



Yoğun Bakım Ünitesinde Edinilmiş Güçsüzlük: Kritik Hastalık Nöromiyopatisi

Intensive Care Unit-Acquired Weakness: Critical Illness Neuromyopathy

Nesrin DEMİRSOY¹, Özden ÖZYEMİŞÇİ TAŞKIRAN¹

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey

ÖZET

Kritik hastalık nöromiyopatisi, yoğun bakımda yatan hastalarda mekanik ventilasyondan ayrılmayı zorlaştıran ve taburculuk sonrası özürüllüğe neden olabilen önemli bir güçsüzlük nedenidir. Son yıllarda bu klinik tabloyu tanımlamak için “yoğun bakım ünitesinde edinilmiş güçsüzlük (intensive care unit-acquired weakness)” terimi kullanılmaktadır. Sepsis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, çoklu organ yetmezliği, immobilizasyon, hiperglisemi, kortikosteroid ve nöromusküler bloke edici ajan kullanımı yoğun bakım ünitesinde edinilmiş güçsüzlük riskini artırmaktadır. Tanı daha çok klinik bulgulara dayanmakla birlikte elektrofizyolojik incelemeler ve biyopsi patolojik sürecin belirlenmesine katkı sağlar. Etkin bir tedavi yöntemi henüz olmamakla birlikte sepsis ve çoklu organ yetmezliğinin önlenmesi ve etkin tedavisi, erken mobilizasyon, normogliseminin sağlanması, steroid ve nöromusküler bloke edici ajanların dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nöropati, güçsüzlük, kritik hastalık, miyopati.

Geliş Tarihi: 12/05/2010 • Kabul Ediliş Tarihi: 20/05/2010

ABSTRACT

Critical illness neuromyopathy is an important cause of weakness in intensive care unit patients, giving rise to difficulty in weaning from mechanical ventilation and disability after discharge. The term “intensive care unit-acquired weakness” was proposed recently to define this clinical presentation. Sepsis, systemic inflammatory response syndrome, multiple organ failure, immobilization, hyperglycemia, and corticosteroid and neuromuscular blocking agents enhance the risk for intensive care unit-acquired weakness. Diagnosis is primarily based on clinical findings, while electrophysiological investigation and biopsy assist in determination of the pathological process. Although there is no efficient treatment at present, prevention and adequate treatment of multiple organ failure and sepsis, early mobilization, attainment of glycemic control, and meticulous administration of corticosteroids and neuromuscular blocking agents are suggested.

Key Words: Neuropathy, weakness, critical illness, myopathy.

Received: 12/05/2010 • Accepted: 20/05/2010



Yoğun bakıma ilişkin tıbbi ve teknolojik gelişmelerle birlikte yoğun bakımda yatan hastalarda mortalite hızı azalmış ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nden taburcu olma oranı artmıştır. Ancak, 1980'li yıllarda sepsis ve solunum yetmezliği gibi akut sorunlar nedeniyle yatan ve daha önce bilinen nöromusküler hastalığı olmayan kişilerde yoğun bakımda yatış süresi uzadıkça güçsüzlük geliştiği dikkati çekmiş ve bu klinik tablo "kritik hastalık nöropatisi (KHN)" olarak tanımlanmıştır (1). Son yıllarda bu konuya verilen önemin ve bilimsel çalışmaların artmasıyla hastalığın tanısı ve risk faktörleri hakkında bilgiler netleşmeye başlamıştır. Konuyla ilgili son çalışmalarda, YBÜ'de yatan kritik durumdaki hastalarda gelişen güçsüzlük tablosu için geniş bir klinik yelpazeyi kapsayan YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük (Intensive care unit-acquired weakness) terimi kullanılması tercih edilmektedir (2,3). YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük sıklıkla kritik hastalığın iyileşmesini zorlaştıran ve YBÜ'den taburcu olduktan sonraki dönemde de hastanın fonksiyonel durumunu olumsuz yönde etkileyen önemli bir faktör olarak rol oynamaktadır. Brüksel'de 2009 yılında yapılan yuvarlak masa konferansında bu konu ayrıntılı olarak tartışılmış ve "Critical Care Medicine Dergisi"nde bu konuya özel bir sayı yayınlanmıştır (Crit Care Med 2009;37(10 Suppl):295-461).

TANIM ve SINIFLAMA

YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük, travma, cerrahi veya medikal nedenlerle oluşan mevcut kritik hastalık dışında belirlenebilen bir neden olmaksızın gelişen güçsüzlüğü tanımlamak için kullanılmaktadır (3). YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük üç alt grupta incelenmektedir (2):

1. Elektrofizyolojik olarak saptanan aksonal polinöropati (KHN),
2. Elektrofizyolojik ve histolojik olarak tanımlanan miyopati (kritik hastalık miyopatisi-KHM),
3. KHN ve KHM'nin elektrofizyolojik ve histolojik bulgularının bir arada bulunduğu klinik tablo (kritik hastalık nöromiyopatisi-KHNM).

KHM ve KHN ayırıcı tanısında kullanılan elektrofizyolojik testlerin uygulanmasındaki teknik zorluklar rutin incelemeyi zorlaştırmaktadır. Ayrıca, incelemelerde belirgin anormallik saptan-

masa da hastalarda anlamlı güçsüzlük olabilmektedir. KHM olan hastalarda prognoz KHN olanlara göre daha iyi olmakla birlikte KHM ve KHN tedavilerinde belirgin farklılık yoktur (4,5). Dolayısıyla, güçsüzlük olan hastanın belirlenmesi ve "YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük" tanısının konması, alt grubun belirlenmesinden daha önemli olabilir. Bu yüzden, klinik uygulamalarda KHN veya KHM tanısı yerine daha genel tanımı ile "YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük" teriminin kullanılması savunulmaktadır (5). Bu makalede her iki terminolojiye de yer verilmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

YBÜ'de yatan hastaların çoğunda YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük olduğu fakat subklinik olup, gözden kaçabildiği ileri sürülmektedir (3). YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük sıklığı tanısız testler ve hasta grubunun özelliklerine göre değişmektedir. YBÜ'de mekanik ventilasyon (MV)'da yedi günden uzun süre kalan hastaların klinik olarak %25'inde güçsüzlük saptanırken, başka bir çalışmada benzer grup hastada elektrofizyolojik olarak bu oran %58 olarak bulunmuştur (5). Sepsisteki hastalarda ise bu oran %70-100 olarak bildirilmektedir (6). Elektrofizyolojik anormallik saptanmayan kasların biyopsilerinde miyopatik değişikliklerin saptanması KHM sıklığının elektrofizyolojik çalışmalarda bildirilenden daha fazla olabileceğini düşündürmektedir (6).

YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük morbiditeyi artırır, YBÜ yatış süresini ve MV süresini uzatır, MV'den ayırmayı zorlaştırır (3,7). Bazı çalışmalarda YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük olan hastalarda YBÜ ve kliniğe geçişten sonra mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2). Fakat güçsüzlüğün bağımsız bir mortalite belirteci mi yoksa sadece altta yatan hastalığın şiddetinin bir göstergesi mi olduğunu araştırmak için ileri çalışmalar gereklidir (5). YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük kısa dönemde kötü prognozla seyredildiği gibi taburculuk sonrası devam eden uzun dönem özürüllüğe de neden olabilir. Hastaların yaşam kalitesini ve topluma entegrasyonunu olumsuz yönde etkileyebilir (3,8).

RİSK FAKTÖRLERİ

YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük mekanizması ve risk faktörleri ile ilgili bilgiler, daha çok gözlemsel çalışmalardan elde edilmiştir. Son yıllarda yapılan deneysel hayvan çalışmalarının sonuçları da risk

faktörlerine ilişkin bilgilere katkı sağlamaktadır. YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük için sözü geçen beş temel risk faktörü şunlardır (6,9-13):

1. Çoklu organ yetmezliği ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS),
2. İmmobilizasyon,
3. Hiperglisemi,
4. Kortikosteroid kullanımı,
5. Nöromusküler bloker (NMB) ajan kullanımı.

Çoklu Organ Yetmezliği ve SIRS

KHNM için en çok bildirilen risk faktörlerindedir (5,6,10). Çoklu organ yetmezliğinin süresi uzadığında risk daha da artmaktadır. Ciddi sepsis veya septik şok; çoklu organ yetmezliğinin en önemli nedenidir. KHNM ile ilgili çalışmaların çoğunda sadece sepsisteki hastalar incelemeye alınmıştır. KHNM, çoklu organ yetmezliğinin böbrek, karaciğer, santral sinir sistemi veya dolaşım sistemine ilişkin tutulumları gibi sinir ve kas dokusundaki tutulumun bir belirtisi gibi de düşünülmektedir (10). SIRS, periferik sinirlerde vasküler otoregülasyonu bozarak endonöral ödeme yol açmakta, sinir hasarına neden olabilmekte ve YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük için risk oluşturmaktadır (11).

İmmobilizasyon

İmmobilizasyonun YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük veya elektrofizyolojik KHNM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki çoklu organ yetmezliğinin şiddeti ve diğer potansiyel risk faktörlerinden bağımsızdır (5,6,9, 10). İmmobilizasyon hem ekstremitelerde kaslarında, hem de diyafram kaslarında güçsüzlüğe neden olmaktadır. Beyin ölümü gerçekleşen hastalardan alınan biyopsi örneklerinde MV uygulanan hastalarda birkaç saatlik diyafram inaktivitesi sonrası belirgin atrofi geliştiği izlenmiştir (6).

YBÜ'de yatan hastaların büyük kısmında fiziksel inaktivite nedeniyle iskelet kasları daha az kullanılmakta ve mekanik yüklenme çok azalmaktadır. Mekanik yüklenmenin olmadığı iskelet kasında hızla atrofi gelişir. Çünkü protein yapım ve yıkımı arasındaki dengesizlik nedeniyle net protein miktarında kayıp olur. Atrofinin yanı sıra mekanik yüklenmenin olmaması kasın ürettiği kuvvetin azalmasına neden olur.

Hiperglisemi

Hipergliseminin KHNM için risk faktörü olduğu 15 yıldan uzun süredir bilinmektedir. İki randomize çalışmada yoğun insülin tedavisinin KHNM'ye karşı önemli düzeyde koruyucu olduğu gösterilmiştir (5,10). KHNM tanısının elektrofizyolojik olarak konduğu bu çalışmalarda yoğun insülin tedavisinin kas kuvvetleri ve işlevleri üzerine potansiyel koruyucu etkisi hakkında bilgi yoktur. Yoğun insülin tedavisi ile elektrofizyolojik KHNM/KHM gelişiminde ve MV süresinde azalma olmaktadır. Bu etkinin yüksek insülin dozundan ziyade düşük glukoz seviyeleri ile ilişkili olması KHNM oluşumunda glukoz toksisitesinin rolünü desteklemektedir (5,14).

Kortikosteroid Kullanımı

Kortikosteroid kullanan hastaların kaslarında KHNM'ye benzer yapısal değişiklikler olmaktadır (10,15). Özellikle status astmatikus ile gelen ve MV uygulanan hastalarda yüksek doz steroid ve NMB'lerin kullanımı sonrası KHM sıklığının yüksek olduğu gözlenmiştir (5). KHNM'nin aksonal tutulumu veya NMB ile tetiklenen kimyasal denervasyonun, kasın steroid duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir. Steroid uygulanan ratlarda kas membranının uyarılabilirliğinde bozulma geliştiği izlenmiştir. Steroidin nöromusküler etkisinin hiperglisemiye bağlı olabileceği, glukoz seviyesinin kontrolü ile steroidlerin KHNM için koruyucu bile olabileceği de ileri sürülen görüşlerden biridir (14). Steroidlerin KHNM üzerine olumsuz etkisini kesin olarak kanıtlayan gözlemsel veya randomize çalışma bulunmamaktadır.

Nöromusküler Bloker (NMB) Kullanımı

NMB'ler birçok yan etkileri yanında YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük riskini de artırmaktadır (5,15). Pankuronyum ve vekuronyumun uzun süreli devamlı infüzyonunun kesilmesinden sonra YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük geliştiği bildirilmiştir. NMB'ler doğrudan kas toksisitesine yol açmalarının yanı sıra kasın steroid duyarlılığını artırarak da katkıda bulunabilir. Fakat NMB kullanımı ile birlikte eşlik eden birçok faktör de olabileceğinden (yüksek doz steroid kullanımı, sepsis, hiperglisemi, çoklu organ yetmezliği gibi) NMB'lerin tek başına olumsuz etkisinden kesin olarak bahsetmek mümkün değildir (14).

NMB'lerin olumsuz etkileri nedeniyle, son yıllarda yoğun sedasyon uygulaması yerine minimal sedasyon, aralıklı uygulama, hatta sedasyonsuz yaklaşım tercih edilmektedir (3,15). Sedasyonun hafif olması ve aralıklı uygulanması hastaların daha erken ve kolay mobilizasyonunu sağlamakta, ayrıca hastanın manuel kas testi ve diğer nörolojik muayenelere kooperasyonuna olanak sağlayarak YBÜ'de edinilmiş güçsüzlüğün erken fark edilmesine katkı sağlamaktadır (3). Metabolizması karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak plazmada ester hidrolizi aracılığıyla gerçekleşen cisatracurium gibi yeni ajanların kullanılması böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kritik hastalarda blokaj süresinin kontrolünün daha kolay olmasını sağlamaktadır (15).

FİZYOPATOLOJİ

YBÜ'de edinilmiş güçsüzlüğün fizyopatolojisi; fiziksel inaktivite ile birlikte YBÜ'ye alınmayı gerektiren diğer sorunların ve YBÜ'de uygulanan tedavilerin etkileşimini içermektedir.

İskelet kasları, vücut kitlesinin %40'ını oluşturmakta, vücuttaki proteinin %50'sini içermekte, glukoz homeostazında önemli rol oynamaktadır. Değişen aktivite düzeyi ve metabolizma, stres ve inflamasyon gibi durumlarda iskelet kaslarının yanıtı değişmektedir. Kas-iskelet sistemi santral sinir sisteminin kontrolü altındadır ve uyarılar periferik sinir sistemi aracılığıyla kasa ulaşarak kontraksiyonu düzenlemektedir. Bu zincirin herhangi bir noktasındaki sorun güçsüzlüğe neden olabilir.

Kas kuvveti iki faktöre bağlıdır: Belli miktarda bir kas kitlesinin ürettiği kuvvet (kasa özel kuvvet üretimi) ile toplam kas kitlesi (6). Kas kitlesinde artış sağlanması kasa özel kuvvet üretiminde artışa neden olmayabilir. Sepsiste ilk olarak kasa özel kuvvet üretiminde azalma görülür. Kas atrofi ise, protein yapımının azalması ve yıkımının artması ile daha sonra gelişir (6).

Kritik Hastalık Nöropatisi (KHN)

Endonöral küçük kan damarlarının geçirgenliğinin artması, endonöral ödem ve artmış toksik faktör penetrasyonunun KHN'de rol oynadığı ile ilgili sürülmektedir. Motor aksonlarda endonöral hiperkalemi ve/veya hipoksiyle ilişkili olarak membran depolarizasyonu da KHN gelişimine katkı sağlayabilir (14).

Kritik Hastalık Miyopatisi (KHM)

İskelet kasında yapısal ve işlevsel değişiklikler olmakta ve kas membranının uyarılabilirliğinde bozulma gözlenmektedir (12,14). İstirahat potansiyelinde depolarizasyon, voltaj bağımlı Na kanallarında hiperpolarizasyon ve sarkolemmada nöral nitrik oksit sentaz (NOS) yapımının azalması uyarılabilirlikte bozulmaya neden olur. Voltaj bağımlı Na kanallarında gözlenen hiperpolarizasyon, KHM patogenezinde edinsel kanal patolojisi (channelopathy) terimini gündeme getirmiştir.

Sarkoplazmik Ca salınımının artması sonucunda eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesi bozulur. Ryanodin reseptör ekspresyonundaki değişikliklerin Ca salınımını etkileyerek kontraksiyonu azalttığı düşünülmektedir. İn vitro çalışmalarda tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) da iskelet kasının transmembran potansiyelini düşürmektedir (14).

Miyopatide gözlenen miyozin kaybı sepsisin deneysel modellerindeki hücrel proteolitik sistemlerin rolünü desteklemektedir (2). Sepsiste kaspaz ve kalpain aktivasyonu ile kas proteolizi aktive olur. Kalpain aynı zamanda kas kontraktıl fonksiyonunda azalmadan da sorumlu olabilir (6). Sepsis protein yapımını translasyon seviyesinde azaltır. Öncelikle hızlı kas lifi yapımı azalır, şiddetli sepsiste tüm kas lifleri etkilenir (6).

İmmobilizasyon

Mekanik yüklenmenin olmaması protein yapımını azaltır. Bunu IGF-1 ve mTOR düzenleyicilerinin görevlerinde değişikliklere neden olarak translasyon aşamasında yapar. Mekanik yüklenmenin uzun süreli yokluğunda kas protein yıkımı da uyarılır. Proteoliz, kalsiyum-bağımlı, ATP-bağımlı ve lizozom sistemleri aracılığıyla oluşur. Apoptoz (programlı hücre ölümü), mekanik yüklenme olmaması durumunda atrofiye katkıda bulunan diğer bir mekanizmadır. Çok çekirdekli kas liflerinde bazı miyonükleuslar apoptotik yollarla kayba uğramakta ve çekirdek/lif hacim oranının sabit tutulması için bazı lifler atrofiye olmaktadır. Kasta artan oksidatif stres de mekanik yüklenmenin olmadığı durumda atrofi için önemli bir uyarıcıdır (9).

Sepsis

Sepsis, iskelet kasında mitokondri disfonksiyonuna neden olmaktadır. Mitokondri disfonksiyonu ile mortalite arasında ilişki saptanmıştır. Ancak kasta ciddi biyoenerjetik bozukluklara rağmen belirgin histolojik hasar ve hücre ölümü gözlenmemesi biyoenerjetik hasarın katkısını tartışmalı hale getirmektedir (6). Sepsis, hayvan modellerinde sarkolemma hasarına neden olmaktadır. İnsanlarda sarkolemma hasarı bilinmemektedir (6). Sepsis miyofilaman düzeyinde kontraktıl disfonksiyona neden olur ve bu değişiklikler serbest radikaller aracılığıyla gerçekleşir. Miyofilaman fonksiyonundaki değişiklikler septik miyopatinin en önemli etkisidir (6).

İnflamasyon ve Serbest Radikaller

Sistemik inflamasyon, sepsisteki organ bozukluklarını başlatan en önemli faktördür. IL-1, IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler kasta lokal olarak artar. Birçok organda olduğu gibi kasta da sitokinler serbest radikallerin aşırı üretimine neden olur. Serbest radikallerin hücre içinde üretim yerleri mitokondri, indüklenebilir NOS (iNOS) ve sarkolemmadır. Bu radikaller mitokondride biyoenerjetik ve kontraktıl fonksiyonda görev alan çok sayıda proteinde değişime neden olur (6). Mitokondriyal disfonksiyonun kendisi de oksidatif strese neden olur. Serbest radikallerin, sarkoplazmik retikulum, miyofilaman ve sarkolemma proteinleri üzerinde zararlı etkileri bulunmaktadır (14). Proinflamatuvar sitokinler ayrıca protein yapımının azalmasına ve yıkımının artmasına neden olmaktadır (14). Ancak, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin YBÜ'de edinilmiş güçsüzlüğü olan hastalarda, güçsüzlüğü olmayan hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5).

Hormonal Dengesizlik

Kritik hastalarda katabolik ve anabolik hormonlar arasındaki denge bozulmuştur. Büyüme hormonu direnci görülür ve bunun sonucunda IGF-1 ve IGF-bağlayıcı protein düzeyleri değişir. Bunlar nitrojen dengesinin negatifleşmesinden kısmen sorumludur. Katekolamin ve kortizol düzeyleri artar, insülin direnci ve sonucunda hiperglisemi gelişir. Hiperglisemi, periferik sinirde mikrovasküler dolaşım üzerine etkili olabilir. Hücre

içi adezyon molekülleri ve E-selektinin dolaşımdaki seviyelerini azaltarak endotel hücrelerinin aktivasyonunu azaltır. Karaciğerde insülin direncinin artması, kas ve sinir sistemi de dahil diğer organlarda pasif glukoz alımının artmasına neden olur (14).

Yoğun insülin tedavisi, kastaki glukoz taşıyıcılarını etkileyerek glisemi kontrolünü sağlar (14). İnsülin anabolik bir hormon olup protein yapımını uyarır, yıkımını azaltır. Yoğun insülin tedavisinin etkilerinin sinir ve/veya kas üzerinde olabileceği düşünülmektedir. Protein yıkımı, ubikuitin sistem aktivitesini gen düzeyinde inhibe ederek azalttığı ileri sürülmektedir. Yoğun insülin tedavisi, iskelet kasında iNOS gen ekspresyonunu azaltır ve NO seviyelerini düşürür. Bu etkilerinin insülinin bağımsız etkisinden çok normogliseminin sağlanması ile ilişkili olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir.

Anabolik Direnc

Kritik hastaların çoğu yaşlı ve hareketsiz hastalardır. Yaşlanma ile birlikte anabolik direnc gelişir. Sağlıklı yaşlılarda kas protein döngüsünün bazal hızı gençlerdeki gibi olmasına rağmen yemek sırasında ve sonrasında kas anabolik sinyal moleküllerinin, kandaki aminoasitleri tanıma ve alma yeteneği azalmıştır. Kandaki aminoasit miktarını artırmak bu anabolik direnci değiştirmez. Stres ve inflamasyonda protein yıkımı artar ve ortamda bol miktarda aminoasit birikimine neden olur. Ortamdaki aminoasitler, protein yapımını uarmaya yetecek kadardır. Dolayısıyla diyetle ilave protein alımına gerek yoktur. Gençlerde de hareketsiz ekstremitelerde kasında anabolik direncin gösterilmesi nedeniyle, diyetle aminoasit eklenmesinin sonucu etkilemeyebileceği düşünülmektedir. Kritik hastalıkta kas içinde mikrovasküler kan akımı bozulduğundan hormon ve besinlerin kasta mikrovasküler perfüzyon ile kullanımları sınırlıdır (16).

KLİNİK BULGULAR

YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük genellikle altta yatan hastalığa, sedasyona veya ensefalopatiye bağlıdır. Ancak kas atrofisi, tonusta azalma ve ventilatörden ayrılmada güçlük olduğu taktirde YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük akla gelmelidir (17). YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük kritik hastalık seyrinde erken dönemde gelişebilir. YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük

gelişen hastalar genellikle MV'den ayırmakta zorluk yaşanmasıyla tanınmaktadır. Çoğu çalışmalar MV'de en az beş-yedi gün kalan hastalar üzerinde yoğunlaşmıştır (1). YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük kliniği gösteren tipik hasta, 50 yaşın üstünde, erkek, yoğun bakımda beş günden fazla kalmış, solunum yetmezliği ve SIRS gelişmiş hastadır.

YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük kliniği, uzun süre MV'de kalan hastada spontan ekstremita hareketinin ve kas tonusunun azalması ve parezi gelişmesiyle kendini gösterir. Parezi bacaklarda ve distal bölgelerde daha belirgindir. Proksimal kaslar nadiren tutulabilir. Kaslarda atrofi, derin tendon reflekslerinde azalma ve hafif duyu değişiklikleri de tabloya eşlik edebilir. KHN ve KHM'de klinik bulgular benzerlik göstermektedir (18). Ekstremitelerdeki güçsüzlük genellikle simetrik olup, yüz kaslarını tutmaz. Kas gücü değerlendirmesinde 12 kas grubunda (bilateral bilek ekstansiyonu, dirsek fleksiyonu, omuz abduksiyonu, ayak dorsifleksiyonu, diz ekstansiyonu ve kalça fleksiyonu) toplam kas gücü skoru 48'in altındaysa veya ortalama skor 4'ün altındaysa YBÜ'de edinilmiş güçsüzlükten bahsedilebilir (2). Yirmi dört saat arayla iki kez yapılan değerlendirmede durum aynı ise "yoğun bakımda edinilmiş paralizisi" denebilir. Dominant elin gücü kadınlarda 7, erkeklere 11 kg'dan düşüktür. Bu değerlendirmeler hastanın kooperasyonunu gerektirdiğinden bilinç durumu bozuk olduğunda yapılamaz. Komada-

ki hastada sadece ağrılı uyarana yanıt bakılabilir. Bu nedenle komadaki hastalarda elektrofizyolojik değerlendirme yapılması daha da önem kazanır.

YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük gelişen hastada solunum kaslarının güçsüzlüğü nedeniyle, akciğer grafisi normal olmasına karşın hasta solunum yetmezliği belirtileri gösterebilir. Bu nedenle spontan solunuma geçme denemeleri sırasında hızla takipne gelişebilir, solunum yüzeysel ve dispneiktir, diaforez ve taşikardi olur. Öksürük yetersiz olup sekresyon birikimi söz konusudur. Atelektazi gelişip hipoksiye yol açabilir (19). MV'den ayrılmış bir hastada ise solunum yetmezliği belirtileri primer akciğer sorununda olduğundan daha sinsi seyredebilir (19). Sesin nazal nitelikte olması ve konuşurken ve yutarken nefessiz kalma ve aksesuar solunum kaslarının kullanılması ve uykuda kötüleşme gibi belirtiler anlamlıdır. Vital kapasitenin kabaca belirlenmesi için hastanın derin nefes alıp 20'ye kadar sayması istenir. Hasta bunu başaramıyorsa vital kapasitede önemli düzeyde düşme olduğu ve solunum desteği gerektiği anlaşılabilir.

TANI

KHN tanımlanmadan önce, büyük cerrahi girişimlerden veya travmalardan sonra ciddi durumda olan hastalarda Guillain-Barre sendromu (GBS) geliştiği şeklinde bir bilgi vardı. Ancak şimdiki bilgilerimize göre bu hastalarda gelişen klinik tablo GBS değil, büyük olasılıkla KHN'dir (1,2).

Tablo 1. Kritik hastalık nöropatisi ve kritik hastalık miyopatisi için önerilen tanı kriterleri

Kritik hastalık nöropatisi	<ul style="list-style-type: none">• YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük• ≥ 2 periferik sinirde BKAP amplitüdlerinin normalin %80'inin altında olması• ≥ 2 periferik sinirde BSAP amplitüdlerinin normalin %80'inin altında olması• Sinir iletim hızlarının normal olması• Ardışık uyarım testinde azalma yanıtının olmaması
Kritik hastalık miyopatisi	<ul style="list-style-type: none">• YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük• ≥ 2 periferik sinirde BSAP amplitüdlerinin normalin %80'inin üzerinde olması• İğne EMG'sinde en az iki kas grubunda miyopati özellikleri olması• Direkt kas uyarımında en az iki kas grubunda uyarılabilirlikte azalma olması (kas/sinir oranı > 0.5)• Kas histolojisinin miyopati ile uyumlu olması

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, BKAP: Bileşik kas aksiyon potansiyeli, BSAP: Bileşik sinir aksiyon potansiyeli, EMG: Elektromiyografi.

YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük tanısı klinik değerlendirme, elektrofizyolojik çalışmalar ve kas-sinir dokusu biyopsisine dayanır. Ancak tanı için alının standart olmadığından bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğü hakkında net bilgi yoktur. Klinik ve laboratuvar bulgular ışığında KHN ve KHM için tanı kriterleri Tablo 1'de belirtilmiştir (2).

YBÜ'de yatan kritik hastada önceden mevcut olan bazı hastalıkların kliniği ağırlaşabilir ve ventilatörden ayrılmayı zorlaştırabilir (18) (Tablo 2). Ayrıca, yoğun bakımda yatan hastanın kooperasyonu genelde bozuk olduğundan kas testi ve duyu muayenesi güvenilir olmaz. Üst motor nöron hasarına bağlı akut motor defisitler alt motor nöron lezyonlarında olduğu gibi hipotoni ve hiporefleksiye yol açabilir. Bu özellikler YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük tablosunun fark edilmesini ve tanı konmasını zorlaştırır.

Santral sinir sistemi tutulumunu düşündüren özellikler, nörolojik belirtilerin asimetric olması, mental durum değişiklikleri ve kranial sinir tutulumudur. Gövdede seviye veren duyu defisiti ve sfinkter kontrolünün olmaması spinal korda ilişkin bir lezyonu düşündürmelidir. Amyotrofik lateral sklerozda fasikülasyon, periferik nöropatide parastezi ve distal simetric güçsüzlük, miyastenia graviste pitozis gibi özgün bulgular ayırıcı tanıya yardımcıdır. Miyastenia graviste egzersizle kasta yorgunluk gelişmesi ve derin tendon refleksleri

(DTR)'nin normal olması dikkati çeker. Düşük frekansla yapılan ardı sıra uyarımla bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdünde düşme ve asetilkolinesteraz inhibitörü verilmesiyle yanıtın düzelmesi tanı koydurucudur.

GBS'de ekstremitelerde simetric güç kaybı ve DTR kaybı KHN'ye benzer klinik özellikler gösterir, beyin omurilik sıvısı incelemesinde protein artışı ile tanı konur. Elektrofizyolojik incelemelerde iletim bloğu, motor ve duyu iletim hızlarında yavaşlama görülür.

LABORATUVAR

YBÜ'de edinilmiş güçsüzlüğün özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. KHM'de CPK ilk üç-dört günde 10-100 kat yükselip 10 gün içinde normale inebilir. CPK'nin kasa ilişkin travmayla ve elektromiyografi (EMG)'den sonra yükselebileceği akıldatutulmalıdır (17).

Elektrofizyolojik Çalışmalar

Konu ile ilgili deneyimler, elektrofizyolojik çalışmaların tanıya katkısını şu şekilde özetlemektedir (17):

1. Nöromusküler hastalık varlığını teyid etmek,
2. Sorunun kaynaklandığı yapıyı belirlemek (kas, sinir, kas-sinir kavşağı).

Elektrofizyolojik incelemeler nöromusküler sorunun kaynaklandığı yapıyı ayırt edebilmekte,

Tablo 2. Yoğun bakım hastalarında nöromusküler sorunlara yol açan hastalıklar

Sinir	Kas-sinir kavşağı	Kas
• Motor nöron hastalığı	• Miyastenia gravis	• Konjenital miyopati
• Guillain-Barre sendromu	• Eaton Lambert sendromu	• Polimiyozit
• Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati	• İlaça bağlı nöromusküler blok	• Hipotiroid miyopati
• Toksik nöropati	• Botulizm	• Metabolik hipokalemi
• Metabolik nöropati	• Tick paralizisi	• Hipomagnezemi
• Üremi		
• Hipotiroidi		
• Vaskülit		
• Porfiria		

ancak nöropatik veya miyopatik sürece neden olan hastalığın kesin tanısını belirleyememektedir. Elektrofizyolojik incelemede KHN'de aksomal nöropatinin göstergesi olan BKAP ve bileşik sinir aksiyon potansiyeli (BSAP) amplitüdünde düşme izlenir. Sinir iletim hızları çok değişmez. Klinik bulguların görülmesinden iki-üç hafta sonra fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalga gibi denervasyon potansiyelleri görülebilir. KHM'de ise EMG'de miyopatik sürecin göstergesi olan küçük amplitüdü polifazik potansiyeller görülür. Denervasyon potansiyelleri KHM'de de görülebilir (1,17,18). KHM'de elektrofizyolojik özellikler KHN'ye çok benzer olduğundan ayırıcı tanıya varmak zordur. KHM'de BKAP, F dalgası latansı ve ardışık uyarıya yanıt normaldir. Elektriksel uyarıya kas yanıt vermez, bu özellik tanı için önem taşır. KHN ve KHM ayırımında sözü edilen bir algoritmada, direkt kas uyarımı (DKU) ve motor ve duyu sinir uyarımı ile elde edilen potansiyeller ölçülmekte, DKU ile elde edilen potansiyel küçük ve BKAP-DKU oranı 0.5'ten fazlaysa veya DKU latansı uzamışsa KHM lehine yorumlanmaktadır (2). KHN'de ise BKAP-DKU oranı 0.5'ten düşüktür. Alt ekstremiteelerde BSAP'ın normal olması KHN'yi dışlar (18). Frenik sinir iletim çalışması ve EMG incelemelerinde de benzer bulgular saptanabilir (2). Elektrofizyolojik incelemeyi basite indirgemek amacıyla yapılan çalışmada peroneal sinir BKAP'ının iki standart sapmadan fazla düşmesi KHN için %100 duyarlı, %67 özgül bulunmuştur (20). Kas biyopsisi invaziv bir tanı yöntemi olmakla birlikte, miyozin/aktin oranının düşük olması KHM lehine bir bulgudur (1).

ÖNLEME ve TEDAVİ

YBÜ'de edinilmiş güçsüzlüğün etkin bir tedavisi henüz bilinmemektedir. Çoklu organ yetmezliği ile mücadele edilmesi, sepsis ve septik şok tablosunun önlenmesi ve etkin tedavisi KHN için sıklıkla azaltılabilir (6,8,10). Yoğun bakımda kalma süresini kısa tutmak da önemlidir.

Minimal Sedasyon

Sedasyon, yoğun bakım hastalarında ajitasyonu tedavi etmek için sık başvurulan bir yöntemdir. Ancak, sedasyonun koruyucu olduğu ve immobilizasyonun gerekli olduğu düşüncesi artık

terk edilmektedir. Sedasyonu minimumda tutmak ve hastaların mümkün olduğunca uyanık ve aktif olmasını sağlamak ve egzersiz yaptırmak öncelik kazanmaktadır (19). Özellikle ağrıya bağlı ajitasyonda sedasyon uygun bir yaklaşım değildir. Ajite hastada ağrıya yol açabilecek durumlar konusunda dikkatli olunmalıdır (endotrakeal tüpün pozisyonu, kolon veya mide distansiyonu, göğüs tüpü, bel ağrısı gibi). Çünkü ağrının devam etmesi endojen katekolamin aktivitesini ve miyokard iskemisini artırabilir, uyku bozukluğu, anksiyete ve deliryuma yol açabilir. Ağrı kaynağı tespit edilip ortadan kaldırılmalı, gereğinde analjezikler kullanılmalıdır. Eğer ağrıya yönelik tedaviden önce sedasyona başvurulursa hem ağrı sorunu çözülmemiş, hem de bilinci gereksiz yere baskılanmış olur (15).

Hastanın ağrısız, sakin ve mekanik ventilatörle uyum içinde olmasını sağlamak çok önemlidir. Bu nedenle yoğun bakımda kullanılan analjezik, sedatif ve NMB kullanımında önerilen tedavi şemalarına uyulmalıdır (15). Entübasyon aşamasında NMB gerektiğinde mümkün olduğunca kısa süre kullanılmalıdır. Nöromusküler bloke edici ilaç kullanımı yerine derin sedasyon daha güvenli bir alternatiftir (18).

Erken Mobilizasyon

Uzun süreli immobilizasyonun sekelleri iyi bilinmekle birlikte, genelde yoğun bakımda yatan hastanın rehabilitasyonu, taburcu olduktan sonraya bırakılmaktadır. Oysa, erken rehabilitasyon fonksiyonel bağımsızlığı sağlamak için şarttır. YBÜ'de akut dönemde MV'deki hastalarda erken mobilizasyonun başlanması önerilmektedir (21,22). Erken mobilizasyon, bilinci kapalı hastada eklem hareket açıklığını korumak amacıyla yapılan pasif egzersizler ve iki saatte bir pozisyon değişimini, bilinç durumu elveren hastalarda bu egzersizlere ek olarak dirençli kas güçlendirme egzersizlerini içerir. Yatak içinde ve kenarında oturma ve sandalyeye transfer erken mobilizasyonun daha sonraki aşamalarıdır. Yatan hastalar için aktif ya da pasif bisiklet hareketine olanak veren düzenekler geliştirilmiştir (23). Erken mobilizasyonun güvenli ve etkin olduğu belirtilmektedir. Erken mobilizasyon uygulanan hastalardaki işlevsel gelişme, kas kuvvetlerindeki artıştan çok hastaların güçsüzlük ile baş etme yöntemlerini öğrenmelerine bağlıdır (10).

Normogliseminin Sağlanması

YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük için hiperglisemi bir risk faktörüdür. Bu nedenle insülin tedavisi ile kan şekeri kontrolü hem cerrahi hem de medikal nedenle gelişen kritik hastalıkta YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük olasılığını azaltır. Kan şekerinin normoglisemik düzeyde tutulmasının YBÜ'de edinilmiş güçsüzlüğün önlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (14).

SONUÇ

Yoğun bakım hastasıyla ilgilenen hekimlerde, YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük ile ilgili farkındalığın artması çok önemlidir. Ventilatörden ayrılmakta zorluk çekilen veya kritik durum sonrası güçsüzlüğü olan hastalarda YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük akla gelmeli ve gerekli önlemler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:126-32.
2. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, de Jonghe B, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl 10):S299-S308.
3. Vincent JL, Norrenberg M. Intensive care unit-acquired weakness: framing the topic. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl 10):S296-S8.
4. 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;79:838-41.
5. Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2010;38:779-87.
6. Callahan LA, Supinski GS. Sepsis-induced myopathy. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl 10):S354-S67.
7. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand MC, Mallissin I, Rodriguez P, et al. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med* 2009;37:3047-53.
8. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82.
9. Chambers MA, Moylan JS, Reid MB. Physical inactivity and muscle weakness in the critically ill. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl 10):S337-S46.
10. de Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl 10):S309-S15.
11. Hough CL, Needham DM. The role of future longitudinal studies in ICU survivors: understanding determinants and pathophysiology of weakness and neuromuscular dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:489-96.
12. Latronico N, Shehu I, Guarneri B. Use of electrophysiologic testing. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl 10):S316-S20.
13. Howard RS, Tan SV, Z Graggen WJ. Weakness on the intensive care unit. *Pract Neurol* 2008;8:280-95.
14. Hermans G, Vanhorebeek I, Derde S, Van den Berghe G. Metabolic aspects of critical illness polymyopathy. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl 10):S391-S7.
15. Hall JB, Schweickert W, Kress JP. Role of analgesics, sedatives, neuromuscular blockers, and delirium. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl 10):S416-S21.
16. Rennie MJ. Anabolic resistance in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl 10):S398-S9.
17. Dhand UK. Clinical approach to the weak patient in the intensive care unit. *Respir Care* 2006;51:1024-40; discussion 1040-1.
18. Pandit L, Agrawal A. Neuromuscular disorders in critical illness. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:621-7.
19. Latronico N, Rasulo FA. Presentation and management of ICU myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 2010 Jan 13.
20. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Androletti S, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care* 2007;11:R11.
21. Kress JP. Clinical trials of early mobilization of critically ill patients. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl 10):S442-S7.
22. Bailey PP, Miller RR 3rd, Clemmer TP. Culture of early mobility in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2009;37(10 Suppl):S429-S35.
23. Needham DM, Truong AD, Fan E. Technology to enhance physical rehabilitation of critically ill patients. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl 10):S436-S41.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Nesrin DEMİRSOY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Beşevler, Ankara-Türkiye

E-posta: nesrinb@gazi.edu.tr

