

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Kritik Hastalık Polinöropati / Miyopatisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Critical Illness Polyneuropathy / Myopathy in Pediatric Intensive Care Unit

Didar Arslan¹, Rıza Dinçer Yıldızdaş¹, Özden Özgür Horoz¹, Nagehan Aslan¹, Yasemin Çoban¹, Şakir Altunbaşak², Mehmet Balal³, Zeliha Haytoğlu⁴

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Giriş: Çalışmamızda yoğun bakımda mekanik ventilatörde takip edilen ve kritik hastalık ilişkili polinöropati/ miyopatisi saptanan hastaların sıklığı, bu durumla ilişkili olabilecek risk faktörlerinin tespit edilip literatür bilgileri eşliğinde tartışılması amaçlandı.

Yöntemler: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk yoğun bakım ünitesine Ağustos 2012- Ağustos 2017 tarihleri arasında yatan, mekanik ventilatörde takip edilen, ENMG (Elektronöromiyografi) yapılan ve polinöropati/miyopati saptanan 31 hastanın verileri dosya, bilgisayar sisteminden retrospektif olarak tarandı. Bu hastaların demografik özellikleri, yatış nedenleri, primer hastalıkları, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri, mekanik ventilasyon süreleri, verilen tedaviler kayıt edildi. Mekanik ventilatörde olmayan, mekanik ventilatörde olup ENMG yapılmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 31 hasta alındı. Hastaların 5 (%16,1) tanesinde miyopati, 26 (%83,9) tanesinde polinöropati mevcuttu. Hastaların yoğun bakım ünitesine kabul tanıları en sık 10 hasta (%32,3) ile solunumsal, ikinci sıklıkta ise 9 hasta (%29) ile postoperatif kardiyak cerrahi idi. Sepsis bulunan hasta sayısı 18 (%58), çoklu organ yetmezliği sendromu ise 2 (%6,4) idi. Hastaların mekanik ventilatörde kalış süresi 27,4±14,1 gün; yoğun bakımda yatış süresi 41,5±24 gün ve hastanede yatış süresi 57,5±27,5 gün olarak saptandı. Mortalite ise 5 (%16,1) hastada gerçekleşmişti.

Sonuç: Kritik hastalık polinöropati ve miyopatisi yoğun bakım pratiğinde sıklığı ve önemi giderek artan bir durumdur. Bu konuda dikkatin artması, gerekli önlemlerin alınmasını, erken tanınmasını ve uygun yaklaşımların yapılmasını sağlayacaktır

Anahtar Kelimeler: Çocuk yoğun bakım, kritik hastalık miyopatisi, kritik hastalık polinöropatisi, yoğun bakım ilişkili güçsüzlük

Abstract

Introduction: The aim of this study was to determine the frequency of patients with critical illness polyneuropathy / myopathy followed by mechanical ventilator in the intensive care unit, and to determine the risk factors associated with this condition and discuss them with the literature.

Methods: This study was performed retrospectively (August 2012 to August 2017), at a tertiary university hospital in Turkey. A total of 31 patients who were on mechanical ventilation diagnosed with polyneuropathy/myopathy by ENMG (electroneuromyography) during PICU (Pediatric Intensive Care Unit) follow-up were included in the study. Data were collected by patient files and computer system. Demographic characteristics of the patients, causes of hospitalization, underlying disease, length of the PICU and hospital stay, length of mechanical ventilation and treatment modalities were recorded. Patients without respiratory support and patients on mechanical ventilation without ENMG procedures were excluded.

Results: A total of 31 patients were included the study myopathy was present in 5/31 (16.1%) and polyneuropathy in 26/31 (83.9%) patients. Respiratory distress/failure was the most common cause of respiratory support (n=10, 32.3%) and the second most common cause was post cardiac surgery (n=9, 29%). The diagnosis of 18 (58%) patients were sepsis and 2 (6.4%) patients had multiple organ failure. The mean duration of mechanical ventilation was 27.4±14.1 days, length of PICU stay was 41.5±24 days, length of hospital stay was 57.5±27.5 days. Mortality was observed in 5 (16.1%) of the 31 patients.

Conclusion: Critical illness polyneuropathy and myopathy in intensive care practice is a condition of increasing frequency and importance. Increased attention to this matter allow to take the necessary preventions, early recognition and to make the appropriate approach.

Keywords: Critical illness myopathy, critical illness polyneuropathy, intensive care unit acquired weakness, pediatric intensive care

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Didar Arslan, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Türkiye

E-posta: didararslanbakan@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1730-0005

Geliş Tarihi/Received: 16.10.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.12.2019

©Telif Hakkı 2020 Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği
Çocuk Acil ve Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Kritik hastalık polinöropati/ miyopatisi yoğun bakımda yatan hastalarda görülen önemli bir güçsüzlük nedenidir. Erişkinlerde iyi tanımlanmış bir komplikasyon iken çocuklarda bu konuda yapılmış çalışmalar azdır. Yoğun bakıma kabul edilen erişkinlerin % 25-45'inde görülür (1). Yatış nedeni sepsis ya da SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) ise bu oran %70'e kadar çıkabilmektedir (2). Klinikte mekanik ventilatörden ayırmada başarısızlık, ciddi simetrik kas güçsüzlüğü veya kuadriparezi ve derin tendon reflekslerinin azalması/kaybı görülür. Kritik hastalık polinöropati/ miyopatisiyle ilişkili en önemli risk faktörleri; sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), akut solunumsal distres sendromu (ARDS) ve multiorgan yetmezliği (MODS)dir. Diğer risk faktörleri; hiperpireksi, total parenteral beslenme (TPN), hipoalbuminemi, nöromusküler bloke edici ajanlar, kortikosteroid kullanımı, hiperglisemi, böbrek yetmezliği/ renal replasman tedavisi (RRT), aminoglikozid kullanımı sayılabilir (3,4,5). Özellikle alt ekstremitelerde ve solunum kasları etkilenir. Patofizyolojisinde; aksonal yıkım ve miyozin kaybı vardır (1). Tanısında kreatin kinaz (CK) yüksekliği, Medikal Research Council skalası, elektromiyografi ve kas biyopsisi kullanılabilir. Kreatin kinaz yüksekliği kas nekrozuyla ilişkili olmakla birlikte tanıda düşük sensitiviteye sahiptir (6). Bilinci açık hastalarda kas gücünü değerlendirmeye yönelik Medical Research Council skalası kullanılabilir; buna göre puanın 48 altında olması polinöropati/ miyopati açısından anlamlıdır (7). Elektrofizyolojik belirtiler kritik hastalığın 2. ve 5. günleri gibi erken dönemde meydana gelebilir (8). Elektronöromiyografide sinir ileti hızlarının normal olduğu, birleşik kas aksiyon potansiyelleri veya duysal sinir aksiyon potansiyelleri veya her ikisinin amplitüdünde azalma olduğu görülür (8,9). Elektrofizyolojik değerlendirme ile genellikle kritik hastalık polinöropati ve miyopatisi (CIP ve CIM) ayrımı yapılamaz (8). Direk kas stimülasyonu ile elektriksel uyarılabilirliğin kaybını gösteren birleşik kas aksiyon potansiyelleri amplitüdünde azalma CIM lehine bulgudur; CIP'ten ayırmda anlamlıdır. Ancak bu yöntem güvenilir bir sonuç elde etmek için deneyimli araştırmacı gerektirir (10). Miyopati açısından altın standart tanı yöntemi; kas biyopsisidir (8,11). Kritik hastalık polinöropati/miyopatisinin spesifik bir tedavisi yoktur. Polinöropati/miyopatiye neden olabilecek risk faktörlerinin önlenmesi, erken tanı ve tedavisinin yapılması, polinöropati/miyopati saptanan hastalarda erken dönemde fizik tedaviye başlanması önerilir (12). Çalışmamız kritik hastalık miyopati ve polinöropatisinin çocuk yoğun bakım hastalarındaki sıklığını ve bu durum ile ilişkili risk faktörlerini tespit edebilmek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem

xxxxx Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk yoğun bakım ünitesine Ağustos 2012- Ağustos 2017 tarihleri arasında yatıp, mekanik

ventilatörde olup ENMG yapılan ve polinöropati/miyopati saptanan 31 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların demografik özellikleri, yatış nedenleri, primer hastalıkları, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri, mekanik ventilasyon süreleri, verilen tedavileri dosya ve bilgisayar sisteminden retrospektif olarak taranıp kayıt edildi. Mekanik ventilatörde olmayan, mekanik ventilatörde olup ENMG yapılmayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 24.0 programı kullanıldı. Çalışma için xxxxx klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı (Tarih:01.12.2017, Sayı:71).

Bulgular

Ağustos 2012- Ağustos 2017 arasında çocuk yoğun bakım ünitesine toplam 4486 hasta yatırıldı. ENMG yapıp polinöropati/miyopati saptanan 31 hasta mevcuttu, bunların tamamı mekanik ventilatörde idi. Bu hastaların yatış öncesinde nöropati/miyopati öyküsü yoktu. Hastaların 5 (%16,1) tanesinde miyopati, 26 (%83,9) tanesinde polinöropati mevcuttu. Yoğun bakım ilişkili güçsüzlük insidansımız % 0,69 idi. Hastaların 10'u (%32,3) kız, 21'i (67,7) erkekti. Yaşları ortalaması 27,4±44,2 ay (2-204) idi. Hastaların yoğun bakım ünitesine kabul tanıları en sık 10 hasta (%32,3) ile solunumsal, ikinci sıklıkta ise 9 hasta (%29) ile postoperatif kardiyak cerrahi idi. Sepsis bulunan hasta sayısı 18 (%58), çoklu organ yetmezliği sendromu ise 2 (%6,4) idi. Hastaların mekanik ventilatörde kalış süresi 27,4±14,1 gün, yoğun bakımda yatış süresi 41,5±24 gün ve hastanede yatış süresi 57,5±27,5 gün olarak saptandı. Renal replasman tedavisi alan 4 (%12,9) hasta vardı. Hastalarda nöromusküler bloke edici ajan kullanımı 14 (%45,2) hastada, aminoglikozid kullanımı 23 (%74,2) hastada, kortikosteroid kullanımı 9 (%29) hastada mevcuttu. Hiperglisemi saptanıp insülin tedavisi verilen 5 (%16,1) hasta vardı. Mortalite ise 5 (%16,1) hastada gerçekleşmişti. Hastaların demografik özellikleri Tablo-1 'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

CIP/CIM* oranı	26/5 (%83,9/16,1)
Yoğun bakım yatış süresi	41,5±24***
Hastane yatış süresi	57,5±27,5**
Mekanik ventilasyon süresi	27,4±14,1**
Kas gevşetici alanlar	14/31 (%45,2)
Kortikosteroid alanlar	9/31 (%29)
Aminoglikozid alanlar	23/31 (%74,2)
Renal replasman uygulananlar	4/31 (%12,9)
Hiperglisemi/insülin	5/31 (%16,1)
Mortalite	5/31 (%16,1)

* kritik hastalık polinöropatisi / miyopatisi
** ortalama ± standart sapma

Tartışma

Kritik hastalık polinöropati/ miyopatisi yoğun bakımda yatan hastalarda görülen önemli bir güçsüzlük nedenidir. Erişkinlerde iyi tanımlanmış bir komplikasyon olup çocuklarda bu konuda yapılmış çalışma azdır. Yoğun bakıma kabul edilen erişkinlerin %25-45'inde görülür(1). Kritik hastalık polinöropati/ miyopatisiyle ilgili çocuklarda yapılmış tek bir prospektif çalışma mevcuttur. Banwell ve ark.nın yaptığı bu çalışmada yoğun bakım ilişkili güçsüzlük oranı %1,7 bulunmuş (13). Ridley ve ark.nın retrospektif yaptığı çalışmada ise bu oran %0,02 (14). Bizim çalışmamızda ise %0,69 bulundu. Erişkinlere kıyasla insidansımızın düşük olması yoğun bakımda mekanik ventilatörde takip edilen bütün hastalara takipte ENMG yapılmamasından kaynaklanıyor diye düşünüyoruz.

Hastalarımızın yoğun bakıma kabul tanılarında solunumsal ve postoperatif kardiyak nedenler ön planda idi. Erişkin postoperatif kardiyak hastalarda yapılan bir çalışmada CIP oranı %0.46 bulunmuş; tanıların homojen olmadığı ve yapılan cerrahi prosedürle gelişen CIP arasında bir korelasyon olmadığı, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kardiyopulmoner bypass süresiyle de ilişkisinin olmadığı belirtilmiş (15). Ridley ve ark.nın yaptığı çalışmada çocuk hastaların yoğun bakıma yatış tanılarının erişkinlerle benzer olarak; solunumsal ve enfeksiyöz nedenler olduğu tespit edilmiştir (14). Banwell ve ark.nın yaptığı çalışmada ise solid organ ya da kemik iliği transplantasyonu sonrası yatan hastalarda yoğun bakım ilişkili güçsüzlük daha fazla görülmüş (13). Bu çalışmaların sonuçlarına göre enfeksiyöz, solunumsal hastalık nedeniyle yatan veya kardiyak cerrahi uygulanan, transplantasyon yapılan hastaların nöromüsküler komplikasyon açısından daha dikkatli monitörize edilmesi gerektiğini söyleyebiliriz.

Kritik hastalık polinöropatisi/miyopatisi olan hastalarda mekanik ventilatör sürelerinin uzadığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da mekanik ventilasyon süresi 27,4±14,1 gün idi. Ridley'in çalışmasında mekanik ventilasyon süreleri 31,6±28,9 gün saptanmış olup bizim çalışmamızla benzerdir. Yoğun bakımda yatış süresi aynı çalışmada 18,8±2,6 gün olup bizim çalışmamızda 41,5±24 gün bulunmuştur. Bu çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yoğun bakım yatış, hastane yatış ve mekanik ventilasyon süreleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda kontrol grubu olmadığından yoğun bakım yatış, hastane yatış ve mekanik ventilasyon süreleriyle ilgili bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamıştır.

Nöromüsküler bloke edici ajanların kullanımının kritik hastalık polinöropati/miyopatisine neden olduğu gösterilmiştir. Kritik hastalık miyopatisine göre polinöropati için daha yüksek risk içerdiği saptanmış idi. Price ve ark.nın 2016 yılında yaptıkları erişkin çalışmalarında nöromüsküler bloke edici ajan kullanan hastalarda %25 daha fazla yoğun bakım ilişkili güçsüzlük

olduğu tespit edilmiş; ancak taranan çalışmalarda bu hastaların ciddi sepsis, septik şoklu hastalar olduğu ve bu durumun tek başına bile güçsüzlük için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (16). Bizim çalışmamızda nöromüsküler bloke edici ajan kullanılan 14 hasta mevcuttu. 13 hastada polinöropati mevcutken sadece bir hastada miyopati mevcuttu.

Kortikosteroid kullanımının miyozin ince filaman kaybı, kas liflerinde elektriksel uyarılabilirlik kaybı sonrası miyopatiye neden olduğu saptanmıştır. Literatürde özellikle astım nedeniyle yüksek doz kortikosteroid kullanılan hastalarda miyopati geliştiği bildirilmiştir (17,18). Kortikosteroid ile birlikte nöromüsküler bloke edici ajan (NMBA) kullanımında bu riskin artmakta olduğu belirtilmiş (19,20). Bizim çalışmamızda miyopati saptanan hastalarda kortikosteroid kullanımı mevcut değildi.

Renal replasman tedavisi de CIP gelişiminde risk faktörleri arasında bulunmaktadır. Postoperatif kardiyak hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada RRT'nin CIP gelişen hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğu saptanmış ve RRT'nin CIP gelişimine katkıda bulunabileceği söylenmiş olup başka bir çalışmada RRT uygulanması ve renal yetmezlik şiddetiyle CIP arasında bir ilişki saptanamamıştır (15,21). Çalışmamızda renal replasman tedavisi (RRT) uygulanan 4 hastamız mevcuttu.

Antibiyotiklerin özellikle aminoglikozidlerin nörotoksik etki sonucu periferik nöropatiye neden olduğu gösterilmiştir (22). Yapılan bir çalışmada antibiyotiklerin nöromüsküler transmisyon defektiyle polinöropati gelişimine neden olduğu gösterilmiş olmakla birlikte bu duruma neden olabilecek spesifik bir antibiyotik saptanamamıştır (23). Çalışmamızda aminoglikozid kullanan 23 hasta (%74,2) mevcuttu, bunların 21'inde CIP gelişmişti.

Hiperglisemi kritik hastalık polinöropati/miyopatisi için bir risk faktörüdür. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada yoğun insülin tedavisi verilen grupta (Kan Şekeri >110mg/dl olduğunda), KŞ >220mg/dl'de insülin başlanan hastalara göre daha az kritik hastalık polinöropatisi görüldüğü saptanmış ve yoğun insülin tedavisinin santral ve periferik sinirler üzerine koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir (24). Hipergliseminin serbest oksijen radikalleri klirensini azalttığı, endonöral ödemi artırıp mikrovasküler sirkülasyonu bozduğu gösterilmiştir (5). Kan şekerlerini 80-110 mg/dl arasında tutmaya yönelik Wiener ve ark.nın erişkin hastalarda yaptığı çalışmada mortalitede fark bulunmayıp hipoglisemi açısından yüksek risk saptanmıştır (25). Bilan ve ark.nın çocuklarda yaptığı çalışmada bir gruba insülin tedavisi verilip kan şekerleri 140-180 mg/dl aralığında tutulmuş, diğer gruba herhangi bir tedavi verilmemiş. Kritik hastalık polinöropati/miyopati sıklığı, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (26). Bizim çalışmamızda, kritik hastalık polinöropati/

miyopatisi saptanan 5 hastada insülin tedavisi öyküsü vardı. Bunların 4'ünde polinöropati ve 1'inde miyopati mevcuttu.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Kontrol grubumuz olmaması ve bazı verilere tam olarak erişememizdir.

Sonuç

Kritik hastalık polinöropati ve miyopatisinin yoğun bakım pratiğinde sıklığı ve önemi giderek artan bir durumdur. Erişkinlerde bu konuyla ilgili yapılmış çok sayıda çalışma mevcut iken çocuklarda yapılmış bir tane prospektif çalışma mevcuttur. Bu konuda dikkatin artması, gerekli önlemlerin alınmasını, erken tanınmasını ve uygun yaklaşımların yapılmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Lacomis D. Neuromuscular disorders in critically ill patients: review and update. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2011;12(4):197-218.
2. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, et al. Critical illness polyneuropathy: A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110:819 – 842.
3. Zink W, Kollmar R, Schwab S. Critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(7):372-379.
4. Wilmschurst PT, Treacher DF, Lantos PL, Wiles CM. Critical illness polyneuropathy following severe hyperpyrexia. *QJM.* 1995;88(5):351-355.
5. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21(1):CD006832.
6. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care.* 2008; 12 (6):238.
7. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002;288(22):2859-2867.
8. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology.* 2006;67: 1421-1425.
9. Latronico N, Fenzi F, Recupero D, Candiani A, Guarneri B, et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet.* 1996;347(1):1579-1582.
10. Rich MM, Bird SJ, Raps EC, McCluskey LF, Teener JW. Direct muscle stimulation in acute quadriplegic myopathy. *Muscle Nerve.* 1997;20: 665-673.
11. Lacomis D, Giuliani MJ, Van Cott A, Kramer DJ. Acute myopathy of intensive care: clinical, electromyographic, and pathological aspects. *Ann Neurol.* 1996;40(4):645-654.
12. Chunkui Zhou, Limin Wu, Fengming Ni, Wei Ji, Jiang Wu, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regen Res.* 2014 Jan 1; 9(1): 101-110.
13. Banwell BL, Mildner RJ, Hassall AC, Becker LE, Vaisar J, et al. Muscle weakness in critically ill children. *Neurology.* 2003;61(12):1779-82.
14. Field-Ridley A, Dharmar M, Steinhorn D, McDonald C, Marcin JP. ICU-Acquired Weakness Is Associated With Differences in Clinical Outcomes in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2016; 17(1):53-7.
15. R.I. Thiele, Jakob H, Hund E, Genzwuerker H, Herold U, et al. Critical illness polyneuropathy: a new iatrogenically induced syndrome after cardiac surgery? *European Journal of Cardio-thoracic Surgery.* 1997;12: 826-835.
16. David R. Price, Mark E. Mikkelsen, Craig A. Umscheid, Ehrin J. Armstrong. Neuromuscular Blocking Agents and Neuromuscular Dysfunction Acquired in Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine.* November 2016;44(11): 2070-78.
17. Bryan W Polsonetti, Saju D Joy, and Luis F Laos. Steroid-Induced Myopathy in the ICU. *Ann Pharmacother* 2002;36: 1741-4.
18. Alan J Knox, B Hugo Mascie-Taylor, Martin F Muers. Acute hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. *Thorax* 1986;41: 41 1-412.
19. Larsson L, Li X, Edstrom L, Eriksson LI, Zackrisson H, et al. Acute quadriplegia and loss of muscle myosin in patients treated with nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids: mechanisms at the cellular and molecular levels. *Crit Care Med* 2000;28: 34-45.
20. Janet R Fischer and Rebecca K Baer. Acute myopathy associated with combined use of corticosteroids and neuromuscular blocking agents. *The Annals of Pharmacotherapy.* 1996 Dec;30(12):1437-45.
21. Garnacho-Montero, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med.* 2001 Aug;27(8):1288-96.
22. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Sep; 72(3): 381-393.
23. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 1991;99: 176- 84.
24. G. Van den Berghe, K. Schoonheydt, Becx, Bruyninckx, and P.J. Wouters. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology.* 2005 Apr 26;64(8):1348-53.
25. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(8):933-44.
26. Nemat Bilan, Shahram Sadegvand and Shirin Ranjbar. Therapeutic Effect of Insulin in Reducing Critical Illness; Polyneuropathy and Myopathy in the Pediatric Intensive Care Unit. *Iran J Child Neurol.* 2012; 6(3): 9-13.