

Guillain-Barre Sendromunda İntravenöz İmmüoglobulin

Yard. Doç. Dr. Sibel K.Velioğlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Yard. Doç. Dr. Cavit Boz

Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Özmenoğlu

KTÜ Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD

İletişim:

Yard. Doç. Dr. Sibel K.Velioğlu,

KTÜ Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon

Tel. : 0 462 3775621

Fax : 0 462 3258309

e-mail : sveli@meds.ktu.edu.tr

Guillain-Barre Sendromunda İntravenöz İmmüoglobulin

ÖZET Guillain-Barre sendromu (GBS) immünolojik demiyelinizasyon ile karakterize bir klinik antitedir. GBS'unda immün köken bilindiği için tedavi yaklaşımları da immünolojiktir. Çalışmamızda GBS'unda intravenöz immüoglobulin (IVIg) tedavisinin etkinliğini araştırmayı planladık. Bu amaçla, GBS'lu 12 vakayı (IVIg grubu) prospektif, yaş ve hastalık şiddeti olarak benzer olan GBS'lu 12 hastayı (kontrol grubu) retrospektif olarak çalışmaya dahil ettik. Tüm hastalar benzer destek tedavisi aldılar. IVIG grubuna ek olarak 0.4 g/kg/gün dozunda 3-5 gün IVIG tedavisi uygulandı. Tüm hasta-

lara IVIG tedavisi, nörolojik semptomların başlangıcından itibaren 15 gün içinde başlandı. Nörolojik skorda en az 1 derece düzelleme için geçen süre IVIG grubunda ortalama 7.2 gün, kontrol grubunda 14.3 gün olarak saptandı ($P=0.006$). Ortalama hastanede kalış süresi IVIG grubunda 14.9, kontrol grubunda 24.3 gün olarak bulundu ($p=0.043$). Sonuçta kısa dönem takipleri sonundaki değerlendirmede, IVIG tedavisinin GBS'lu hastalarda iyileşme ve hastanede kalış süresini kısalttığını gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: Guillain-Barre sendromu, İntravenöz immüoglobulin

Intravenous Immunoglobulin In Guillain-Barre Syndrome

ABSTRACT Guillain-Barre syndrome (GBS) is an acute monophasic demyelinating disorder of the peripheral nervous system. The basic disease process is believed to be immunological, involving both humoral and cell-mediated immunity. Search for effective and specific treatment led to use of various immuno-modulatory therapies. The aim of this study was to evaluate the efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in patients with GBS. Cases ($n=12$, IVIG group) were enrolled prospectively, and controls ($n=12$), similar to cases in age and severity of illness, retrospectively. All pa-

tients received similar supportive care. In addition, cases received IVIG 0.4 g/kg/day for 3-5 days. In all cases, IVIG was started within the first 15 days of neurological symptoms. The median times to improvement by at least one grade of function were 7.2 days in IVIG-treated group and 14.3 in controls ($P=0.006$). In the IVIG group, the length of hospital stay was significantly shorter (14.9 days vs 24.3 days, $P=0.043$). We conclude that the patients treated with IVIG have a significantly faster rate of recovery and IVIG therapy shortens the length of stay in hospital.

Key Words: Guillain-Barre syndrome, intravenous immunoglobulin

GİRİŞ

Guillain-Barre sendromu, otoimmün kökenli olduğu varsayılan bir akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopatidir. GBS'da etkin tedavi, hastalığın özellikle erken evrelerinde respiratuvar, otonomik ve tromboembolik komplikasyonlarına yönelik destekleyici tedavidir. GBS'unda immünolojik köken bilindiğinden son yıllarda plazmaferez ve (PF) ve intravenöz immüoglobulin (IVIg) gibi immünolojik tedavi yaklaşımları spesifik tedavi olarak yer almaktadır.^{1,3} Her iki tedavi yöntemi de GBS'u için eşdeğer tedaviler olarak bildiril-

mektedirler.^{2,4,5} IVIG tedavisi daha kolay uygulanabilir olması nedeniyle tercih sebebi olmaktadır.

Bu çalışmada GBS'lu hastalarda IVIG tedavisinin etkinliğini araştırmak amacıyla IVIG tedavisi uygulanan ve uygulanmayan hastaların, iyileşen hasta sayısı, nörolojik skordaki iyileşmenin başlamasına kadar geçen zaman, hastanede kalış süresi, mekanik ventilatör gereksinimi, ventilatörde kalış süresi, hastaneden çıkış nörolojik skorları ve mortalite açısından karşılaştırılmaları planlanmıştır.

HASTA VE METODLAR

Bu çalışmada 1998-2000 yılları arasında KTÜ Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nde GBS tanısı ile yatırılarak IVIG tedavisi alan 12 hasta (IVIG grubu=Grup 1) prospektif olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak, 1990 ve 1998 yılları arasında aynı klinikte GBS tanısı ile yatarak takip edilen ve sadece destekleyici tedavi alan, IVIG grubu ile yaş, cinsiyet ve hastaneye başvurusundaki hastalık şiddeti açısından benzer olan 12 hasta retrospektif olarak seçilmiştir. GBS tanısı, "GBS için NINCDS kriterleri" göz önüne alınarak konulmuştur.⁶ Destekleyici tedavi terimi ile IVIG, plazmaferez ve/veya steroid tedavisi almayı pulmoner emboli, derin ven trombozu, kardiyak aritmi, hipertansiyon tedavisi, ağrı kontrolü ve benzeri destek tedavileri alan hastalar ifade edilmiştir. "Hastalık şiddeti açısından benzer olmadaki" hastalardan, nörolojik semptomların başlangıcı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre ve başvurusundaki nörolojik skorları açısından benzer olma şartları aranmıştır. IVIG tedavisi, tüm hastalar için 0.4 g/kg/gün dozunda olmak üzere 11 hastaya 5 gün, bir hastaya ise tedavinin 3. günü ortaya çıkan şiddetli deri döküntüleri nedeniyle 3 gün uygulanmıştır. Hastaların nörolojik skorlamaları, Hughes ve arkadaşlarının kullandığı "fonksiyonel disabilite skalası" ile derecelendirilerek yapılmıştır.⁷ Bu skalaya göre; grade 0) nörolojik defisit olmaksızın normal fonksiyonel durum, grade 1) minör semptom veya bulgular var fakat manual işleri yapamıyor, grade 2 ve 3) sırasıyla yardımsız ve yardımcı yürüyebiliyor, grade 4) tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı, grade 5) mekanik ventilatör ihtiyacı var, grade 6) ölüm olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubundaki hastalara başvurusundan itibaren ilk 48 saat içerisinde IVIG tedavisi başlanmış ve 7-35 gün yatarak takip edilmişlerdir. Kontrol grubunda yatarak takip süresi 10-45 gün olarak bulunmuştur. IVIG ve kontrol grubu, hastanede kalış süreleri, nörolojik skorda 1 derece düzelme için geçen süre, mekanik ventilatör (MV) gereksinimi, MV'de kalış süresi ve hastaneden çıkışlarındaki nörolojik skorları açısından karşılaştırılmışlardır.

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Student-t, ki-kare ve Man Whitney-U testleri uygulanmıştır. Veriler aritmetik ortalamaya ± standart sapma ile sunulmuşlardır.

SONUÇLAR

IVIG tedavisi alan (Grup 1) ve almayan (Grup 2=kontrol grubu) hastaların yaş, cinsiyet ve klinik özellikleri tablo 1'de görülmektedir. IVIG grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, semptomların başlangıcı ile hastaneye yatışı arasında geçen süre ve yatış nörolojik skorları benzerdi (Tablo 1).

IVIG tedavisi alan tüm hastalarda, tedavi hastaneye yatışından itibaren ilk 48 saat içinde başlandı. Hastanedeki takipleri süresince nörolojik skordaki düzelme, Grup 1'de 9 ve Grup 2'de ise 6 hastada saptandı. Nörolojik skorda 1 derece düzelme, Grup 1'de ortalama 7 günde, Grup 2'de ise 14 günde ortaya çıktı (Tablo 1). Gruplar arasındaki 1 derece düzelme için geçen süre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu (Tablo 1). Tablo 1'de görüldüğü üzere Grup 1'de hospitalizasyon süresi Grup 2'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısaydı. IVIG grubunda 4 (%33) ve kontrol grubunda 7 (%58) hastada MV gereksinimi ortaya çıktı (Tablo 1). MV gereksinimi duyan hasta sayısı, IVIG grubunda daha az olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi (Tablo 1). Hastaların MV'de kalış sürelerine baktığımızda, Grup 1'deki MV gereksinimli 4 hasta ortalama 10 gün ve kontrol grubundaki 7 hasta ise ortalama 23 gün MV'de kaldılar (Tablo 1). IVIG tedavisi alan hastaların MV'de kalış süresi IVIG tedavisi almayan hastalara oranla belirgin olarak daha kısa olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 1).

Hastanedeki takipleri boyunca hastaların prognozları ve hastane mortaliteleri tablo 2'de görülmektedir. Buna göre IVIG almayan hastalara oranla IVIG alan hastalarda prognoz daha iyi olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (Tablo 2). Grup 1'de 2 hasta hospitalizasyonunun 7. ve 17. günlerinde, Grup 2'de ise 4 hasta hospitalizasyonunun 15-45 günleri arasında eksitus olmuş-

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 (n=12)	Grup 2 (n=12)	p
Yaş (yıl) (ortalama±SS)	21-64 (41.4±13.4)	25-60 (40.6±15.3)	0.889
Cins (Kadın /Erkek)	3/9	3/9	1.000
Semptomların başlangıcı ile hastaneye yatış arasında geçen ortalama süre (gün)	7.33±4.7	7.42±3.8	0.962
Yatıştaki ortalama nörolojik skor	3.9±0.7	3.9±0.7	1.000
Nörolojik skorda 1 derece düzelme için geçen ortalama süre (gün)	7.2±1.5	14.3±4.7	0.006
Ortalama hospitalizasyon süresi (gün)	14.9±9.2	24.3±11.9	0.043
Çıkış Nörolojik skor	2.8±1.9	3.9±1.7	0.158
Mekanik ventilatör gereksinimi (Hasta sayısı)	4	7	0.219
Ortalama mekanik ventilatörde kalış süresi (gün)	9.8±7.1	23±13.1	0.0576

* Grup 1'de toplam 9, **Grup 2'de toplam 6 hastada kas gücünde düzelme saptanmıştır

Tablo 2. Hastaların kısa dönem (hospitalizasyon süresince) prognozları

	Grup 1 (n=12)	Grup 2 (n=12)	p
Nörolojik skorda düzelme	9 (%75)	6 (%50)	0.4003
Nörolojik skorda değişme yok	1 (%8)	2 (%17)	1.0000
Nörolojik skorda bozulma	2 (%17)	4 (%33)	0.6404
Mortalite	2 (%17)	4 (%33)	0.6404

lardır. Mortalite IVIG alan hastalarda kontrol grubuna oranla daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2).

IVIG tedavisi alan hastalarda, semptomların başlangıcı ile tedavinin başlangıcı arasında geçen süreye göre hastanedeki prognozun değerlendirilmesi Tablo 3'de görülmektedir. Bu değerlendirmede hasta sayısının az olması verilerin istatistiksel değerlendirmesine olanak tanımamıştır. İlk 2 gün içerisinde tedavi başlanan 4 hastadan ikisi eksitus olmuştur. Eksitus olan 2 hastanın başvuruındaki nörolojik skorları gruptaki diğer hastalara oranla yüksekti. Bu durum sonuçların değerlendirilmesinde zorluk yaratmıştır. Ancak erken dönem kabul edilebilecek olan 6-10 gün içerisinde tedavi başlanan 5 hastanın tümünde nörolojik skorda dü-

zelme gözlenirken, geç dönem kabul edilebilecek 11-15. günler arası tedavi başlanan 3 hastanın 2'sinde (%66) düzelme gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Guillain Barre Sendromu (GBS) otoimmün kökenli olduğu varsayılan ve edinsel jeneralize paralizilerin en sık nedeni olarak karşımıza çıkan bağışıklık sistemi ile ilişkili nörolojik tablolardan bir tanesidir. Etkin tedavi tartışmasız destekleyici tedavidir. Ancak hastalığın spesifik tedavisinde son yıllarda plazmaferez ve İnt-ravenöz immunoglobulin tedavisi gibi immünolojik tedavi yaklaşımları önem kazanmıştır.^{1,2,8} IVIG tedavisi, daha iyi tolere edilebilir olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle tercih

Tablo 3. *IVIG tedavisi alan hastalarda semptomların başlangıcından tedavi başlangıcına kadar geçen süre ile nörolojik skordaki değişim arasındaki karşılaştırma*

Semptomların başlangıcından IVIG başlangıcına dek geçen süre (gün)	Nörolojik skor*		
	Düzelme	Değişme yok	Bozulma
1-2 gün (n=4)	2	-	2
6-10 gün (n=5)	5	-	-
11-15 gün (n=3)	2	1	-

• Rakamlar hasta sayısını göstermektedir

nedeni olmaktadır.² IVIG bağışıklık yanıtını pekçok düzeyde etkileyebilmekte ve immün-modülatör etkisini B hücrelerinden antikor salgılanmasını ve otoantijenlere bağlanarak antijen-antikor oluşumunu engelleyerek göstermektedir.⁹

Çalışmamızda, IVIG tedavisinin hastaların nörolojik disabilitelerinde 1 derece düzelme için geçen süreyi ve hastanede kalış sürelerini IVIG almayan hastalara oranla anlamlı derece kısalttığı gözlenmiştir. GBS'unda IVIG tedavisinin iyileşme ve hastanede kalış süresini kısalttığı bildirilmektedir.^{2,4,10-13} Singhi ve arkadaşları şiddetli GBS'lu çocukluk dönemindeki hasta grubunda IVIG tedavisinin kas gücündeki iyileşmenin başlama süresini ve hastaların hastanede kalış süresini anlamlı derecede kısalttığını göstermişlerdir.¹⁰ Aynı çalışmada mekanik ventilatöre (MV) gereksinim duyan hasta sayısı ve mekanik ventilatörde kalış süresi IVIG alan grupta anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Dutch Guillain-Barre çalışma grubu da IVIG tedavisinin asiste ventilasyon süresi ve hastanede kalış süresini kısalttığını bildirmiştir.⁸ Çalışmamızda IVIG grubunda MV'e gereksinim duyan hasta sayısı IVIG tedavisi almayan hastalardan daha az, MV'de kalış süresi ise belirgin olarak daha kısaydı ama arada istatistiksel bir farklılık yoktu. Hasta sayımızın azlığının, bu farklılıklarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçların çıkmamasına neden olabileceğini düşünmekteyiz. Graf ve arkadaşları 1999'da yayınladıkları çalışmalarında şiddetli GBS'lu pediatrik hasta grubunda IVIG tedavisinin hastalığın süresi ve prognozu üzerine destek tedavisi ve plazmaferez tedavisine göre farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.¹⁴ Diğer çalışmalardan farklı buldukları bu sonucu, ça-

lışmaya orta ve hafif şiddetteki hastaları almalarına bağlamışlardır. Çalışmamızda IVIG tedavisi almayanlara oranla IVIG alan GBS'lu hastalarda, tedavi sonrasındaki nörolojik skor daha düşük ve hastanedeki takipleri sonunda nörolojik skorda düzelme olan hasta sayısı daha fazla bulunmakla birlikte bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Singhi ve arkadaşları, 1 ay ve 3 ay sonundaki fonksiyonel iyileşmeyi kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde fazla bulduklarını bildirmektedirler.¹⁰ IVIG tedavisinin çıkış nörolojik skorlar üzerine etkisine dair farklı sonuçlar içeren yayınlar vardır.^{3,9,10,12,13}

GBS'unda IVIG'lerin erken dönemde uygulanmasının pereziden düzelme periyodunu kısalttığına dair çalışmalar vardır.^{3,14,15} GBS'unun kısa, hızlı bir aktivite dönemi vardır. Bu dönemde immünolojik tedavi efektif olmaktadır. Başlangıç belirtilerinden en az 2 hafta içinde tedaviye başlanmalıdır. Bu sebeple tedaviye erken başlanması önerilmektedir. Çalışmamızda IVIG tedavisi alan hasta sayısının azlığı erken ve geç dönemde tedavi alan hastaların istatistiksel olarak karşılaştırılmasına olanak vermemiştir. Ancak genel olarak bakıldığında semptomların başlangıcından itibaren ilk 10 gün içinde tedavi başlanan 9 hastanın 7 sinde (%77), 11-15. günler tedavi başlanan 3 hastanın da 2'sinde (%66) takipleri sonunda nörolojik skorda düzelme saptanmıştır. İlk 2 gün içerisinde tedavi başlanan 4 hastadan ikisinin geliş nörolojik skorlarının yüksek olması ve bu iki hastada nörolojik tablonun hızla ilerlemesi sonuçların değerlendirilmesinde ayrıca zorluk oluşturacak olan diğer nedenlerdir.

Literatürde IVIG kullanımının kısa dönem (hastane takiplerindeki) ve uzun dönemdeki

mortalite üzerine bir etkisi olmadığı şeklinde veriler mevcuttur.^{3,4,15} Biz de IVIG tedavisinin kısa dönem mortalite üzerine etkili olmadığı sonucunu gözlemledik.

Sonuç olarak Guillain-Barre Sendromlu hasta grubumuzda IVIG tedavisinin literatürle uyumlu olarak hastaların iyileşme sürelerini ve hastanede kalış sürelerini anlamlı düzeyde kısalttığını ancak, sonuç nörolojik skorları üzerinde bir değişikliğe neden olmadığını gözlemledik. Bu konuda daha geniş hasta popülasyonları ile ve hastaların uzun dönem takiplerinin yapıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Visser LH, Schmitz PIM, Meulstee J, van Doorn PA, van der Meche FGA, for the Dutch Guillain-Barre Study Group. Prognostic factors of Guillain-Barre syndrome after intravenous immunoglobulin or plasma exchange. *Neurology* 1999, 53: 598-604
2. Brill V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1996, 46: 100-103
3. Nicolaidis P, Appleton RE. Immunoglobulin therapy in Guillain-Barre syndrome in children. *Dev Med Child Neurol* 1995, 37(12): 1110-4
4. Sater RA, Rostami A. Treatment of Guillain-Barre syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1998, 51(suppl): S9-S15
5. Ravasio A, Pasquinelli M, Curro Dossi B, Neri W, Guidi C, Gessaroli M, Rasi F, Fabbri R, Mazzini G, Rebutti GG, et al. High dose intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *Italy J Neurol Sci* 1995, 16(7): 487-92
6. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1990, 27(suppl): S21-S24
7. Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978, 2: 750-3
8. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barre Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barre syndrome. *Lancet* 1997, 349: 225-30
9. Hall PD, Pharm D. Immunomodulation with intravenous immunoglobulin. *Pharmacotherapy* 1993, 13(6): 564-73
10. Singhi SC, Jayshree M, Singhi P, Banerjee S, Prabhakar S. Intravenous immunoglobulin in very severe childhood Guillain-Barre syndrome. *Annals of Tropical Paediatrics* 1999, 19: 167-74
11. van der Meche FGA, Schmitz PIM, Dutch Guillain-Barre Study group. A randomize trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. *N Engl J Med* 1992, 326: 1123-9
12. Bruck I, Antoniuk SA, Cat R, Spessatto A, Halick SM, Bruyn LR, Rodrigues M, Scola RH, Werneck LC. Intravenous immunoglobulin in children with Guillain-Barre syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 2000, 58(4): 1081-91
13. Kanra G, Ozon A, Vajsar J, Castagna L, Secmeer G, Topaloglu H. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *Europ J Paediatr Neurol* 1997, 1(1): 7-12
14. Graf WD, Katz JS, Eder DN, Smith AJ, Chun MR. Outcome in severe pediatric Guillain-Barre syndrome after immunotherapy or supportive care. *Neurology* 1999, 52(7): 1494-7
15. Zielinska M, Galas-Zgorzalewicz B. Clinical picture, evolution and results of treatment of Guillain-Barre syndrome in children and adolescents. *Neurol Neurochir Pol* 2000, 34(3 Suppl): 27-40

