

İNFLAMATUAR NÖROPATİ TEDAVİSİNDEKİ GELİŞMELER

Sevim Erdem*, Ersin Tan**

GUILLAIN BARRÉ SENDROMU

Guillian-Barré sendromu (GBS) yıllık 100.000'de 1-2 insidans ile edinsel jeneralize paralizilerin en sık nedenidir (35). Klinik olarak teşhis edilmesi zor olmayan GBS'li hastaların, 2/3'ünde semptomlar öncesinde geçirilmiş viral (sitomegalo virüs, Epstein Barr virüsü, varicella-zoster, hepatit, kızamık gibi) ya da bakteriyel (özellikle mycoplasma pneumonia ve campylobacter jejuni) bir enfeksiyon hikayesi olduğu bilinmektedir. Bunların arasında campylobacter jejuni enfeksiyonuna vakaların %15-20' sinde rastlanılmaktadır (42). Enfeksiyonların yanısıra geçirilmiş operasyonlar ve malignansiler (ör:Hodgkin hastalığı) ile GBS arasında ilişki de literatürde yer almaktadır (23,42).

Güçsüzlük en belirgin klinik semptomdur. Ancak ilk semptomlar duysal olup genellikle parmak uçlarında uyuşukluk ya da iğnelenme şeklinde ortaya çıkar. Ağrı, ekstremiteler ile gövdede sık görülür ve künt vasıflıdır. Duysal semptomlar 7-10 gün devam ettikten sonra kuvvet kaybı önce alt ekstremitelerde daha sonra üst ekstremitelerde gelişir. Hem proksimal hem de distal kas grupları tutulur. Fasial parezi hastaların %30-40'ında görülür. Ekstraoküler kas güçsüzlüğü de klinik tabloya eklenebilir. Derin tendon refleksleri azalır ya da kaybolur. Hastalığın gidişi değişkendir. Hastaların %90'ı maksimum güçsüzlüğe 4 haftada ulaşır ve ağır vakalarda birkaç gün içinde solunum yetmezliği gelişebilir. Solunum yetmezliği tüm hastaların 1/3'ünde görülür. Boyun ekstansör kaslarının güç kaybının solunum yetmezliği ile korelasyon göstermesi klinikte solunum fonksiyonunu takip etmede değerlidir. Kardiyak aritmiler ve kan basıncı değişiklikleri gibi otonomik disfonksiyon hastaların %75'inde mevcuttur (36).

Beyin omurilik sıvısı incelemesi ilk bir haftada normal olsa da, birinci haftadan sonra hücre olmaksızın protein yüksekliği (albuminositolojik dissosiasyon) %90 hastada görülür. Erken dönemde elektrofizyolojik çalışmalar normal olabileceği gibi distal mo-

tor latans ve F dalgası latansında uzama sıklıkla iletim hızındaki yavaşlamadan önce gelişir. İletim bloğu hastaların çoğunda ilk 2 hafta içinde tesbit edilir. Bileşik kas aksiyon potansiyellerinin amplitüdlerinde belirgin azalma ve iğne EMG'sinde denervasyon potansiyellerinin tesbit edilmesi aksonal harabiyete işaret eder ve prognozun kötü olacağını gösterir.

Hastalığı tetikleyen enfeksiyonu bulmak amacı ile yapılacak serolojik testlerin hastanın tedavisinde çoğu zaman önemi yoktur. Enfeksiyon hastalığın geliştiği sırada iyileşmiş olacaktır ve GBS'nun tedavisi enfeksiyonun natürüne bağlı değildir.

GBS'nun Varyantları

Yukarıda tanımlanan tipik GBS'dan başka hastalığın çeşitli varyantları da tanımlanmıştır. Bunlar, tüm vakaların %5-10'unu oluşturur. Bunların arasında en iyi bilineni oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterize Miller Fisher sendromudur. Ancak hastaların çok az bir kısmı bu klasik triadı gösterir ve çoğunda kas güçsüzlüğü de tabloya eşlik eder. Hastaların %95'inde GQ1b gangliosid antikoru tesbit edilir. Küçük bir grup hastada ise sadece duysal, motor ya da otonomik semptomlarla giden bir tablo görülebilir. Bazı vakalarda güçsüzlük belirli bölgelerde sınırlı kalır. Faringeal-servikal-brakial tip bunların en bilinenidir ve hastaların %3'ünde görülür. Bir diğer varyant olan paraparetik güçsüzlük bacaklarda kuvvetsizlik ve arefleksi ile seyredir. Bir diğer GBS varyantı da aksonal formdur. Hastalığın aksonal varyantı hızla gelişen kuvvetsizlik ve solunum yetmezliği ile karakterizedir. Bu vakaların büyük çoğunluğu Çin'den bildirilmiştir ve akut motor aksonal nöropati veya AMAN olarak isimlendirilmektedir. Bu varyant sıklıkla Campylobacter jejuni enfeksiyonu ile ilişkilidir. Daha az bir grup hastada duyu semptomlarının da eşlik ettiği akut motor-sensör aksonal nöropati veya AMSAN görülür. Elektrofizyolojik çalışmalar ağırlıklı olarak aksonal dejenerasyon gösterir. Paralitik dönem uzun sürer ve ağır sekel kalır.

Tedavi

GBS hastalarında tartışmasız en önemli tedavi destekleyici tedavidir. Pulmoner fonksiyonların takibinde zorlu vital kapasitenin 15-20 ml/kg'ın altına

*: Uzman Dr:

** : Doç. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Nöromusküler Hastalıklar Araştırma Laboratuvarı, Ankara

düşmesi endotrakeal entübasyonu gerektirir. Boyun fleksör ve ekstansör kaslarının kuvveti, solunum fonksiyonu ile yakın korrelasyon gösterir ve klinikte takip amacı ile kullanılmalıdır. Pulmoner emboli ve derin ven trombozunu önlemek amacı ile 5000 U heparin günde 2 kez verilmelidir. Ağrı kontrolü hem akut dönemde hem de iyileşme döneminde gerekli olabilir ve narkotik analjeziklere gerek duyulabilir. Kardiyak monitorizasyon aritmileri tesbit için önemlidir. Disritmi nedeni ile pace-maker kullanımı gerekebilir. Hipertansiyon sıklıkla kısa süreli olduğu için ancak ağır ise ya da anjina gibi durumlara neden oluyorsa tedavi edilmelidir. Tedavide nitroprusside gibi kısa etkili ilaçlar kullanılmalı, ortostatik hipotansiyona neden olacak ilaçlardan kaçınılmalıdır. Hipotansiyon için pressör tedavilere ihtiyaç duyulabilir. Uygun-suz antidiüretik hormon salınımı için elektrolit monitorizasyonu şart olup, genellikle sıvı kısıtlaması yeterli olur. Bunun yeterli olmadığı durumlarda hipertonik saline ile tedavi gerekir.

Hastalığın spesifik tedavisinde ispatlanmış 2 yöntem vardır:

Plazmaferez (PF)

Beşyüzden fazla hastayı kapsayan 3 prospektif kontrollü çalışma PF'in GBS'de etkili olduğunu göstermiştir (14,31,39). Bu çalışmalar sonucunda tedavi edilen grupta 4 hafta sonunda kas gücünde iyileşmenin daha iyi olduğu, destekle ve desteksiz yürüme ve ventilatörden ayrılma için gerekli sürenin daha kısa olduğu gösterilmiştir.

PF'de standart uygulama, kilogram başına 200-250 ml plazmanın 7- 14 günde değiştirilmesi şeklindedir (her seferde 50 ml/kg olmak üzere 5 değişim). Tedavi teşhis koyulur koyulmaz başlamalıdır. Hafif vakalarda PF'in rolü belirsiz olmakla beraber, erken dönemde hastalığın nasıl seyredeceği bilinmediğinden PF başlanmalıdır. Bir Fransız çalışması (38) 2 kez plazmaferez uygulanan hafif vakalarda iyileşmenin, uygulanmayan vakalara göre daha önce başladığını

göstermiştir. Yeterli miktarda plazma değişimi yapıldıktan sonra PF'e daha fazla devam etmenin, hasta güçsüz ve ventilatöre bağımlı olsa bile faydalanımı arttıracığına dair bilgi yoktur. Fransız GBS çalışması (14) replasman sıvısı olarak etkinlik yönünden albümin ve taze donmuş plazma arasında fark bulunmamıştır, ancak taze donmuş plazma alan grupta komplikasyonların daha fazla olması albümini tercih sebebi olarak belirtilmiştir.

Plazmaferez için subklavian ya da femoral vene bir katater yerleştirilmesi plazmaferezin kullanımını sınırlandırıcı bir faktördür. Plazmaferezin komplikasyonları tablo 1'de belirtilmiştir. Çalışmalarda komplikasyonlar nedeni ile hastaların %10- 18'inde tedavi erken sonlandırılmaktadır (14,32,39,41)

Intravenöz immunglobulin (IVIg)

IVIg'nin GBS'da etkinliği ile ilgili ilk büyük çalışma Hollanda Guillain-Barré Çalışma Grubu (41) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada plazmaferez IVIg ile karşılaştırılmış, sonuçta iyileşen hasta sayısı ve iyileşme için geçen zaman yönünden IVIg, plazmafereze üstün bulunmuştur. Ancak bu çalışmada PF grubunun önceki kontrollü çalışmalara göre daha kötü sonuçlar vermiş olması, hatta Kuzey Amerika çalışması (39) ile karşılaştırıldığında bazı parametrelerde kontrol grubundan bile kötü görülmesi nedeni ile eleştirilere hedef olmuştur. Bu sonuç PF grubuna alınan hastaların IVIg grubuna göre daha ağır hastalar olmasına bağlanmıştır.

1997 yılında yayınlanan "Plasma Exchange/ Sandozglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group"un çalışması (32) bu konuya açıklık getirmiştir. Bu çalışmada yine PF ve IVIg karşılaştırılmıştır. Dört hafta sonunda disabiledede düzelme, ventilatörde kalma süresi, yardımsız yürüme için geçen süre ve 48 hafta sonunda yardımsız yürüyebilen hasta sayısı karşılaştırıldığında süre açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır (tablo 2). Yine bu çalışmada bir grup hastaya PF'i takiben IVIg verilmiştir. Bu kombine tedavinin, yalnız PF ya da IVIg'e önemli bir üstünlüğü gösterilememiş, buna karşın yan etkilerin yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışma, semptomların başlamasından sonra 2 hafta içerisinde ve yürümek için desteğe ihtiyacı olan ya da daha ağır klinik semptomları olan hastalarda, PF ve IVIg tedavilerinin aynı derecede etkin olduğunu ortaya koymuştur. Yan etki görülen hasta sayısı açısından 2 grup arasında fark bulunmamıştır. IVIg'nin dozu 5 güne bölünmüş olarak verilen kilogram başına 2 gr'dır.

Şu anda plazmaferez ve IVIg GBS için eşdeğer tedavilerdir. IVIg daha kolay uygulanabilir olması ne-

Tablo 1: Plazmaferez Komplikasyonları

Pnömotoraks
Hipotansiyon
Hipokalsemi
Sepsis
Pulmoner emboli
Katater yerinden kanama
Anemi
Trombositopeni
Koagülasyon parametrelerinin bozulması

Tablo 2: Plazma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Sendromu Çalışma Grubunun Sonuçları (32)

	Plazmaferez	IVIg	Plazmaferez +IVIg
Hasta sayısı	121	130	128
Desteksiz yürümeye kadar geçen zaman (gün)*	49	51	40
Hospitalizasyon süresi (gün)*	63	53	51
İşe başlama süresi (gün)*	290	371	281
48 haftadan sonra yardımsız yürüten hasta oranı	%16.7	%16.5	%13.7
Ventilatörden ayırmaya kadar geçen zaman (gün)*	29	26	18
Ölüm oranı	% 4.1	% 4.6	% 6.3

*: Değerler ortanca değerleridir.

Tablo 3: IVIg yan etkileri

Başağrısı
Ateş
Bulanti, kusma
Hipotansiyon
Aseptik menenjit
Akut renal yetmezlik
Konjestif kalp yetmezliği
Allerjik reaksiyonlar, (IgA eksikliği olan hastalarda anafilaksi, döküntü)
Karaciğer enzimlerinde geçici yükselme
Hepatit C
Nötropeni, lökopeni
Hemolitik anemi
Hiperviskositeye bağlı tromboembolik olaylar

deni ile tercih sebebi olmaktadır. Ayrıca ağır disotonomi, kardiyovasküler instabilite, ve damar yolu problemleri olanlarda tercih edilmelidir. IVIg, IgA eksikliği (insidansı 1:1000'dir) olan hastalar dışında güvenle kullanılabilir. Diyabet mellitus veya kronik renal yetmezliği olan hastalarda akut renal yetmezliğe neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalı ve infüzyon hızı kreatin klerensine göre ayarlanmalıdır (5,37). Infüzyon hızını 50 ml/saat'e düşürmek genellikle iyi tolere edilmektedir. Diğer yan etkiler tabloda belirtilmiştir (tablo 3).

Hem IVIg hem de PF tedavilerini takiben relaps olabildiği bilinmektedir (6,22,34) ancak bunlar minör relapslardır. Hollanda çalışmasında (41) PF grubunda %8, IVIg grubunda %11 hastada tedavinin kesilmesinden sonra kötüleşme görülmüştür. Ancak bunların hepsi tedavi gerektirmemiş, bir kısmına ise ikinci bir kür tedavi uygulanmıştır. Tedaviye cevap vermeyen ya da sonrasında kötüleşen hastalarda ikinci bir kür IVIg tedavisinin etkilerini inceleyen bir çalışma halen devam etmektedir.

Kortikosteroidler:

GBS'da kortikosteroid tedavisi çelişkili sonuçlar vermiş, hastalığı daha da kötüleştirdiği, PF ile birlikte verildiğinde PF'in etkisini maskeleydiği ve relapsı artırdığı ileri sürülmüştür (28). Hughes ve arkadaşlarının 242 hastada yapılan çift kör plasebo kontrollü intravenöz metilprednizolon tedavisi kortikosteroidlerin tedavide yerinin olmadığını göstermiştir (18).

Prognoz:

İleri yaş (>50-60), hızlı başlangıç (bir hafta içerisinde maksimum güçsüzlüğe ulaşma), bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdlarının normalin %20'sinden daha düşük olması, klinik düzelmenin başlamasına kadar geçen zamanın uzun olması (aktif hastalığın süresi), Campylobacter jejuni enfeksiyonu ve ventilatöre ihtiyaç duyma prognozun kötü olabileceğini gösteren belirtilerdir (27,40). Bir yıl sonunda hastaların %67-71'i tamamen ya da günlük aktivitelerini engellemeyen hafif sekellerle düzelmektedir (15,33). Yüzde %5-20'si ise ağır sekelli kalmaktadır (15,33). Hastalığın mortalitesi (14,28,39,40) %2 ile %11 arasında bildirilmekte olup otonomik bozukluğa bağlı komplikasyonlar, solunum yetmezliği, pulmoner emboli, aspirasyon pnömonisi ve sepsis başlıca ölüm nedenleridir. Tedaviye rağmen iyileşmenin zaman alacağını hem hekimin hem de hasta ve yakınlarının bilmesi, beklentilerin gerçekçi olması yönünden gereklidir (tablo 2).

KRONİK İNFLAMATUAR DEMYELİNİZAN POLİNÖROPATİ (KİDP)

KİDP ilk kez 1958 yılında tekrarlayıcı ve steroide cevap veren bir nöropati olarak Austin tarafından tanımlanmıştır (2). Bu konudaki ilk seri Dyck ve ark. (9) ait olup, hastalığa ismini veren de bu gruptur. Hastalığın tanınması, başlangıçta teşhis edilemeyen nöropatilerin %15-20'sini oluşturması ve immünsupresif tedaviye cevap vermesi nedeni ile önemlidir.

Hastalığın tanı kriterleri 1991 yılında "Amerikan Nöroloji Akademisi" tarafından tanımlanmıştır (1). Hastalık sıklıkla 40-60 yaşları arasında görülür. KİDP hastaları progresif, basamaklı ya da tekrarlayıcı güçsüzlük şikayeti ile başvururlar. Güçsüzlük değişik derecelerde görülebilir ve en az 2 ay ilerleme göstermelidir. Duyusal semptomlar değişkendir. Genellikle uyusukluk ve iğnelenme tarzındadır, ağrılı paresteziler nadirdir. Hastaların çoğu dengesizlik tanımlar. Semptomlar bilateral olmakla beraber asimetrik tutulum nadir değildir.

Muayenede proksimal güçsüzlük hemen her zaman vardır. Alt ekstremiteler üst ekstremitelere göre daha ağır etkilenir. Diğer nöropatilerden bir ayırıcı özelliği güçsüzlüğün boyun fleksörlerini de etkilemesidir. Derin tendon refleksleri azalır veya kaybolur. Dokunma ve vibrasyon hissi en sık etkilenen modalitelerdir. Nadiren hastalarda ataksiye neden olacak kadar ağır proprioseptif duyu kaybı olur.

Beyin omurilik sıvısında hücre olmaksızın protein artar. Yüksek hücre sayısı HIV ya da başka bir enfeksiyon ihtimalini düşündürmelidir.

Tanıda elektrofizyolojik çalışmaların yeri önemlidir. Tipik KİDP hastasında sinir iletim çalışmaları demyelinizan tip nöropati gösterir. Motor sinir iletim hızları yavaşlamış, distal latanslar uzamıştır. F-dalgası latansı uzamış ya da kaybolmuştur. İletim bloğu ve temporal dispersiyon görülür.

Sinir biyopsisi amiloidoz, vaskülit, herediter ve toksik nöropatiler gibi diğer nöropati nedenlerini ekarte etmede faydalıdır. Biyopsi, vakaların ancak ya-

rısında hastalığın tipik bulgusu olan demyelinizasyon/remyelinizasyonu gösterirken, 1/5'inde aksonopati, diğer 1/5'i ise normal bulunmakta, kalanlarda ise mikst myelinopati ve aksonopati görülmektedir (4). İnflamasyona ise biyopsilerin ancak %11-54'ünde rastlanmaktadır (4,7,9,25).

Klinik varyantlar:

KİDP başlangıçta idiyopatik bir hastalık olarak kabul edilmekte idi. Artan tecrübeler bazı hastalıkların klinik, laboratuvar ve tedaviye cevap açısından KİDP ile benzerlik gösteren polinöropatilerle birlikte olduğunu göstermiştir. Bu eşlik eden hastalıklar inflamatuvar barsak hastalıkları, Hodgkin lenfoma, bağ dokusu hastalıkları, kronik aktif hepatitir. "Monoklonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)" denen, plazma hücre diskrezisi olmadan monoklonal gammopatide de tipik KİDP özellikleri görülebilir. Buna karşın bazı paraproteinemiler ve polinöropatiler ayrı tutulmalıdır. Bunlar myelin assosiyasyon glikoproteinine karşı IgM antikoları, Waldenstrom makroglobulinemisi ve myeloma olup, daha agresif ve uzun süreli tedavi stratejileri gerektirir.

Tedavi:

Kortikosteroidler:

James Austin 1958'de KİDP'nin steroid ile tedavi edilebilen bir hastalık olduğunu bildirmişti (2). Ancak bu konudaki ilk kontrollü çalışma 24 yıl sonra Dyck ve ark. tarafından yapılmış ve steroidin hem kronik progresif hem de ataklarla giden hastalarda etkili olduğu ispatlanmıştır (11). Bugün steroid tedavisi

Tablo 4: Uzun süreli kortikosteroid tedavisinin yan etkileri

Yan Etkiler	Önlemler
Sıvı ve sodyum retansiyonu	Tuzsuz diyet
Potasyum kaybı	Potasyum replasmanı (gerekli ise)
Hipertansiyon	Aylık tansiyon takibi, antihipertansif tedavi
Osteoporoz ve kırıklar	Vitamin D3 50,000 IU haftada 3 gün ve 1000 mg elementer kalsiyum
Aseptik femur nekrozu	
Peptik ülser	Antasitler, H2-reseptör blokerleri
Kilo alımı	Kalori kısıtlaması
Yara iyileşmesinde gecikme	
Yüz görünümünde değişme	
Akne	
Kişilik değişiklikleri	
Uykusuzluk	
Diyabetes mellitus	Düşük kalorili diyet
Enfeksiyonlara dirençte azalma	
Katarakt ve glokom	
Kas atrofisi	Egzersiz

KİDP için standart immunoterapi haline gelmiştir. Prednisone sabahları tek doz olarak 100 mg başlanır (çocuklar için 1.5 mg/kg/gün). Belirgin düzelme gözleninceye kadar bu doz ile tedaviye devam edilmelidir. Hastaların büyük bölümü 2-4 haftada düzelme gösterir, 3 ay sonunda yaklaşık %90 hastada düzelme görülür (4). Düzelmeyi takiben doz günden 100 mg'a değiştirilir. Bu dozda hasta maksimum iyileşme sağlayıncaya kadar devam edilir (normale dönme ya da platoya ulaşma). Bu noktaya genellikle 3-6 ayda ulaşılır. Maksimum iyilik halini takiben prednisone 2 haftada 5 mg düşülerek azaltılır. Tedaviye intravenöz steroid ile başlanmasının oral steroide üstünlüğü olup olmadığı bilinmemektedir. Pulse metilprednizolon ile hızlı düzelmenin görüldüğünü bildirir seyrek vaka raporları vardır (21,30).

Kortikosteroidlerin uzun süre kullanımı ciddi yan etkilere neden olur (tablo 4). Alterne tedavi yan etkileri belirgin derecede azaltmakta ve adrenal fonksiyonu kısmen korumaktadır (13). Yan etkiler ve alınabilecek önlemler tabloda gösterilmiştir. Kalsitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) ve kalsiyumun düzenli kullanımı osteoporozu önlemede yarar sağlamaktadır. Akut stresli durumlarda histamin H₂-reseptör blokerleri kullanılabilir, ancak rutin olarak verilmeleri şart değildir. Tüberkülin deri testi (ppd) pozitif ise tedaviye isoniazid 300 mg ve pyridoxine hidrokloride eklenmelidir.

KİDP'li hastaların tedavisinde karşılaşılan bir problem steroid kesimi sırasında relaps görülmesidir. Bu durum özellikle uzun süredir steroid alanlarda sıkıntı yaratır. Prednizonun yüksek doza çıkılması veya başka bir oral immunosupresif eklenmesi ve bir kür PF başlanması uygun olur.

Plazmaferez

Steroid tedavisine eklenecek plazmaferez iyileşmenin daha hızlı olmasını sağlamaktadır. Tedaviye cevap 3-6 gün (2-4 seans) içinde başlar. Bu özellikle ambulatuar olmayan hastalarda tercih sebebidir. PF için kesin bir protokol yoktur. İki hafta süre ile haftada 3 kez başlamak uygun bir yöntemdir. Bundan sonra hastanın ihtiyacına göre haftada 1-2 kez 3-6 hafta devam edilir (8,19). PF tek başına hem kronik progresif hem de ataklarla seyreden hastalarda hızlı bir düzelme sağlamakla beraber kesildikten sonra rebound görülmesi immunosupresif ilaçlarla (steroid bazen siklofosfamid) birlikte kullanılmasını gerektirmektedir (19). Hahn ve ark.'nın çalışmasında (19) hastaların %80'i PF ile düzelmiş, ancak bunların %66'sı tedaviyi kestikten sonra 7-14 gün içinde relaps göstermiştir.

IVIg

Son yıllarda IVIg'nin KİDP tedavisindeki yeri giderek artmaktadır. İlk çalışmalar çelişkili sonuçlar verirken 2 önemli çalışma IVIg'nin etkinliği konusunda ikna edicidir. Bunlardan ilki Dyck ve ark.'nın (10) 20 hastada yaptıkları PF ve IVIg'yi karşılaştıran cross-over çalışmalarıdır. Bu çalışmada her iki tedavi aynı oranda etkili bulunmuştur. Hahn ve ark. (20) çift kör plasebo kontrollü cross-over çalışmalarında IVIg'nin hem progresif hem de ataklarla giden hastalarda etkili olduğunu göstermişlerdir. Hastaların %63'ü, tedaviye cevap vermiştir. IVIg'nin başlangıç dozu 2gr/kg'dır ve 4 veya 5 güne bölünerek verilir. Bu dozun etkisi hastadan hastaya değişmektedir. Özellikle relaps ve remisyonlarla giden hastalarda ortalama 6 hafta (3-22 hafta) sonra idame tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır (20). İdame dozu tek gün olarak verilen 0.4 gr/kg'dır ancak doz aralığı hasta ihtiyacına göre ayarlanmalıdır. Biz kliniğimizde indüksiyon tedavisini takiben ayda 1 kez, 6 ay süresince tedaviye devam etmekteyiz. Nadiren hastalar haftada ya da 2 haftada bir tedaviye ihtiyaç duyarlar. Bazı otörler 6-8 hafta, haftada 1 gün 0.4 gr/kg önermekte ve 8 haftadan önce tedaviye cevap vermeyen hasta olarak kabul etmemeyi önermektedir (29).

Çoğu araştırmacı IVIg'nin çocuklarda ilk seçenek olması gerektiği konusunda hemfikirdir. Kullanım kolaylığı ve yan etkilerinin azlığı erişkin grupta kullanımını arttırmaktadır (tablo 5). Bugüne kadarki çalışmalarda hastaların büyük kısmı IVIg tedavisi öncesi diğer tedavi yöntemleri ile tedavi edilmiş veya halen prednisone tedavisi almakta olan hastalardır (10,20). Yeni tanı alan hastalarda ilk tercih olarak IVIg'nin kullanıldığı plasebo kontrollü bir çalışma halen devam etmektedir.

Diğer tedaviler

Diğer immunosupresif ajanların kullanımı için kesin kurallar yoktur. Azathioprin özellikle uzun süre steroid almış hastalarda steroidi azaltmak için sıklıkla kullanılmasına karşın bu konudaki tek kontrollü

Tablo 5: KİDP'de tedavi seçenekleri

1.Tercih:	Prednisone IVIg
2.Tercih:	PE IVIg Azathioprine (??)
3.Tercih:	Siklosporin A Siklofosfamid IFN-alfa

çalışma (12) ilacın plaseboya üstünlüğünü göstermemiştir.

Kontrolsüz çalışmalar pulse siklofosfamidin remisyona neden olduğunu göstermişse de bu konuda kontrollü bir çalışma yoktur. Siklofosfamid oral olarak günde 75-150 mg ya da aylık IV pulse (12 mg/kg) tedavisi şeklinde verilebilir. (19)

Siklosporin A diğer tedavi yöntemleri ile kontrol edilemeyen ya da yan etkiler nedeni ile tedaviye devam edilemeyen hastalarda kullanılmaktadır (3,24). Ancak ilacın ciddi nefrotoksisite ve hipertansiyon nedeni olması yaygın kullanımını engellemektedir.

Interferon (IFN)alfa-2a ile yapılan ön araştırmalar konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen ya da relaps gösteren hastalarda etkili olabileceğini göstermiştir (16,17).

Prognoz:

Hastaların %95'i immunosupresif tedavi ile değişik derecelerde düzelmeye gösterir. Ancak bu ilk düzelmeyi takiben hastaların büyük bölümünde relaps görülür. Takip süresi arttıkça relaps oranının arttığı bilinmektedir. Bir çalışmada 49 aylık takip sonrası hastaların %50'sinde relaps görülmüştür (4). Dyck ve ark. çalışmasında (9) ortalama 7.5 yıllık takip sonunda hastaların ancak %60'ı bağımsız olarak yaşantılarını sürdürebilmişler, %10'u ise hastalık nedeni ile kaybedilmişlerdir. McCombe ve ark. serisinde (26) ise 10 yıllık takip sonrası %73'ü bağımsızdır ve %7'si kaybedilmiştir. Hastalığın erken döneminde prognozun nasıl olacağını belirleyen bir kriter tanımlanmış değildir. Tedaviye başlamadan önce hastalar hastalıklarının kronik olduğu ve immunosupresif tedavi gerekebileceği konusunda uyarılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force: Research criteria for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology* 1991; 41:617-618.
2. Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment. *Brain* 1958;81:157-192.
3. Barnett MH, Pollard JD, Davies L, McLeod JG. Cyclosporin A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 1998; 21: 454-460.
4. Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendell JR. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 1989;46:878-884.
5. Brannagan TH, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996;47:674-677.
6. Castro LHM, Ropper AH. Human immune globulin infusion in Guillain-Barré syndrome: worsening during and after treatment. *Neurology* 1993;43:1034-1036.
7. Cornblatt DR, Griffin DE, Welch D, Griffin JW, McArthur JC. Quantitative analysis of endoneurial T-cells in human sural nerve biopsies. *J Neuroimmunol* 1990;26:113-118.
8. Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, Low PA, Windebank AJ, Swanson C. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986;314:461-465.
9. Dyck PJ, Lais AJ, Ohta M, Bastron JA, Okazaki H, Groover RV. Chronic inflammatory polyradiculopathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50:621-637.
10. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, Windebank AJ, Karnes JL, O'Brien PC. A plasma exchange versus immune globulin trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838-845.
11. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, Mokri B, Swift T, Low PA, Windebank AJ. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; 11: 136-141.
12. Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, Low PA, Daube J. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985; 35:1173-1176.
13. Fauci AS. Alternate-day corticosteroid therapy. *Am J Med* 1978;64:729-731.
14. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: Role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987; 22:753-761.
15. French Cooperative Group on plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Plasma exchange in Guillain-Barré Syndrome: one year follow-up. *Ann Neurol* 1992; 32:94-97.
16. Gorson KC, Allam G, Simovic D, Ropper AH. Improvement following interferon-alpha 2A in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1997; 48: 777-780.
17. Gorson KC, Ropper AH, Clark BD, Dew III RB, Simovic D, Allam G. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon- 2a. *Neurology* 1998; 50: 84-87.
18. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1993;341:586-590.
19. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalk C, Benstead T, Bril V, Shumak K, Vandervoort MK, Feasby TE. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119:1055-1066.

20. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119:1067-1077.
21. Hishida R, Baba M, Shimamura H, Matsunaga M, Takebe K. Rapid recovery of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy induced by steroid pulse therapy--changes in nerve conduction. *Rinsho Shinkeigaku* 1993;33:199-202.
22. Irani DN, Cornblath DR, Chaudhry V, Borel C, Hanley DF. Relapse in Guillain-Barré syndrome after treatment with human immune globulin. *Neurology* 1993;43:872-875.
23. Julien J, Vital J, Aupy G, Laguëny A, Darriet D, Brechannacher C. Guillain-Barré syndrome and Hodgkin's disease. Ultrastructural study of a peripheral nerve. *J Neurol Sci* 1980; 45:23-27.
24. Kolkin S, Nahman NS, Mendell JR. Chronic nephrotoxicity complicating cyclosporine treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1987;37:147-149.
25. Matsumuro K, Izumo S, Umehara F, Osame M. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Histological and immunopathological studies in biopsied sural nerves. *J Neurol Sci* 1994;127:170-178.
26. McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987;110:1617-1630.
27. McKhann GM, Griffin JW, Cornblath DR, Mellits ED, Fisher RS, Quaskey SA, and the Guillain Barre Study Group. Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 1988;23:347-353
28. Mendell JR, Kissel JT, Kennedy MS, Sahenk Z, Grinvalsky HT, Pittman GL, Kyler RS, Roelofs RI, Whitaker JN, Bertorini TE. Plasma exchange and prednisolone in Guillain-Barré syndrome: A controlled randomized trial. *Neurology* 1985;35:1551-1555.
29. Midroni G, Dyck PJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Unusual clinical features and therapeutic responses. *Neurology* 1996;46:1206-1212.
30. Molenaar DS, van Doorn PA, Vermeulen M. Pulsed high dose dexamethasone treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 62: 388-390.
31. Osterman PG, Lundemo G, Pirskanen R, Fagius J, Pihlstedt P, Siden A, Safwenberg J. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984;2: 1296-1312.
32. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997;349:225-230.
33. Raphael JC, Masson J, Morice V, Brunel D, Gajdos P, Barois A, Goulon M. Le syndrome de Landry-Guillain-Barré. Etude des facteurs pronostiques dans 223 cas. *Rev Neurol (Paris)*1986;142:613-624.
34. Ropper AH, Albers JW, Addison D. Limited relapse in Guillain-Barré syndrome after plasma exchange. *Arch Neurol* 1988;45:314-315.
35. Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Epidemiology. In Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT (eds). *Guillain Barre Syndrome*. Contemporary Neurology Series. F.A. Davis Company, Philadelphia 1991; pp:22-30.
36. Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Clinical features of the typical syndrome. In Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT (eds). *Guillain Barre Syndrome*. Contemporary Neurology Series. F.A. Davis Company, Philadelphia 1991; pp:73-105.
37. Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neff J, Mendell JR. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 1993; 50:137-139.
38. The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41: 298-306.
39. The Guillain-Barré Syndrome Study Group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985; 35:1096-1104.
40. The Italian Guillain-Barré Study Group. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome. A multicentre prospective study of 297 patients. *Brain* 1996;119:2053-2061.
41. Van der Meche FAG, Schmitz PIM, and the Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Eng J Med* 1992;326:1123-1129.
42. Winer JB, Hughes RAC, Anderson MJ, Jones DM, Kangro H, Watkins RPF. A prospective study of acute idiopathic neuropathy . II. Antecedent events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:613-618.