenous immunoglobulin does not mitigate critical illness polyneuropathy and/or myopathy in patients with multiple organ failure and SIRS/sepsis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial*. Crit Care, 2013. **17**(5): p. R213.
198. Shepherd, S.J., et al., *Pharmacological Therapy for the Prevention and Treatment of Weakness After Critical Illness: A Systematic Review*. Crit Care Med, 2016. **44**(6): p. 1198-205.
199. Rodriguez, B., L. Larsson, and W.J. Z'Graggen, *Critical Illness Myopathy: Diagnostic Approach and Resulting Therapeutic Implications*. Curr Treat Options Neurol, 2022. **24**(4): p. 173-182.
200. Hermans, G., et al., *Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. **190**(4): p. 410-20.
201. van Wagenberg, L., et al., *Causes of Mortality in ICU-Acquired Weakness*. J Intensive Care Med, 2020. **35**(3): p. 293-296.

202. Intiso, D., *ICU-acquired weakness: should medical sovereignty belong to any specialist?* Crit Care, 2018. **22**(1): p. 1.
203. Koch, S., et al., *Long-term recovery In critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy.* Muscle Nerve, 2014. **50**(3): p. 431-6.
204. Seymour, C.W., et al., *Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).* JAMA, 2016. **315**(8): p. 762-74.
205. Olney, R.K., H.J. Budingen, and R.G. Miller, *The effect of temporal dispersion on compound action potential area in human peripheral nerve.* Muscle Nerve, 1987. **10**(8): p. 728-33.
206. Sleutjes, B., et al., *Impact of stimulus duration on motor unit thresholds and alternation in compound muscle action potential scans.* Clin Neurophysiol, 2021. **132**(2): p. 323-331.
207. Mogyoros, I., M.C. Kiernan, and D. Burke, *Strength-duration properties of human peripheral nerve.* Brain, 1996. **119 (Pt 2)**: p. 439-47.
208. Maathuis, E.M., et al., *Optimal stimulation settings for CMAP scan registrations.* J Brachial Plex Peripher Nerve Inj, 2012. **7**(1): p. 4.
209. Trojaborg, W., L.H. Weimer, and A.P. Hays, *Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy--a reappraisal.* Clin Neurophysiol, 2001. **112**(9): p. 1586-93.
210. Silva, P.E., et al., *Neuromuscular electrophysiological disorders and muscle atrophy in mechanically-ventilated traumatic brain injury patients: New insights from a prospective observational study.* J Crit Care, 2018. **44**: p. 87-94.
211. Marrero, H.G. and E.V. Stalberg, *Optimizing testing methods and collection of reference data for differentiating critical illness polyneuropathy from critical illness MYOPATHIES.* Muscle Nerve, 2016. **53**(4): p. 555-63.
212. Kasinathan, A., et al., *Intensive Care Unit-Acquired Weakness in Children: A Prospective Observational Study Using Simplified Serial Electrophysiological Testing (PEDCIMP Study).* Neurocrit Care, 2021. **34**(3): p. 927-934.

213. Attwell, C., et al., *Early detection of ICU-acquired weakness in septic shock patients ventilated longer than 72 h*. BMC Pulm Med, 2022. **22**(1): p. 466.
214. Park, E.J., et al., *Prolonged compound muscle action potential duration in critical illness myopathy: report of nine cases*. J Clin Neuromuscul Dis, 2004. **5**(4): p. 176-83.
215. Hirose, B., et al., *Measurement of excitation-contraction coupling time in critical illness myopathy*. Clin Neurophysiol, 2022. **135**: p. 30-36.
216. Rodriguez, B., et al., *Development and early diagnosis of critical illness myopathy in COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022. **13**(3): p. 1883-1895.
217. Fagoni, N., et al., *A reappraisal of the strength-duration test to assess neuromuscular impairment of critically ill patients*. J Electromyogr Kinesiol, 2021. **59**: p. 102555.
218. Trojaborg, W., P. Kaufmann, and C.L. Gooch, *Motor Unit Estimate Number in the Anterior Tibial Muscle: Normative Data versus Findings in Critically Ill Patients in Intensive Care Units*. J Clin Neuromuscul Dis, 2002. **3**(4): p. 139-42.
219. Hughes, A.R. and J.G. Colebatch, *Surface potentials generated by synchronous activation of different fractions of the motor pool*. Muscle Nerve, 1996. **19**(7): p. 836-42.
220. Friedrich, O., *Critical illness myopathy: sepsis-mediated failure of the peripheral nervous system*. Eur J Anaesthesiol Suppl, 2008. **42**: p. 73-82.
221. Friedrich, O., *Critical illness myopathy: what is happening?* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2006. **9**(4): p. 403-9.

EKLER**EK 1. Medical Research Council (MRC) Skalası**

0 – hiçbir hareket yok

1 – gözle görülebilen ya da palpe edilebilen eser miktarda kontraksiyon

2 – yer çekimi elimine edildiğinde aktif hareket edebilir

3 – yer çekimine karşı aktif hareket edebilir ancak dirence karşı koyamaz

4 – yer çekimine karşı aktif hareket edebilir, dirence kısmen karşı koyabilir

5 – normal kas gücü

Üst ekstremité kuvveti

Sağ

Omuz abdüksiyonu ___/5

Dirsek fleksiyonu ___/5

El bileği ekstansiyonu ___/5

Sol

Omuz abdüksiyonu ___/5

Dirsek fleksiyonu ___/5

El bileği ekstansiyonu ___/5

Alt ekstremité kuvveti

Sağ

Kalça fleksiyonu ___/5

Diz ekstansiyonu ___/5

Ayak dorsifleksiyonu ___/5

Sol

Kalça fleksiyonu ___/5

Diz ekstansiyonu ___/5

Ayak dorsifleksiyonu ___/5

Toplam skor ____/60

