



COVID-19'a Bağlı Kritik Hastalık Nöromiyopatisinde Elektrofizyolojik Bulgular Fonksiyonel Sonlanımı Öngörebilir Mi?

Can Electrophysiological Findings Predict Functional Outcomes in Critical illness Neuromyopathy due to COVID-19?

Mustafa Onur Yıldız

Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Abnabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Özet

Amaç: Şiddetli koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) enfeksiyonu geçiren hastalar nörolojik komplikasyonlar geliştirme açısından risk altındadır. Kritik hastalık nöromiyopatisi uzun vadede en önemli nörolojik komplikasyonlardan biridir ve ciddi bir morbidite sebebidir. Çalışmamız, COVID-19 hastalarında kritik hastalık nöromiyopatisinin klinik ve elektrofizyolojik özelliklerini karakterize etmeyi amaçladı.

Gereç ve Yöntem: Ekim 2020-Aralık 2022 tarihleri arasında nörofizyoloji laboratuvarına COVID-19 enfeksiyonu sonrası yoğun bakımın edinilmiş güçsüzlüğü gelişmesi nedeniyle başvuran hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Elektrofizyolojik bulgular ile hastaların toplam kas gücü ve Barthell günlük yaşam aktivite skorları arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

Bulgular: Kritik hastalık tanısı alan 22 hasta çalışmaya alınmıştır. Sekiz hastada kritik hastalık nöropatisi, dört hastada kritik hastalık miyopatisi ve 10 hastada kritik hastalık nöromiyopatisinin elektrofizyolojik bulguları vardı. İlk tanı esnasında kritik hastalık nöromiyopatisi olan hastaların kas gücü ve Barthell skorları kritik hastalık nöropatisi veya kritik hastalık miyopatisi olan hastalara göre istatistiksel olarak daha düşük izlendi. Elektromiyografide polinöropati derecesi ağırlaştıkça ve miyopatik kas sayısı arttıkça hastaların ilk tanı, 1. ve 6. aydaki kas gücü ve Barthell skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi.

Sonuç: COVID-19 hastalarında kritik hastalık nöromiyopatisinin elektrofizyolojik bulguları kısa ve orta vadedeki fonksiyonel sonlanıma ait bilgiler vermektedir. Bu nedenle kritik hastalık şüphesi olan hastalara erken dönemde elektrofizyolojik inceleme yapılmalı, hastalığın şiddeti tespit edilmeli ve tanı konulduktan hemen sonra rehabilitasyona başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; elektromiyografi; kritik hastalık

Abstract

Introduction: Patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections are at risk of developing neurological complications. Critical illness neuromyopathy is one of the most important neurological complications in the long term and a serious cause of morbidity. Our study aimed to characterize critical illness neuromyopathy's clinical and electrophysiological features in COVID-19 patients.

Method: Patients admitted to the neurophysiology between October 2020 and December 2022 due to the development of intensive care unit-acquired weakness after COVID-19 infection were evaluated retrospectively. The relationship between electrophysiological findings, patients' total muscle strength, and Barthel index of daily living scores was compared.

Results: Twenty-two patients diagnosed with critical illness were included in the study. Eight patients had critical illness neuropathy, four had critical illness myopathy, and 10 had electrophysiological findings of critical illness neuromyopathy. Muscle strength and Barthell scores of patients with critical illness neuromyopathy at first diagnosis were statistically lower than those with critical illness neuropathy or myopathy. As the degree of polyneuropathy worsened and the number of myopathic muscles increased in electromyography, a statistically significant decrease was observed in the patient's muscle strength and Barthell scores at the first diagnosis, 1st, and 6th months.

Conclusion: Electrophysiological findings of critical illness neuromyopathy in COVID-19 patients provide information on functional outcomes in the short and medium term. Therefore, early electrophysiological study should be performed in patients with suspected critical illness, the severity of the disease should be determined, and rehabilitation should be started immediately after diagnosis.

Keywords: COVID-19; critical illness; electromyography.

Giriş

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. COVID-19 esas olarak bir solunum

yolu hastalığı olsa da, çok sayıda çalışma çeşitli akciğer dışı belirtileri ve semptomları bildirmiştir. Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili olarak pek çok nörolojik komplikasyon tanımlanmıştır. İnme (1), epilepsi (2) ve ensefalopati (3) gibi

santral; Guillain Barre Sendromu (4), Myastine Gravis (5) ve miyopatiler (5) gibi periferik sinir sistemi hastalıkları COVID-19'un akut fazında tanımlamıştır. Dünya sağlık örgütü 5 Mayıs 2023 tarihinde COVID-19 enfeksiyonunun artık uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı acil durumu oluşturmadığını belirtse de (6) hastalığın uzun dönem etkileri halen devam etmektedir. Buna bir örnek olarak yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen ve solunum desteği için uzun süreli mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulan COVID-19 hastalarında ventilatörden ayrılma güçlüğü, flask tetraparezi/tetrapleji ve reflekslerde azalma ile karakterize "YBÜ'nün edinilmiş güçsüzlüğü" verilebilir (7). YBÜ'nün edinilmiş güçsüzlüğü kritik durumdaki yoğun bakım hastalarında kritik hastalık polinöropatisi (KHP), kritik hastalık miyopatisi (KHM) ve her ikisinin kombinasyonunu kapsayan kritik hastalık nöromiyopatisini (KHNM) içeren yaygın nöromusküler semptomları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Kritik hastalık nöromiyopatisinin yoğun bakım hastalarında erken tanınması ve bu hastalarda rehabilitasyona hızlıca başlanması önemlidir (8). Hastalığın ciddi sekellere yol açtığı ve bu durumun yıllar sonra bile devam ettiği gösterilmiştir (8). Literatürde, COVID-19 hastalığına bağlı gelişen YBÜ'nün edinilmiş güçsüzlüğü hastalarının klinik ve nörofizyolojik bulguları tanımlayan uluslararası az sayıda çalışma vardır (9). Ülkemizde ise sadece vaka bazlı sunumlar yapılmıştır (10). Çalışmamızda, YBÜ'nün edinilmiş güçsüzlüğü nedeni ile nörofizyoloji laboratuvarında değerlendirilen COVID-19 hastalarının elektrofizyolojik bulguları (sinir iletim testleri ve iğne elektromiyografi) retrospektif olarak değerlendirilerek, kısa ve orta vadede ki fonksiyonel sonuçları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma tasarımı: Ekim 2020-Aralık 2022 tarihleri arasında Erzurum Şehir Hastanesi nörofizyoloji laboratuvarımıza COVID-19 enfeksiyonuna bağlı YBÜ'nün edinilmiş güçsüzlüğü gelişmesi nedeni ile refere edilen ve elektrofizyolojik olarak KHP/KHM/KHNM tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmadaki veriler tıbbi kayıtların incelenmesi sonucunda retrospektif olarak elde edilmiştir. Medikal veriler Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden (HBYS), elektrofizyolojik bulgular ise nörofizyoloji laboratuvarındaki "Nihon Cohden Neuropack

MEB 9600" marka elektromiyografi (EMG) cihazına ait kayıtlı arşivden elde edilmiştir.

Klinik değerlendirme: Çalışmaya nazofarinks sürüntüsünde SARS-CoV-2 PCR pozitifliği nedeniyle hastaneye yatırılmış ve solunum problemleri nedeniyle yoğun bakım takibi gereken hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastaların dahil etme kriterleri referans kaynaklarda belirlenen klinik ve elektrofizyolojik özelliklere göre yapılmıştır (11, 12). KHN için; 1. Hastada kritik hastalık varlığı, 2. Kas güçsüzlüğü veya mekanik ventilatörden ayrılamama, 3. Elektrofizyolojik olarak motor ve duysal hasarın gösterilmesi, 4. Normal ardışık sinir uyarım (ASU) yanıtı. KHM için; 1. Hastada kritik hastalık varlığı, 2. Kas güçsüzlüğü veya mekanik ventilatörden ayrılamama, 3. Duyusal sinir aksiyon potansiyelinin normalin alt sınırının %80'inden fazla saptanması, 4. İğne elektromiyografisinde miyopatik motor aksiyon potansiyelleri saptanması, 5. Normal ASU yanıtı. Çalışmada dışlama kriterleri ise 1. 18 yaş altı hastalar, 2. Polinöropati ve/veya miyopati tanısı ile ilgili kanıtları olan hastalar, 3. Son 24 saat içerisinde genel anestezik veya nöromusküler blokör alan hastalar, 4. Anormal ASU yanıtı. Hastaların demografik özellikleri, hastanede toplam yatış süreleri, yoğun bakımda yatış süreleri, mekanik ventilasyon ile solunum desteği aldığı gün sayısı, serum kreatin kinaz düzeyleri, yoğun bakım yatışı süresince aldığı bazı medikal tedaviler (nöromusküler bloker, genel anestezik ve glukokortikoid) HBYS'den not edilmiştir. Hastaların ilk tanı anında, birinci ve altıncı aydaki kontrol muayenelerinde yapılan Medical Research Council (MRC) skalasına göre toplam kas gücü ve Barthel Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi (BGYAI) puanları değerlendirilmiştir. Hastaların elektrofizyolojik bulguları ile MRC ve BGYAI skorları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Elektrofizyolojik çalışmalar: Çalışmaya dahil edilen hastaların aşağıdaki elektrofizyolojik bulguları incelenmiştir.

- 1- Median, ulnar ve sural sinir duysal; median, ulnar, common peroneal ve tibial sinir motor iletim çalışmaları
- 2- Proksimal ve distal ekstremitedeki dört kasta konantrik iğne EMG bulguları (biceps, birinci dorsal interosseoz, iliopsoas ve tibialis anterior)

Tüm hastaların elektrofizyolojik sonuçlarının değerlendirilmesi klinik nörofizyolog tarafından yapılmıştır. Duysal ve motor sinir iletim testlerinde aksiyon potansiyelinin amplitüdü, iletim hızı ve latans değerleri referans kaynaktaki normal ve anormal değerlere göre belirlenmiştir (13).

Konsantrik iğne EMG’de istirahat halinde ortaya çıkan spontan potansiyeller (pozitif keskin, fibrilasyon potansiyelleri) ve eğer mümkünse istemli kasılma sırasında ortaya çıkan motor ünite potansiyelleri (nörojenik/miyojenik) kalitatif yöntemle değerlendirilmiştir. İncelenen dört kastan miyopatik morfolojide tespit edilen kas sayısına “miyopatik kas sayısı” olarak ifade edilmiştir. En az iki duysal ve/veya motor sinirde elde edilen anormal yanıtların varlığı polinöropati, normal duysal yanıtlarla beraber (motor yanıt amplitüdüleri normal veya düşük olabilir) iğne EMG’de kısa süreli düşük amplitüdü motor ünite potansiyellerinin görülmesi miyopati, her iki durumun birlikteliği ise polinöromiyopati olarak kabul edilmiştir. Polinöropati sinir iletim testlerinden elde edilen bulgulara göre hafif, orta ve ağır şeklinde referans kaynaktaki gibi derecelendirilmiştir (14).

Etik onam: Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 02.05.2023 tarihli 3/44 karar numarası ile onay almıştır.

İstatistiksel analiz: Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İkili gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Tek yönlü varyans analizi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Duncan testi ile incelendi. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi.

Tablo 1: KHM, KHN, KHNM gruplarına göre farklı zamanlardaki toplam MRC ve Barthell skorunun karşılaştırılması

	KHM		KHN		KHNM		Test istatistiği	P
	Ortalama ±s. Sapma	Ortanca (min.-maks.)	Ortalama ±s. Sapma	Ortanca (min. -maks.)	Ortalama ±s. Sapma	Ortanca (min. - maks.)		
MRC skoru (tanı)	48.8±8.7	50.0 (34.0 – 56.0)	41.3±8.3	44.0 (32.0 – 48.0)	33.0±12.3	34.0 (12.0 – 50.0)	3.786	0.041 ¹
MRC skoru (1. ay)	52.0±7.5	52.0 (40.0 – 60.0)	46.0±6.0	46.0 (40.0 – 52.0)	38.5±11.1	38.0 (16.0 – 54.0)	3.522	0.051 ¹
MRC skoru (6.ay)	56.4±4.3	58.0 (50.0 – 60.0)	52.7±5.0	52.0 (48.0 – 58.0)	47.8±7.6	52.0 (32.0 – 56.0)	3.005	0.078 ¹
BARTHEL L skoru (tanı)	74.0±11.4	75.0 (55.0 – 85.0)	58.3±12.6	60.0 (45.0 – 70.0)	45.0±21.1	45.0 (15.0 – 80.0)	4.556	0.024 ¹
BARTHEL L skoru (1. ay)	83.0±11.0	90.0 (65.0 – 90.0)	68.3±7.6	70.0 (60.0 – 75.0)	55.4±20.5	55.0 (20.0 – 85.0)	7.375	0.025 ²
BARTHEL L skoru (6.ay)	91.0±7.4	90.0 (80.0 – 100.0)	81.7±10.4	85.0 (70.0 – 90.0)	73.6±18.2	70.0 (40.0 – 95.0)	2.253	0.137 ¹

¹Tek yönlü varyans analizi, ²Kruskal Wallis testi

KHM: Kritik hastalık miyopatisi, **KHN:** Kritik hastalık nöropatisi, **KHNM:** Kritik hastalık nöromiyopatisi, **MRC:** Medical research council

Normal dağılmayan veriler arasındaki ilişkiler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman’s rho korelasyon katsayısı ile incelendi. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi p<0.05 olarak alındı.

Bulgular

Tıbbi kayıtların incelenmesi sonucunda COVID-19 enfeksiyonuna bağlı kritik hastalık nöromiyopatisi tanısı alan 22 hasta (13 kadın, 9 erkek) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların

ortalama yaşı 68.4 ± 11.3 (37-95) idi. Hasta grubunun 8’i KHN, 4’ü KHM, 10’u KHNM tanısı almıştır. Toplam nörofizyolojik tanı olarak 18 KHN, 14 KHM tespit edilmiştir. Hastaların ilk tanı sırasında, 1. ve 6. ayda tespit edilen ortalama MRC skorları sırasıyla 37.7 ± 12.4, 42.7 ± 10.8, 50.8 ± 7.1 iken Barthell skorları ise sırasıyla 53.4 ± 21.1, 63.8 ± 20.1, 79.4 ± 15.8 idi. Kritik hastalık alt tipi (KHN/KHM/KHNM) ile MRC ve Barthell skorları arasındaki ilişki tablo 1’de verilmiştir. İlk tanı esnasında KHNM olan hastaların toplam MRC ve Barthell skorları KHN ve KHM hastalarına kıyasla istatistiksel olarak

anlamli derecede düşüktü. KHN ve KHM grupları karşılaştırıldığında ise KHN olan hastaların 6. Ayda MRC ve Barthell skorları KHM hastalarına göre anlamli derecede düşüktü ($p= 0.017$). KHN tespit edilen hastalarının elektrofizyolojik bulguları değerlendirildiğinde dört hastada hafif derecede, sekiz hastada orta derecede, beş hastada ağır derecede polinöropati saptandı. KHM hastaları içerisinde iki hastada bir kasta, altı hastada bir kasta, üç hastada üç kasta, üç hastada dört kasta miyopatik patern izlenmiştir. Yedi hastada istirahat halinde spontan aktivite (pozitif keskin ve/veya fibrilasyon) izlenmiştir. Polinöropati derecesi ve miyopatik kas sayısı ile MRC ve Barthell skorları arasındaki verilerin karşılaştırılması tablo 2 ve tablo 3'de gösterilmiştir. Polinöropati derecesi ağırlaştıkça ve miyopatik kas sayısı arttıkça

Tablo 3: Miyopatik kas sayısına göre toplam MRC ve Barthell skorlarının karşılaştırılması

	Miyopatik kas sayısı	
	r	p
MRC skoru (tanı)	-0.922	0.001
MRC skoru (1. ay)	-0.891	0.001
MRC skoru (6.ay)	-0.828	0.001
BARTHELL skoru (tanı)	-0.916	0.001
BARTHELL skoru (1. ay)	-0.912	0.001
BARTHELL skoru (6.ay)	-0.891	0.001

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

MRC: Medical research council

Tablo 2: Polinöropati derecesine göre toplam MRC ve Barthell skorlarının karşılaştırılması

	Polinöropati derecesi						Test istatistiği	P
	Hafif		Orta		Ağır			
	Ortalama \pm s.Sapma	Ortanca (min. -maks.)	Ortalama \pm s. Sapma	Ortanca (min.- maks.)	Ortalama \pm s. Sapma	Ortanca (min. - maks.)		
MRC skoru (tanı)	49.5 \pm 5.0	49.0 (44.0 – 56.0)	41.3 \pm 9.0	42.0 (28.0 – 54.0)	22.7 \pm 9.5	21.0 (12.0 – 34.0)	13.78	0.001
MRC skoru (1. ay)	53.0 \pm 5.3	52.0 (48.0 – 60.0)	44.9 \pm 7.6	44.0 (34.0 – 56.0)	28.8 \pm 10.1	26.0 (16.0 – 40.0)	11.336	0.001
MRC skoru (6.ay)	56.0 \pm 2.8	55.0 (54.0 – 60.0)	52.3 \pm 5.6	52.0 (42.0 – 60.0)	41.5 \pm 8.1	42.0 (32.0 – 50.0)	6.96	0.009
BARTHE LL skoru (tanı)	75.0 \pm 9.1	75.0 (65.0 – 85.0)	59.4 \pm 14.9	55.0 (40.0 – 80.0)	27.5 \pm 15.4	22.5 (15.0 – 55.0)	15.475	0.001
BARTHE LL skoru (1. ay)	81.3 \pm 8.5	82.5 (70.0 – 90.0)	68.9 \pm 15.8	70.0 (45.0 – 90.0)	38.0 \pm 17.9	35.0 (20.0 – 65.0)	10.256	0.002
BARTHE LL skoru (6.ay)	93.8 \pm 4.8	92.5 (90.0 – 100.0)	81.3 \pm 12.7	87.5 (60.0 – 95.0)	60.0 \pm 18.3	60.0 (40.0 – 80.0)	7.681	0.041

MRC: Medical research council

hastaların ilk tanı, 1. ve 6. aydaki MRC ve Barthell skorlarında istatistiksel olarak anlamli düşüş izlendi. Spontan aktivitenin varlığı ile MRC ve Barthell skorlarında arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Hastaların hastanede ortalama yatış süresi 28.4 \pm 14.6 gün, yoğun bakımda yatış süresi 18.7 \pm 10 gün, mekanik ventilasyonda ile solunum desteği aldığı süre 10.8 \pm 6 (5-28 gün) gündü. Hastaların yoğun bakımda yatış ve mekanik ventilasyonda ile solunum desteği aldığı gün sayısı ile polinöropati derecesi ve miyopatik kas sayısı arasındaki ilişkiler tablo 4 ve tablo 5'de verilmiştir.

Yoğun bakımda yatış ve ventilasyondan ayrılma süresi uzadıkça polinöropati derecesinin ağırlaştığı ve miyopatik kas sayısının arttığı istatistiksel olarak anlamlilik göstermiştir. Yoğun bakım takiplerinde 20 hastanın glukokortikoid, 16 hastanın genel anestezi, sekiz hastanın ise nöromusküler bloker aldığı not edildi. Üç hastanın serum kreatin kinaz seviyesi laboratuvar normal değerine (<170 U/L) göre yüksek tespit edildi. Biri birinci ay olmak üzere üç hasta ilk altı aylık süreçte eksitus olmuştur. Bu üç hastada KHNM'nin elektrofizyolojik bulgularına sahipti.

Tablo 4: Yoğun bakımda yatış ve ventilasyon süreleri ile miyopatik kas sayısı arasındaki ilişki

	Miyopatik kas sayısı	
	r	P
Yoğun bakım yatış süresi	0.862	0.001
Ventilasyon süresi	0.837	0.001

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Tartışma

Bilgilerimize göre ülkemizde COVID-19'a bağlı kritik hastalık nöromiyopatisinin elektrofizyolojik özelliklerini ilk kez tanımlayan çalışmayı sunuyoruz. Çalışmamız COVID-19 enfeksiyonuna bağlı gelişen kritik hastalıkta elektrofizyolojik bulguların kısa ve orta vadedeki fonksiyonel sonuçları öngörebileceğini göstermiştir. COVID-19'un çok çeşitli klinik belirtileri vardır ve akut solunum sıkıntısı sendromu bunlar içerisinde en şiddetli başyuru nedenlerinden biridir (15). Hastalığın ölüm oranı %2.7-3.4'tür ve birçok hasta yoğun bakım tedavisine ihtiyaç duymaktadır (16). YBÜ'de takip edilirken yaygın güçsüzlük ve ventilatörden ayrılma zorluğu yaşayan hastalarda "YBÜ'nün edinilmiş güçsüzlüğü" ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu durum YBÜ'ye kabul edilen kritik hastaların %30-50'sini, sepsisten etkilenen hastaların %67'sini etkileyen kritik hastalığın sık

görülen bir komplikasyonudur (17). Pandemi sürecinde hastanede yatan COVID-19 hastalarının ise yaklaşık beşte birinde kritik hastalık geliştiği tahmin edilmektedir (7). Yoğun bakım ünitesinde yatan COVID-19 hastalarının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada KHM/KHP/KHNM nörofizyolojik paternlerinin %79 hastada görüldüğü bildirilmiştir (18). Çalışmamız nörofizyoloji laboratuvarına refere edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi ile yapılmış olup 22 hastada KHN/KHM/KHNM'nin elektrofizyolojik kanıtlarını bulunmuştur. Bu çalışma hastalığın insidansı veya prevalansı üzerine yapılmış bir çalışma olmasa da, yoğun şekilde COVID 19 hastası takip edilen 3. basamak pandemi hastanesinde tanı alan hasta sayısının diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum nörofizyoloji laboratuvarımıza refere edilen hasta sayısının azlığından kaynaklanabilir. Bu nedenle yoğun bakımda yaygın güçsüzlüğü olan hastalar kritik hastalık açısından şüphe edilmeli ve tanı için nörofizyoloji laboratuvarına yönlendirilmelidir. Bilinci yerinde olan hastada üst ve alt ekstremitede toplam altı adet kas grubu bilateral olarak muayene edilir ve MRC skalası kullanılarak derecelendirilir.

Tablo 5: Yoğun bakımda yatış ve ventilasyon süreleri ile polinöropati derecesi arasındaki ilişki

	Polinöropati derecesi						Test istatistiği	P
	Hafif		Orta		Ağır			
	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca	Ortalama	Ortanca		
Yoğun bakım yatış süresi	±s. Sapma	(min. - maks.)	±s. Sapma	(min. - maks.)	±s. Sapma	(min. - maks.)		
	10.3±1.0	10.5 (9.0 – 11.0)	15.9±6.8	15.0 (8.0 – 28.0)	31.2±9.5	33.0 (16.0 – 40.0)	15.823	0.001
Ventilasyon süresi	6.5±1.3	6.5 (5.0 – 8.0)	8.6±3.6	8.0 (4.0 – 14.0)	18.5±6.0	16.5 (11.0 – 28.0)	13.05	0.001

Bu skala kas gruplarının "0" puan (kas kontraksiyonu yok) ve "5" puan (normal kas kuvveti) aralığında değerlendirilmesi ile gerçekleştirilir ve maksimum 60 puan verir. Barthell skalasında ise hastaların günlük yaşam aktiviteleri skorlanır. On alanda değerlendirilen bu skala 0-100 arası puanlanır (100 tam bağımsız, <20 tam bağımlı). Çalışmalarda 48 puanın altındaki toplam MRC değerlerinin YBÜ'nün edinilmiş güçsüzlüğünü düşündürebileceği belirtilmiştir (19). Hasta kohortumuzda dikkati çeken tanı esnasında

3 hastanın MRC skoru 48'den yüksekti ve bu durum klinik şüphe varlığında elektrofizyolojik incelemenin önemini göstermektedir. Çalışmamızda altı aylık süre sonunda sadece üç hasta tam MRC skoruna ulaşabilirken, Barthell skalasına göre 13 hasta tam bağımsız veya hafif bağımlı olarak derecelendirilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde kritik hastalığı olan deneklerin nöromusküler sekellerinin incelendiği bir literatür taramasında, %69 orandaki hastanın tamamen iyileştiğini ve bağımsız yürüme yeteneğini yeniden

kazandığını gösterilmiştir (20). Çalışmamızda literatürle benzer olarak %59'luk bir hasta grubunun 6 aylık süreç sonunda Barthell skoruna göre tam veya hafif bağımlı olduğu görülmüştür. KHP, birden çok periferik sinirde işlev bozukluğunu ifade ederken KHM iskelet kası içindeki hastalık süreçlerinden kaynaklanan zayıflığı içerir. KHNM ise bu iki durumun birlikteliğini tanımlar. Bu üç durum kavramsal olarak YBÜ'nün edinilmiş güçsüzlüğü terimi altında incelesinde patofizyoloji ve prognoz açısından önemli farklılıklar gösterir. KHP, duysal ve motor sinir liflerinin kaybı sonucu oluşurken (21), KHM miyofiber atrofiye ve ölüme neden olan seçici miyozin kaybı ile karakterizedir (22). Bu farklı fizyopatolojilere rağmen KHP ve KHM sıklıkla bir arada bulunur (23). Birçok çalışma kritik hastalarda KHP'nin daha sık olduğunu gösterebilir, bazı nadir çalışmalar KHM'nin daha sık olduğunu göstermiştir (9). Çalışmamızda örtüşen bir durum olan KHNM'nin daha sık görüldüğü dikkati çekerken literatürle benzer olarak toplam elektrofizyolojik tanı olarak KHP KHM'den daha sık gözlendi (18 KHP, 14 KHM). Kritik hastalıkta fonksiyonel sonlanım ile ilgili yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. YBÜ'den sağ kalanlardan oluşan küçük bir vaka serisinde KHP'li hastalarda daha yavaş iyileşme ve daha yüksek mortalite oranları izlenirken, KHM'li hastalar genellikle 6 ay içinde tam iyileşme gözlenmiştir (8). Ancak daha geniş bir retrospektif çalışma, KHP ve KHM arasında benzer bir klinik sonlanım olduğunu göstermiştir (24). Çalışmamızda örtüşen bir klinik tabloya sahip olan KHNM'li hastaların ilk tanı anında, 1. ve 6. aydaki MRC ve Barthell skorlarının sadece KHN veya sadece KHM olan hastalara göre daha düşük olduğu gözlendi. Çalışmamız KHN ve KHM'nin birlikteliğinin daha kötü bir fonksiyonel sonlanım ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Elektrofizyolojik tanı olarak değerlendirildiğinde ise KHN grubu KHM grubuna göre 6. ayda halen daha düşük MRC ve Barthell skorlarına sahipti. KHN grubundaki hastaların sadece %44'ü 6 aylık süreçte Barthell skoruna göre tam veya hafif bağımlı iken bu oran KHM grubunda %64 idi. Bu nedenle KHP ve KHM'nin elektrofizyolojik olarak ayırımının yapılması ileriki fonksiyonel sonuçların tahmin edilmesi açısından da önemlidir. Sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG, tanıyı doğrulamak ve zayıflığın diğer nöromusküler nedenlerini dışlamak için iyi bir yatak başı yöntemdir. Ancak rutin elektrofizyolojik incelemeler hastanın kliniğinin ağırlığı, sedasyon altında olması ve iş birliği yapamaması neden ile her zaman KHN/KHM

ayrımını yapamayabilir (20). Ama yine de MRC toplam puanının aksine, hastalar tatmin edici bilinç ve kooperasyon kazanmadan önce kullanılabilir ve bu nedenle etkilenen hastaları daha erken bir aşamada belirleme avantajını sunar. Kritik hastalığın başlangıcından iki ile beş gün sonra bile ortaya çıkabilen ilk elektrofizyolojik işaret, duysal ve/veya motor sinir iletim potansiyellerinin genliğinde azalmadır (25). Bunu iğne EMG'de spontan potansiyellerin görülmesi izler ve bu bulgu suni solunumun başlamasından 3 hafta kadar daha sonra görülebilir (26). Ayrıca iğne EMG'de ise istemli kası esnasında KHM'de miyojen, KHP'de nörojen bulgular gözlenir. Çalışmamızda hem polinöropatinin derecesi arttıkça hem de miyopatik kas sayısı arttıkça ilk tanı, kısa ve orta vadede hastaların MRC ve Barthell skorlarının anlamlı şekilde düştüğünü göstermiştir. Bu bulgu KHN ve KHM'li hastalarda elektrofizyolojik bulguların ağırlığının hastalarda fonksiyonel sonlanımı öngörebileceğini göstermiştir. Kritik hastalık her ne kadar muayene bulguları ile tanınabilse de elektrofizyolojik olarak ayırım yapılması hastalığın ileriki süreçte nasıl bir seyir izleyeceğini gösterebilir. Bu da hekimi erken ve agresif rehabilitasyon yöntemlerine başvurmaya yönlendirebilir. İğne EMG'de istirahat halinde görülen spontan aktivitenin varlığı ile ise MRC ve Barthell skorları arasındaki ilişki bulunmamıştır. Spontan aktivite aktif denervasyonun bir işareti olup kritik hastalıkta prognostik bir gösterge olmadığı gösterilmiştir. Uzun süreli yoğun bakım yatışı ve daha ağır bir hastalık geçiren hastalar kritik hastalık geliştirmeye daha yatkındır (27). Ek olarak uzun süreli mekanik ventilasyon, parenteral nutrisyon, kontrolsüz hiperglisemi, çoklu organ yetmezliği ve nöromusküler blokaj yapan ajanlarının kullanımı YBÜ'nün edinilmiş güçsüzlüğü oluşumundaki başlıca risk faktörleridir (28). Çalışmamızda hastaların toplam yoğun bakımda yatış ve ventilasyon süreleri ile elektrofizyolojik bulgular arasında pozitif ilişki gözlenmiştir. Polinöropatinin ağırlığı ve miyopatik kas sayısının artışı aynı zamanda MRC ve Barthell skorları ile de ilişkili olduğu için yoğun bakımda yatış ve ventilasyon süresinin uzunluğu hastanın kısa ve orta vadedeki fonksiyonel sonlanımı etkileyebilir. Daha önce yapılan çalışmalar yoğun bakımda kalma ve ventilasyon süresi ile fonksiyonel sonlanım arasındaki ilişkiyi gösterirken, bu çalışma bu durumun elektrofizyolojik ilişkisini de ortaya koymuştur. Bu nedenle olası en kısa ve uygun zamanda mekanik ventilasyon desteğinin kademeli azaltılarak (weaning) ekstübasyon denenmelidir. Birçok hasta,

kritik hastalığın iyileşmesini takiben aylar veya yıllar boyunca fonksiyonel kapasitede azalma ve yaşam kalitesinde bozulma yaşar. Yapılan çalışmalar, YBÜ'nün edinilmiş güçsüzlüğü hastalarının taburcu olduktan 6 ay sonra daha düşük fiziksel işlevsellik, 6 ay ve 1 yıl sonra daha yüksek ölüm oranları gösterdiğini bulmuştur (29). Yoğun bakım sonrası ölüm olasılığı, daha şiddetli güçsüzlük (MRC toplam skoru <36) veya taburculuk zamanına kadar devam eden kas zayıflığı durumunda daha da çarpıcıdır (29). Çin'de kritik hastalık gelişen 239 COVID-19 hastanın 60 günlük izleniminde 147 (%61) hastanın öldüğü görülmüştür (30). Hasta popülasyonumuzda ilk 6 ayda ölen üç hastadan ikisinin başlangıç MRC skorları sırasıyla 12 ve 14, başlangıç Barthell skorları ise 20 ve 25 idi. Bu verilerimiz başlangıçta düşük MRC ve Barthell skorlarının daha yüksek mortalite ilişkisini desteklemektedir. Eksitus olan üç hastada da KHNM bulunurken, bu hastalarda ağır derecede polinöropati gözlenmiştir. Bu iki hastanın da başlangıçtaki Barthell skorları tam bağımlı (<20) olduklarını gösteriyordu. Ağır derecede polinöropatinin varlığı iyileşmenin yavaş olmasına veya daha yüksek ölüm oranları ile ilişkili olduğundan bu durum yoğun bakımda tedavi edilen COVID-19 hastaları için dikkate alınması gereken önemli bir sonuçtur.

Çalışma kısıtlılıkları: Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak, çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde dizayn edildi ve örneklem küçüktü. İğne EMG her ne kadar deneyimli bir nörofizyolog tarafından yapılmış olsa da bulgular kalitatif EMG yöntemiyle subjektif olarak değerlendirilmiştir. Bu durumun sebebi kullanılan cihazda kantitatif EMG'nin yazılımsal desteğinin olmayışdır. Ayrıca, miyopatik ve nöropatik tutulumu daha iyi karakterize etmek için kas veya sinir biyopsileri yapılmamıştır. Son olarak çalışma prospektif olarak düzenlenmemesi nedeniyle hastalar standart fizyoterapi süreçlerinden geçmemiş olup fonksiyonel sonlanımda bu durumun etkisi göz ardı edilmiştir.

Sonuç

Yoğun bakımlarda ventilatörden ayrılma güçlüğü ile birlikte yaygın kas güçsüzlüğü ve görece korunmuş kranial sinir fonksiyonu YBÜ'nün edinilmiş güçsüzlüğü açısından klinisyeni uyarmalıdır. Tüm yoğun bakım hastalarında olduğu gibi ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalara da bu açıdan dikkat edilmelidir. Elektromiyografik yöntemler basit, ucuz ve genellikle iyi tolere edilen teknikler olduğundan, kritik hastalık şüphesi olan hastalar tanısal amaçlı

nörofizyoloji laboratuvarına yönlendirilmelidir. Böylece farklı fonksiyonel sonlanımları olabilen kritik hastalık alt tipleri belirlenebilir ve hekimi tedavi stratejileri açısından uyabilir.

Etik onam: Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 02.05.2023 tarihli 3/44 karar numarası ile onay almıştır.

Çıkar çatışması: Yazarların bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal destek: Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Yazar katkıları: Konsept, Veri Toplama ve/veya İşleme, Literatür Taraması, Yazma – Orijinal Taslak (MOY)

Kaynaklar

1. Siepmann T, Sedghi A, Simon E, et al. Increased risk of acute stroke among patients with severe COVID-19: a multicenter study and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2021;28(1):238-247.
2. Mithani F, Poursheykhi M, Ma B, Smith RG, Hsu SH, Gotur D. New-onset seizures in three COVID-19 patients: a case series. *J Clin Neurophysiol* 2021;38(2):e5-e10.
3. Vellieux G, Rouvel-Talleg A, Jaquet P, Grinea A, Sonnevill R, d'Ortho M-P. COVID-19 associated encephalopathy: is there a specific EEG pattern? *Clin Neurophysiol* 2020;131(8):1928-1930.
4. Arnaud S, Budowski C, Tin SNW, Degos B. Post SARS-CoV-2 Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol* 2020;131(7):1652-1654.
5. Suh J, Amato AA. Neuromuscular complications of coronavirus disease-19. *Curr Opin Neurol* 2021;34(5):669.
6. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. World Health Organization. 2023. Accessed 12 May 2023. [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic-2023](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic-2023)
7. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763-1770.

8. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(7):838-841.
9. Bocci T, Campiglio L, Zardoni M, et al. Critical illness neuropathy in severe COVID-19: a case series. *Neurol Sci* 2021;42:4893-4898.
10. Yildiz OK, Yildiz B, Avci O, Hasbek M, Kanat S. Clinical, neurophysiological and neuroimaging findings of critical illness myopathy after COVID-19. *Cureus*. 2021;13(3)
11. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve* 2005;32(2):140-163.
12. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy. Wiley Online Library 2000. p. 1785-1788.
13. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and neuromuscular disorders e-book: clinical-electrophysiologic correlations (Expert Consult-Online). Elsevier Health Sciences; 2012. p. 625-630
14. Eslamian F, Bahrami A, Aghamohammadzadeh N, Niafar M, Salekzamani Y, Behkamrad K. Electrophysiologic changes in patients with untreated primary hypothyroidism. *J Clin Neurophysiol* 2011;28(3):323-328.
15. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;180(7):934-943.
16. San-Juan D, Jiménez CR, Camilli CX, et al. Guidance for clinical neurophysiology examination throughout the COVID-19 pandemic. Latin American chapter of the IFCN task force-COVID-19. *Clin Neurophysiol* 2020;131(7):1589-1598.
17. Cheung K, Rathbone A, Melanson M, Trier J, Ritsma BR, Allen MD. Pathophysiology and management of critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Appl Physiol* 2021;130(5):1479-1489.
18. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, et al. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. *Clin Neurophysiol* 2021;132(7):1733-1740.
19. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 2002;288(22):2859-2867.
20. Latronico N, Shehu I, Seghelini E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(4):381-390
21. Bolton C, Gilbert JJ, Hahn A, Sibbald W. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(11):1223-1231.
22. Friedrich O, Reid M, Van den Berghe G, et al. The sick and the weak: neuropathies/myopathies in the critically ill. *Physiol Rev* 2015;95(3):1025-1109.
23. de Carvalho M. Intensive care unit-acquired weakness: introductory notes. *J Clin Neurophysiol* 2020;37(3):195-196.
24. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ. Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: a study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998;21(5):610-617.
25. Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26:1360-1363.
26. Bolton CF, Laverty DA, Brown J, Witt NJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49(5):563-573.
27. Vats M, Khandelwal D, Vats S. Covid Associated Myopathy and Critical Illness Neuropathy: Mini Review.
28. Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2018;138(2):104-114.
29. Hasan LK, Deadwiler B, Haratian A, Bolia IK, Weber AE, Petrigliano FA. Effects of COVID-19 on the musculoskeletal system: clinician's guide. *Orthop Res Rev* 2021:141-150.
30. Xu J, Yang X, Yang L, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care* 2020;24:1-11.