



Deliryum

Dr. Güniz Meyancı Köksal

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

ÖZET

Deliryum, kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar ve dalgalanmalar ile seyreden, akut başlangıçlı (saatler ve günler içinde) geri dönüşümlü şuur bozukluğudur. Deliryumda, kişinin kognitif fonksiyonlarını, kişiliğini ve ruh halini kontrol eden nörotransmitterlerin inaktive olduğu, sentezlerinde ve salınımlarındaki dengenin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Genel olarak, deliryuma dopamin nörotransmitterlerindeki artış ve asetilkolin nörotransmitterlerindeki yetersizlik neden olmaktadır. Deliryumun motorik-alt tipleri vardır, bunlar; hipoaktif, hiperaktif ve miksttir. Mikst tipte hipoaktif ve hiperaktif periyotlar bulunmaktadır.

Yoğun bakım ünitesindeki entübe hastalar için geliştirilen ilkskala olan "Intensive Care Delirium Screening Checklist" in sensitivitesi % 99 iken, spesifitesi ise orta derecedir (% 64). Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan "Confusion Assesment Method for ICU (CAM-ICU)"dır. Deliryum tedavisinde bazal ganglionlarda ve beyindeki sinapstlarda dopamin nörotransmisyonunu antagonize ederek beyin fonksiyonlarını stabilize eden ilaçların kullanılması önerilmektedir. Bu amaçla haloperidol, tiaridazin ve klorpromazine göre daha az aktif metabolitinin olması, antikolinergik etkisinin sınırlı olması, sedatif ve hipotansif etkisinin daha az olması nedeniyle daha sık kullanılır.

Anahtar Kelimeler: Deliryum, yoğun bakım, deliryum skalası.

SUMMARY

Delirium is a reversible disorder of consciousness with an acute onset ranging from hours to days and a course with disruptions and fluctuations of cognitive functions. The neurotransmitters that control the cognitive functions, personality and affect of an individual have been shown to be inactivated in delirium, and the balance in their synthesis and release is abolished. In general, delirium is caused by changes in neurotransmitter levels, with an increase in dopamine, and decrease in acetylcholine. Delirium is divided into motoric subtypes, namely the hypoactive, hyperactive

and mixed types. The mixed type is characterized by hypoactive and hyperactive periods.

The first scale developed for intubated patients in intensive care units, namely the "Intensive Care Delirium Screening Checklist" has a sensitivity of 99%, and a moderate specificity of 64%. Currently, "Confusion Assessment Method for Intensive Care Units" (CAM-ICU) is more commonly employed. In treatment of delirium, drugs stabilizing the brain functions via antagonizing dopamine neurotransmission in basal ganglia and synapses elsewhere in the brain are recommended. With this purpose, haloperidol is more frequently employed as it has less active metabolites than thioridazine and chlorpromazine, has limited anticholinergic activity, and less hypotensive effects.

GİRİŞ

Deliryum, kognitif fonksiyonlardaki bozukluklar ve dalgalanmalar ile seyreden, akut başlangıçlı (saatler ve günler içinde) geri dönüşümlü şuur bozukluğudur (1). Bu hastalarda klinik olarak algılama, düşünce bozukluğu, dikkatsizlik, hafıza bozukluğu ve uyku bozukluğu görülür (1, 2). Deliryumun tanı ve tedavisi üzerinde günümüzde sıklıkla durulmaktadır. Yapılan kohort çalışmalarında, yoğun bakımda deliryum görülme sıklığı % 20-80 arasında bulunmuştur (3). Bu nedenle deliryuma "yoğun bakım psikozu" da denilmektedir (3). Bununla birlikte; deliryumun risk faktörlerini belirleyebilmek için postoperatif hastalarda, onkoloji ve dahili hastalarda pek çok çalışma olmasına rağmen, yoğun bakım ünitelerinde yapılmış pek az çalışma vardır (4).

Deliryumun risk faktörlerini 3 ana başlık altında toplayabiliriz (5, 6):

1-Kişiyeye bağlı faktörler: Yaş (70 yaş üzeri), böbrek yetersizliği (kreatin > 2 mg/dl), total parenteral nutrisyon, önceden olan depresyon hikayesi, karaciğer hastalığı (bilirubin > 2.0 mg/dl), anamnezinde inme ve epilepsi hikayesi olması, alkolizm, duyma ve görme bozuklukları, demans, malnutrisyon (5, 6).

2-Akut hastalığa bağlı nedenler: Ağır sepsis, septik ve kardiyojenik şok, ARDS, çoklu organ yetersizliği;



nozokomial enfeksiyonlar, metabolik-endokrin bozukluklar (hipo-hipertroidizm, hipo-hipematremi, hipo-hipematremi), HIV enfeksiyonu (5, 6).

3-İyatrojenik veya çevresel faktörler: Psikoaktif ilaç kullanımı, mesane sondası, rektal tüp, santral ven kateterleri, aşırı gürültü (monitor sesleri, sürekli değişen sesler). Günümüzde hastanelerde önerilen ses düzeyi gündüz 45 dB'in altı, gece ise 35 dB'nin altı olmalıdır. Halbuki ses düzeyi yoğun bakım ünitelerinde 50 dB'nin üzeri gece ise 70 dB'nin üzeri olarak ölçülmüştür (5, 6).

DELİRYUMUN FİZYOPATOLOJİSİ

Deliryumda, kişinin kognitif fonksiyonlarını, kişiliğini ve ruh halini kontrol eden nörotransmitterlerin inaktive olduğu, sentezlerinde ve salınımlarındaki dengenin ortadan kalktığı gösterilmiştir (7). Bu patolojide rol oynayan 3 nörotransmitter vardır, bunlar; dopamin, gamaaminobutirik asit (GABA) ve asetilkolindir. Normalde dopamin nöronların uyarılabilirliğini artırırken, GABA ve asetilkolin azaltmaktadır. Bu dengede bozukluk olduğunda nöronal stabilite bozulur. Genel olarak, deliryuma dopamin nörotransmitterlerindeki uyarılabilirliğin artışı ve asetilkolin nörotransmitterlerindeki uyarılabilirliğin de yetersizlik neden olmaktadır (7, 8). Diğer nörotransmitter sistemleri olan serotonindeki imbalans, endorfin hiperaktivasyonu ve santral nöroadrenerjik aktivitesinin artışında deliryum tablosunu ortaya çıkardığı bilinmektedir (7-9).

TANI

Pek çok klinisyen deliryumun ajitasyon veya hâlisinasyonlarla olduğunu sanır fakat bu iki bulgu deliryum tanısını koymak için yeterli değildir. İşin doğrusu, doğrudan hasta bakımı ile ilgilenen biz klinisyenler ve hemşireler hastada deliryum geliştiğini tanımlayabilecek kadar zamanı çoğu zaman ayıramamaktayız. Bu nedenle de hastaların kognitif fonksiyon ölçümlerinin yapılması hep atlanan bir parametredir (10).

Deliryumun tanı kriterlerini kısaca şöyle özetleyebiliriz:
1-Dikkatte kayma, herhangi bir konuya odaklanma kabiliyetinde azalma ile birlikte şuur durumunda bozulma,
2-Davranış değişiklikleri veya algılamada bozukluklar,
3-Yakın zamana ait karışıklıklar ve dalgalanmalar,
4-Kişinin anamnezinde, fiziksel muayenesinde veya laboratuvar bulgularında genel kondüsyonunu ve psikolojik durumunu etkileyecek nedenlerin olması.

Deliryumun klinik alt tipleri

Deliryumun motorik alt tipleri vardır, bunlar; hipoaktif, hiperaktif ve miksttir. Mikst tipte hipoaktif ve hiperaktif periyotlar bulunmaktadır (12). Hipoaktif deliryumun kötü prognozudur. Mobilitede azalma, dikkatini toparlayamama,

psikomotor gerilik ve hafıza bozuklukları ile karakterize. Çoğunlukla yaşlı hastalarda görülür (12, 13). Mental durum değişiklikleri sonucu re-entübasyon gibi sonuçlar ortaya çıkar. Hastanın tekrar entübe edilmesi de nozokomial pnömoni riskini ve mortaliteyi artırır. Buna ek olarak hipoaktif deliryum tipinde hareketsizliğe bağlı olarak gelişen aspirasyon, pulmoner emboli, bası yaralarına bağlı komplikasyonlarda ortaya çıkabilmektedir. Hiperaktif deliryumda ise ajitasyon, kişilik bozuklukları ile kolaylıkla tanınır. Hiperaktif deliryum tablosundaki hastaların sedasyon skorlarının daha yüksek tutmak gerekmektedir (13). Hiperaktif deliryum tipinde hastanın ajite ve saldırgan olması dolayısıyla, self ekstübasyonlar ve bunları izleyen entübasyonlar, santral ven kateteri veya invaziv arteriyel kanülünün yerinden çıkması sonucu oluşan kanamalar, yataktan düşmeler gibi komplikasyonlar ile karşılaşabilmektedir. Son yıllarda 613 yoğun bakım hastası (mekanik ventilasyon uygulanan veya uygulanmayan) arasında üzerinde yapılan cohort çalışmasında tek başına hiperaktif deliryum kliniğinin oldukça az (<15) olduğu, hipoaktif ve mikst tip deliryum tablosuna (%45 her tip için) daha sıklıkla rastlandığı ortaya koymuştur (12).

DELİRYUM SKALALARI

Günümüzde halen sessiz veya hipoaktif deliryum hastalarını % 66-84'ü klinisyenler ve hemşireler tarafından gözle kaçınılmaktadır (14). Son yıllarda yapılan pek çok çalışmanın sonucu yoğun bakım derneklerince de önerilen kullanımı çok pratik kılavuzlar vardır. Bu kılavuzlara göre tek başına mekanik ventilasyon uygulanan hastaların günlük olarak deliryum takibi yapılması gerekmektedir (15). Yoğun bakımlarda kognitif fonksiyonlarının ölçülmesi yönelik 3 temel yaklaşım vardır. Bunlar (16);
1-Özellikle yaşlı hastaların yoğun bakım doktoru tarafından temel kognitif durumlarının değerlendirilmesi,
2-Kognitif fonksiyonlarda yeni ortaya çıkmış olabilecek bozuklukların ortaya konması ve ayrıca tanıların yapılması,
3-Tüm bunlar belirlenerek hastanın beyindeki karışıklık azaltılması veya ortadan kaldırılması.

Yapılan bir çalışmada, APACHE II skoru yüksek hastaların kognitif fonksiyonlardaki bozulmalara daha sıklıkla rastlandığı saptanmıştır. Bu hastalarda kognitif fonksiyonların bozukluğu da artmıştır (16). Yoğun bakım ünitesindeki entübe hastalar için geliştirilen ilk skala 20 yıl önce yayımlanmıştır. "Intensive Care Delirium Screen Checklist" skalasının sensitivitesi % 99 iken, spesifitesi orta derecededir (% 64) (14). Diğer bir skala ise günümüzde daha yaygın olarak kullanılan "Confusion Assessment Method for ICU (CAM-ICU)"dir. Sensitivitesi % 95-100 spesifitesi ise % 89-93'dür. CAM-ICU yatak başında yoğun bakım çalışanlarının (doktor, hemşire) kolaylıkla ve hızlı bir şekilde kullanabileceği bir skaladır. Doktor ve hemşirelerin kısa bir bilgilendirmeden geçirildikte sonuçları bu skalayı hasta üzerinde uygulamaları ortalama 1 dakikadır.



sürmektedir. CAM-ICU'nun uygulanmaya başlaması ile yoğun bakım ünitelerinde deliryum görülme sıklığının %70-87 olduğu ortaya çıkmıştır (16).

CAM-ICU (16)

1-Mental durumda akut değişiklikler veya dalgalanmalar
-Mental durumda başlangıca göre akut değişikliği gösteren bulgu var mı?

-Son 24 saat içinde kişilik dalgalanmaları var mı? Varsa artma veya azalma var mı?

-Son 24 saat içinde sedasyon veya Gloskow koma skorunda değişiklikler oldu mu?

2-Dikkatsizlik

-Hasta dikkatini toplamada zorluk çekiyor mu?

-Dikkatte kayma veya bir işi sürdürebilme yeteneğinde azalma var mı?

-Hastanın dikkat tarama test (ASE) sonucu nedir?

ASE testini oluşturan elemanlardan biri dikkati ölçen hatırlamadır. Hastaya 10 adet resim göstererek bunları hatırlaması veya rasgele bir yazının hastada uyandırdığı çağrışımlar sorgulanır.

3-Düşüncede organizasyon bozukluğu

-Eğer hasta ekstübe ve ventilatörden ayrılmış ise hastanın düşünce ağındaki organizasyon ölçülür. Örneğin, bir konuda konuşurken fikir akışındaki düzen, konuşmada herhangi bir konuya geçerken öngörü, bağlantı kurma gibi.

-Hasta ventilatörde ise, hasta kendisine sorulan aşağıdaki 4 soruya doğru cevap verebiliyor mu?

a)Yerde su olabilir mi?

b)Balık denizde midir?

c)Bir pound iki pound'tan daha ağır mıdır?

d)Bir pound'luk çivi için çekiç kullanılabilir mi?

-Hasta soruları doğru cevaplayabiliyorsa komutları uygulama ölçümüne geçilir.

a)Hastanın net olmayan düşünceleri var mı?

b)Hastadan bazı el parmaklarını kaldırması istenir (testi yapan hastanın önünde iki parmağını kaldırır),

c)Daha sonra aynı şeyi diğer eliyle de yapması istenir (bu sefer hareket gösterilmez),

4-Bilinç düzeyindeki değişiklikler (Vigilent, letarji, stupor, koma, hiperalert).

Alert: Hasta çevreyle tamamıyla, spontan olarak ilgilidir ve doğru iletişim kurabilir.

Vigilent: Aşırı ilgili.

Letarji: Hasta uykulu akat kolaylıkla uyandırılabilir. Hastanın çevredeki bazı uyaranlara karşı ilgisiz veya spontan iletişime geçmeyen fakat ufak bir uyarın ile tamamen uyanık ve doğru iletişime geçebilen halidir.

Stupor: Bu durumda hasta zor uyandırılabilir, çevredeki bazı veya tüm uyaranlara karşı ilgisizdir veya kendisi ile konuşanlar ile doğrudan iletişime geçmez. Hasta ağır uyaranlar ile kısmi olarak veya tam ve doğru olmayan iletişim kurabilir. Sadece ağrılı veya tekrarlayan uyaranlar ile uyanır. Daha sonra tekrar cevapsız haline geri döner.
Koma: Hasta uyandırılmaz, çevredeki tüm uyaranlara

karşı uyur durumdadır, spontan olarak iletişime geçemez hatta aşırı uyaranlarla bile hastanın iletişim kurması imkansızdır.

Yoğun Bakım Ünitelerinde Deliryum Tedavi Stratejileri:

1-Deliryumu önleme ve non-farmakolojik yaklaşımlar;

Dahili yoğun bakımlarda 70 yaş üzeri 852 hasta üzerinde deliryumu önleme protokolü uygulanmış ve deliryumun %40 oranında azaltılabildiği görülmüştür (17). Deliryumu önleme protokolünün temeli risk faktörlerini ortadan kaldırmaya dayanır. Yani hastaya günde en az üç kez düzenli olarak hemşire veya gönüllüler tarafından kognitif fonksiyonları stimüle edecek uyaranlar vermek gerekmektedir. Bu protokol uyarınca yapılan uygulamalarda uyku/uyanıklık sıkluslerini sağlamak, gece/gündüz ayırımını hastaya yeniden fark ettirmek, erken mobilizasyon, yatak içinde geniş çaplı egzersizler, kateterlerin zamanında çıkarılmasına önem göstermek, hastaya kullanılıyorsa gözlük ve duyma cihazlarını hastaya kullanılmak, gereğinde hastanın yoğun bakımlardaki çok sesli ortamdan etkilenmesini önlemek için kulak tıkaçları kullanılmaktadır. Hastalardaki oryantasyonu yeniden sağlamak, şuurlarındaki dalgalanmaları azaltmak veya ortadan kaldırmak için hasta yakınlarından da yardım talep etmek gerekmektedir (18, 19). Hastanın hasta yakını ziyaretlerini başlatmak ve ziyaret sürelerini gittikçe uzatmak deliryumu önlemede fayda sağlayacaktır (20).

2-Farmakolojik tedavi;

Deliryum tanısı konulan hastanın metabolik problemlerini düzeltip, enfeksiyonları kontrol altına alıp ve uygun-konforlu mekanik ventilasyon (eğer entübe ise) parametreleri ile ventilasyona başladıktan sonra farmakolojik tedaviye başlanabilir. Deliryum tedavisinde bazal ganglionlarda ve beyindeki sinapslarda dopamin nörotransmisyonunu antagonize ederek beyin fonksiyonlarını stabilize eden ilaçların kullanılması önerilmektedir (21). Bu amaçla haloperidol, tiaridazin ve klorpromazine göre daha az aktif metabolitinin olması, antikolinergik etkisinin sınırlı olması, sedatif ve hipotansif etkisinin daha az olması nedeniyle sık kullanılır (22). Ayrıca haloperidol solunum merkezini baskılamaz, D2 reseptörleri bloke ederek dopamin reseptör antagonisti olarak görev yapar. Haloperidolün yarılanma ömrü uzundur. Yoğun bakım ünitesinde dışında kullanılacaksa önerilen başlangıç dozu 0.5-1 mg oral veya intravenöz olarak 20-30 dakika aralıklarla istenilen etki görülene kadar aynı doz tekrarlanabilir (23). Yoğun bakım ünitesinde kullanılacaksa önerilen doz 20 mg/gün'e kadar çıkılabilir (21). Bununla birlikte yoğun bakım ünitesindeki hastalarda acil durum değişikliklerinde daha yüksek dozlara çıkılabilmektedir (24).

Yeni atipik antipsikotik ilaçlar (riperidon, ziprasidon, quetiapin ve olanzapin) da deliryum tedavisi için



kullanılabilir (22). Atipik antipsikotik ilaçların özellikle hipoaktif ve mikst tipdeki deliryumun tanılarında kullanıldığında sadece dopamin reseptörleri üzerine değil serotonin, asetilkolin, norepinefrin gibi diğer anahtar görevi gören nörotransmitterler üzerine potansiyel bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Fakat bu konu üzerine yapılmış power analizleri olan randomize, kontrollü bir çalışma mevcut değildir (22). Tipik ve atipik antipsikotikleri kullanırken ekstrapiramidal bulguların varlığı takip edilmelidir. Ayrıca EKG'de QT aralığı uzayabilir, QT aralığının uzaması ventriküler disritmi insidansını artırır. Nabızda, "torades de point" ritmi alınabilir. Larengal spazmı, akut distoni, malign hipertermi, glukoz ve lipid disregülasyonu, ağız kuruluğu, konstipasyon ve üriner retansiyon gibi antikolinergik etkilerde olabileceği düşünülerek takip edilmelidir (25).

KAYNAKLAR

- 1-Koolhoven I, Tjon-A-Tsien MRS, Von der Mast RC (1996). Early diagnosis of delirium after cardiac surgery. *Gen Hosp Psychiatry*. 18:448-451.
- 2-Lipowski ZJ. Delirium in the elderly patients (1989). *N Engl J Med*. 320:578-582.
- 3-McNicol L, Psioni MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK (2003). Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc*. 51:591-598.
- 4-Psiani MA, Redlich C, Mc Nicoll L, Ely EW, Inouye SK (2003). Underrecognition of preexisting cognitive impairment by physicians older ICU patients. *Chest* 124:2267-2274.
- 5-Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, et al. (2001). Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 286:2703-2710.
- 6-Ely EW, Guatam S, Margolin R, et al. (2001). The impact of delirium in intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 27:1892-1900.
- 7-Trzepacz PT (1996). Delirium-advances in diagnosis, pathophysiology and treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 19:429-449.
- 8-Granberg A, Engberg B, Lundberg D (1996). Intensive care syndrome: a literature review. *Intensive Crit Care Nurse* 12:173-182.
- 9-Justic M (2000). Does "ICU psychosis" really exist? *Crit Care Nurs* 20: 28-37.
- 10-Inouye SK (1994). The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 97:278-288.
- 11-Hart RP, Best ALN, Sesler CN, et al. (1997). Abbreviated cognitive test for delirium. *J Psychosom Res* 43: 417-423.
- 12-Peterson JF, Truman BL, Shintani A, Thomas JW, Jackson JC, Ely EW (2003). The prevalence of hypoactive, hyperactive and mixed type delirium in medical ICU patients. *J Am Geriatr Soc* 51:S174.
- 13-Meager DJ, Trzepacz PT (2000). Motoric subtypes of delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry* 5:75-85.
- 14-Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skorvik Y (2001). Intensive care delirium screening checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 27: 859-864.
- 15-Hart RP, Levenson JL, Sesler CN, et al. (1996) Validation of a cognitive test for delirium in medical ICU patients. *Psychosomatics* 37:533-546.
- 16-Ely EW, Margolin R, Francis J, et al. (2001). Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 29:1370-1379.
- 17-Inouye SK, Bogardus ST Charpentier PA, et al. (1999). A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Eng J Med* 340:669-676.
- 18-Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. (2001). Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *JAGS*: 516-522.
- 19-Cole MG, Mc Cusker J, Bellavance F, et al. (2002). Systemic detection and multidisciplinary care of delirium in older medical in patients: a randomized trial. *CMAJ* 167:753-789.
- 20-Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, et al. (2004). Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 health care professionals. *Crit Care Med* 32:106-112.
- 21-Tesar GE, Murray GB, Cassen NH. (1985). Use of haloperidol for acute delirium in intensive care setting. *J Clin Psychopharmacol* 5:344-347.
- 22-Skorvik Y, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB (2004). Olanzapin vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med* 30:444-449.
- 23-Kapur S, Remington G, Jones C, et al. (1996). High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: in a pet study. *Am J Psychiatry* 153: 948-980.
- 24-Breitbart W, Maratta R, Platt MM, et al. (1986). A double blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 153: 231-237.
- 25-Di Salvo TG, O'Gara PT (1988). Torsade de pointes caused by high-dose intravenous haloperidol in cardiac patients. *J Intensive Care Med* 3:195-201.



Sepsisle İndüklenen Polinöropati ve Myopatilerde Yoğun Bakım

Dr. İsmail Cinel

Division of Critical Care Medicine, Cooper University Hospital, Robert Wood Johnson Medical School

ÖZET

Sepsisle indüklenen kritik hastalık polinöropatisi and myopatisi (CIP ve CIM) periferel sinirleri, kasları ve nöromuskuler aralığı tutar ve diğer nöromuskuler hastalıkların aksine yoğun bakımda kalış süreci içinde gelişir. Günümüzde CIP ve CIM bir süre mekanik ventilasyon uygulanan veya organ yetmezlikleri gelişen hastalarda artan oranlarda tanınmakta olup, yoğun bakımlarda en sık görülen kazanılmış periferel nöromuskuler hastalıklar olarak sıralanmışlardır. Sepsiste tedavi sonrası dönemde gözlenen şiddetli kas zayıflığında elektronöromyografik çalışmalar tanıya götürmekle birlikte, kas gücünün değerlendirilmesi için basit klinik skorlama çalışmalarının rutine yerleştirilmesi erken tanıyı kolaylaştıracaktır. Özellikle solunum kaslarının CIP ve CIM'de etkilenmesi mekanik ventilatörden ayrılma döneminin zor geçmesine yol açıp mekanik ventilasyon süresini uzatmaktadır. Sepsisle indüklenen polinöropati ve myopatinin tanımlanmış özgün bir tedavisi olmamakla birlikte, altta yatan sepsisin erken tedavisi çok önemlidir. CIP ve CIM'deki temel özellikler ve potansiyel koruyucu yaklaşımlar bu derleme kapsamında irdelenecektir.

Anahtar Sözcükler: Sepsis, şiddetli sepsis, nöromyopati, kritik hastalık polinöropatisi, kritik hastalık myopatisi.

SUMMARY

Sepsis-induced critical illness polyneuropathy and myopathy (CIP and CIM) develop during the intensive care unit (ICU) stay, contrary to other neuromuscular diseases which are usually present on admission to the ICU and involve the peripheral nerves, muscles, or neuromuscular junction. CIP and CIM increasingly are recognized in ICU patients after several days of mechanical ventilation and organ failure, and is now the most common peripheral neuromuscular disorder encountered in ICU. Electroneuromyogram investigation of patients with severe muscle weakness after the improvement of their critical illness has contributed to the identification of an authentic peripheral neuromuscular disease acquired during ICU stay. Furthermore, standardized evaluation of muscle

strength using simple clinical scores has facilitated early detection and quantification of muscle weakness shortly after the acute phase of illness and return to satisfactory consciousness. Respiratory involvement carries the risk of difficult weaning and prolonged mechanical ventilation. Although there is no specific treatment modality, early diagnosis and treatment of sepsis itself is important. The main features and potential preventive interventions of sepsis-induced polyneuropathy and myopathy will be discussed in this review article.

Key words: Sepsis, severe sepsis, neuromyopathy, critical illness polyneuropathy, critical illness myopathy

GİRİŞ

Kritik durumdaki hastalarda kas zayıflığı ve paralizye neden olabilen akut polinöromiyopati gelişebileceği bilgisi çok eskilere dayanmaktadır. Sepsisin kas ve sinir sistemi üzerine etkilerinden ilk kez 19. yüzyılda söz edilmiş ve koma-nöropati ilişkisi ile ilgili ilk makaleler ise 1950-1960'larda yayımlanmıştır (1-4). 1980'lerin başlarında yapılmış sistematik çalışmalarda kritik hastalık polinöropatisinin ("critical illness polyneuropathy"; CIP) ve myopatisinin ("critical illness myopathy"; CIM) ender görüldüğü vurgulanırken, son yirmi yıl içinde yoğun bakım hastalarında nöromyopatinin sık görüldüğü ve sürüp giden ciddi, inatçı bir komplikasyon olduğu klinik çalışmalarla ortaya konulmuştur (5, 6). Mekanik ventilasyonun sonlandırılmasının temel problem olduğu hasta gruplarında CIP ve CIM tanısı düşünölmeye başlanmıştır. Sepsis/şiddetli sepsis hastalarında uygulanan başarılı tedavilerle primer hastalığın tedavi edilip, ventilatörden ayrılmadaki başarısızlık ile ilişkili kardiyovasküler ve pulmoner bir nedenin bulunmayışının ortaya konduğu durumlarda CIP ve CIM tanısının giderek artan sıklıkta akıldan geçirilmesi söz konusu olmuş ve yoğun bakım hastalarında nöromyopati tanısının popölaritesi artmıştır (6-8). Ne var ki, nöromusküler komplikasyonlar sık olmasına rağmen, onu tetikleyen sepsis ve şiddetli sepsisin akut, tedavi edilmezse geri dönüşümsüz hasarlara yol açan belirgin klinik tablosu tarafından uzun süre gölgelendiği bilinmelidir.



CİP genellikle ventilatörden ayrılımda güçlük ve gecikmenin yanında, ekstremitelerde değişik derecelerde kas güçsüzlüğü, atrofi ve derin tendon reflekslerinde (DTR) kayıp ve azalma ile seyredir (9). CİP'nin kritik hastalık myopatisi ile sıklıkla ilişki içinde olması, CİM'nin de CİP kadar gözlenmesi doksanlı yılların başlarından itibaren kas biyopsileri, sinir-kas biyopsileri ve elektrofizyolojik araştırmaların yaygınlaşması ile açıklığa kavuşmuş ve kritik hastalık polinöropatisi ve myopatisi, kritik hastalık nöromyopatisi ("critical illness neuromyopathy"; CINM) gibi birleştirilmiş çeşitli terminolojiler kullanılmıştır (10-16). Bu derlemede sepsisin indüklediği kritik hastalık nöromiyopatisinin, CİP ve CİM'in her ikisinin, temel özellikleri ve yoğun bakım sürecindeki koruyucu tedavi yaklaşımları irdelenecektir.

Epidemiyoloji

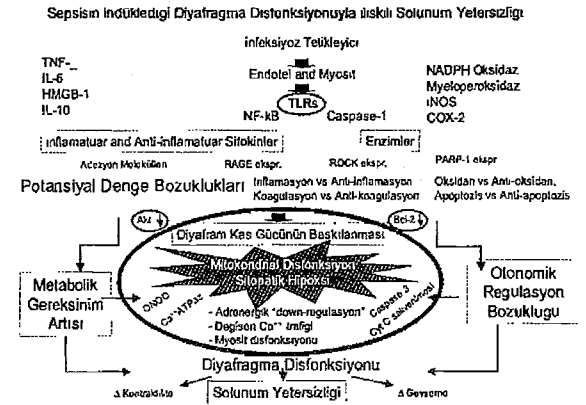
Yoğun bakım hastasında CİP insidansının %50'lerde olduğu, sepsis ve organ yetmezlikleri ile seyreden şiddetli sepsis hasta gruplarında ise şiddeti değişmekle birlikte uzun süreli yoğun bakımda kalma süreleriyle ilişkili olarak insidansın %100'lere yaklaşmasının söz konusu olduğu ileri sürülse de, son dönemdeki çalışmalarda oran 5-7 gün mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda %50-75 arasında bildirilmektedir (8, 19, 20). CİP'nin başlangıcını saptamaya yönelik gerçekleştirilen çalışmalarda, sepsis gelişimi sonrası iki gün içinde CİP gelişebildiği, üç gün içinde %80 hastada geliştiği ve 2-5 gün arasında belirtilerin ortaya çıktığı saptanıp CİP'in erken başlangıcına dikkat çekilmişse de, sıklıkla bir hafta veya daha uzun süreli mekanik ventilasyon uygulaması söz konusudur (7, 21). CİP ve CİM riskinin şiddetli sepsiste organ yetmezlikleri ile doğru orantılı olarak arttığı hem retrospektif, hem de prospektif serilerde gösterilmiştir (21-26).

Şiddetli sepsis hastasının yoğun bakımda uzun süre kaldığı ve tedavinin herhangi bir aşamasında vazopressorlerin, steroidlerin, aminoglikozid antibiyotiklerin, nöromusküler kas gevşetici ajanların, renal replasman tedavilerinin ve parenteral nutrisyonun kullanıldığı göz önünde bulundurulduğunda CİP ve CİM gelişimi açısından hastanın ne kadar büyük bir risk altında olduğu hissedilebilir (27). Sözü edilen faktörlerin CİP gelişimini tetikledikleri küçük gözlemsel çalışmalarla ortaya konulmuşsa da, çok sayıda deneysel çalışma verileri bunları destekleyici yöndedir. Potansiyel risk faktörlerinin, uzun süreli yatak istirahati de dahil olmak üzere hepsi, şiddetli sepsis hastasının yoğun bakım süreci boyunca maruz kaldığı faktörlerdir ve CİP ve/veya CİM gelişimi üzerine doğrudan etkileri olabileceği gibi, sepsisin de bu faktörlerden bağımsız olarak, doğrudan nöromyopati gelişimine etkisinin olabileceği unutulmamalıdır.

Patogenez

Şiddetli sepsiste organların, sistemlerin tutulumu süreyle doğru orantılı olarak artmaktadır. Yoğun bakım sürecinde,

CİP ve CİM ile ilişkili olarak diyafragmada gözlenen tutulumun mekanik ventilasyon uygulamasının sonlandırılmasındaki güçlüğü yaratan en önemli etkenlerden biri olduğu açıktır. Sepsisin indüklediği diyafragma kas disfonksiyonu ile ilişkili solunum yetmezliği şekil 1'de özetlenmiştir. Enfeksiyöz vuru sonrası sepsiste tetiklenen çeşitli yollar, organizmanın homeostasisinde yaşamsal işlev gören dengelerin bozulmasına neden olmaktadır.

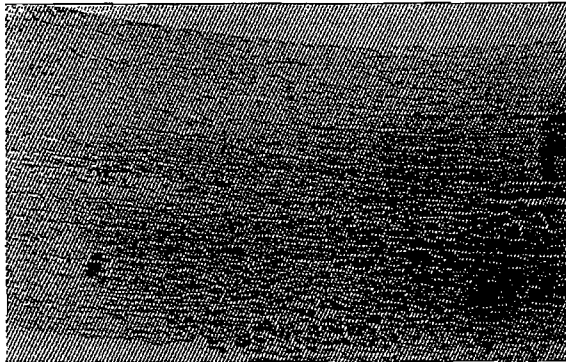


Şekil 1. Sepsisin indüklediği diyafragma disfonksiyonuyla ilişkili solunum yetmezliği. TLRs; "toll-like receptors", NF-κB; "nuclear factor-kappa B", TNF; "tumor necrosis factor", IL-6; "interleukin-6", HMGB-1; "high mobility group box-1", iNOS; "inducible nitric oxide synthase", COX-2; "cytochrome oxidase-2"; RAGE; "receptor for advanced glycation end products", ROCK; "rho associated kinase", PARP-1; "poly-ADP ribose polymerase-1", ONOO; peroksinitrit, Cyt C; sitokrom C.

En önemileri arasında inflammatuar-antiinflammatuar, oksidan-antioksidan, koagülasyon-antikoagülasyon ve apoptotik-antiapoptotik denge sayılabilir. Bozulan denge, hedefteki endotel, düz kas ve epitel hücrelerine zarar vermekte ve kas lifleri/sinir çevresi ödem gelişimi iskemiyeye yol açarak ve/veya mitokondri ilişkili sitopatik hipoksiye yol açarak distal aksonal dejenerasyona veya kas disfonksiyonuna neden olmaktadır (28). Hedef organlar içerisinde temel solunum kası olan diyafragma önlerde gelmektedir ve solunum yetmezliğinin kritik hastadaki önemi düşünüldüğünde, diyafragma disfonksiyonu ile mortalite arasındaki yakın, doğru orantılı ilişki dikkat çekicidir (29, 30). Endotoksemide respiratuar kas kontraktilesinde azalma in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (31, 32). Bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) sepsis patogenezinde çeşitli hücrelerden aracı moleküllerin ve sitokinlerin salıverilmelerinde temel rol oynamaktadır. Aracı moleküller, (ikincil ulaklar) içinde reaktif oksijen türleri, prostaglandinler ve nitrik oksit (NO) sayılabilir (33). Sepsiste diyafragma yetmezliğinde indüklenebilir NO sentaz (iNOS) enziminin rolü deneysel çalışmalarla ortaya konmuştur (34, 35). Şiddetli sepsiste organ yetmezlikleri ile mitokondriyal disfonksiyon, ATP ve intraselüler glutatyon tükenmesi ve iskelet kasında NO üretimi arasındaki ilişkili klinik bir çalışmada da gösterilmiştir (13). Mitokondriyal proteinlerin nitratlanması da enerji yetmezliği ve sonucunda diyafragma gücü ile ilişkilidir. Mitokondriyal disfonksiyon dışında kontraktil bozuklukta myosit apoptozisinin de rolü olabileceği ileri sürülmüştür (52).



Sepsiste masif miktarlarda salıverilen NO superoksit radikali (O_2^-) ile birleşerek çok toksik olan peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşumuna yol açmaktadır (36). NO'nun "kötü yüzü" olarak tanımlanan peroksinitritin hücresele düzeyde yol açtığı hasar içinde mitokondrial solunumu inhibe etmesi ve poli (ADP-riboz) sentaz/polimeraz (PARS/PARP) yolağını aktive etmesi sonucu gelişen enerji yetmezliği, sepsisin indüklediği diyafragma kas disfonksiyonunda ve CIM'de çok önemli yer tutmaktadır (37,38). Sepsiste peroksinitrit formasyonunun bozulan diyafragma fonksiyonları üzerindeki etkisi de ortaya konmuştur (39). Deneysel çalışmalarımızda, LPS ile indüklenen endotoksemi modelinde, PARP inhibitörü kullanımının diyafragmadaki hem oksijen merkezli serbest radikal hasarını, hem de nitrojen kökenli peroksinitrite bağlı hasarı önlediğini göstermiştik (40, 41). Şekil 3A'da normal diyafragma histolojisi, şekil 3B'de sepsiste kas lifleri arasında gelişen ödem ve şekil 3C'de ise PARP inhibisyonu ile diyafragma kas yapısının büyük ölçüde korunduğu görülmektedir (40). Aslında, serbest radikallerin diyafragma disfonksiyonunda etyolojideki rolleri N-asetilsistein, pentoksifilin gibi serbest radikal süpürücülerinin tedavideki etkinliklerinden ötürü bilinmekteydi (42-44). Kodama ve ark. (45) lidokainin de bu mekanizmayla çekal ligasyon ve delme (CLP) ile indüklenen deneysel sepsis modelinde, Supinski ve ark. (46) ise nötrofil NADPH kompleksini inhibe eden ajanların yine sözü edilen mekanizmayla LPS ile indüklenen deneysel sepsis modelinde diyafragma malondialdehit düzeylerindeki artışı önlediğini ortaya koymuşlardır.

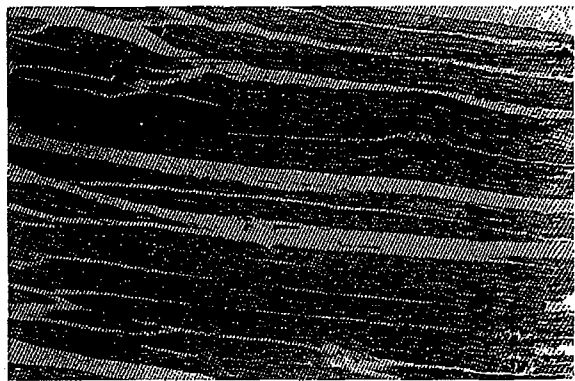
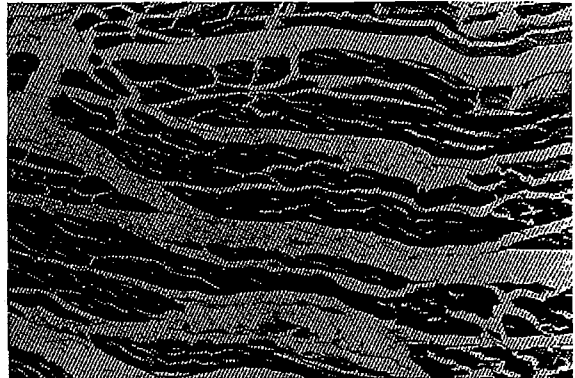


Şekil 3. Diyafragmadan hazırlanan kesitlerde; A) kontrol grubunda normal histoloji B) LPS ile indüklenen sepsis grubunda kas lifleri arasında belirgin ödem ve fokal polimorfonukleer lokosit infiltrasyonu C) Sepsis + PARP inhibitörü kullanılan grupta minimal ödem. Hematoksilen&Eozin X 200.

Diyafragma güçsüzlüğünde rolü olan mitokondri dışı mekanizmalar arasında peroksinitritin önemine değinilmiş ve peroksinitritin Ca^{++} -ATPaz'ı inaktive ederek kalsiyum homeostazisine etki ettiği ileri sürülmüştür (53, 54). Ca^{++} -ATPaz iskelet kasının ve diyafragmanın kasılma ve gevşemesinde myosinle beraber rol alan en etkin proteindir (47). Ca^{++} -ATPaz sarkoplazmik retikulum veya plazma membranında bulunabilmekte ve kalsiyumu sitozolden sarkoplamik retikulum veya endoplazmik retikulum gibi intrasellüler depolara

sokmaktadır. Kritik hastada pompa aktivitesindeki azalma yüksek intrasellüler kalsiyum konsantrasyonlarına ve kas yorgunluğuna yol açmaktadır (48). Kas yorgunluğunda Ca^{++} -ATPaz'ın yetmezliği söz konusudur ve sepsiste antioksidan işlev gören glutatyon depolarının boşalması engellenerek de diyafragmada Ca^{++} -ATPaz azalmasının ve histopatolojik hasarın önüne geçildiği gösterilmiştir (55). Bu bağlamda, PARP inhibisyonu ile peroksinitrit oluşumunun engellenerek Ca^{++} -ATPaz'ın azalmasının da önüne geçilmesi diyafragmanın korunmasında önemlidir (40, 41). Kas yorgunluğunun steroid tedavisiyle önlediği ileri sürülmüştür (49). iNOS'un diyafragma disfonksiyonundaki rolü bilindiğinden, steroidlerin iNOS blokajı yapmalarının tedavideki etkinliklerinde işlev gördüğü vurgulanmışsa da konu açık değildir ve bu amaçla sepsiste septik şok dışında steroid kullanımı rebberlerde önerilmemektedir (34, 35, 50, 51, 93).

TNF gibi proinflatuar sitokinlerin, histamin ve arasıdonik asit metabolitlerinin salıverilmesi, adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artış ve kompleman sisteminin aktivasyonunun aksonal dejenerasyona ve periferik sinirlerin mikrosirkülasyonunda bir bozulmaya yol açtığı ileri sürülmüşse de yapılan biyopsilerde sinir fasiküllerinde enfarktüs, mikroanjyopati, ödem veya intravasküler trombüs oluşumu gösterilememiştir (22). Anabolik hormonların (insülin, IGF-1) seviyesinde azalma, buna karşılık katabolik hormonların (kortizol, katekolaminler ve glukagon) seviyesinde artış saptanmasından yola çıkılarak proinflatuar sitokinlerin salınımının kas aminoasitleri üzerinde kuvvetli bir katabolik etki oluşturarak CIP'e gelişiminde rolleri olduğu öne sürülmüştür (23).





Sepsis solunum yetmezliğine solunum kaslarında disfonksiyona yol açarak veya genel anlamda metabolik gereksinimi arttırarak yol açabilir (56, 57). Deneysel çalışmalarda, sepsiste nöromusküler iletide ve eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesinde yetmezlik gösterilmiştir (58). Bunda NO'nun ve peroksinitritin yanısıra ATP-bağımlı ubiquitin-proteasom aktivasyonu sonucu gelişen total kas kitlesinde protein, özellikle de myosin kaybının rolü tanımlanmıştır (59). NO'nun sepsiste LPS ve sitokinler tarafından tetiklenen indüklenebilir nitrik oksit (iNOS) aracılığı ile çok miktarlarda salıverildiği ve kalp kası ve iskelet kası üzerine negatif inotropik etkisi bilinmektedir (60). Özellikle iNOS ekspresyonunda diyafram kasındaki artış myofibriler membran ve sarkolemmadaki morfolojik hasar ile ilişkilidir (51). Diyafram kontraksiyonlarının sepsisle indüklenen sarkolemmal hasarlanmayı arttırdığı bilinmesine karşın, erken dönemde mekanik ventilasyon uygulaması ile sarkolemmal hasarın ve de onunla ilişkili olarak diyafram disfonksiyonunun azaltıldığı da gösterilmiştir (61). Ne var ki mekanik ventilasyon uygulaması ile diyaframın bir anlamda dinlenmeye bırakılması iNOS ekspresyonunda azalma ile ilişkili bulunmamıştır. Rektus abdominis kasından alınan biyopsilerle sepsis hastaları kontrollerle karşılaştırıldığında, kontraktilitenin azalmasına iNOS ekspresyonunun/aktivitesindeki artışın eşlik ettiği gösterilmiştir ve sonuç olarak sepsisin kas gücündeki azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür (62). Sepsis hastalarından alınan rektus abdominis ve vastus lateralis biyopsilerinde indüklenebilir siklooksijenaz olan siklooksijenaz-2 (COX-2) ve hem oksijenaz-1 (HO-1) ekspresyonunun arttığı ve ubiquitin proteolitik yolağının aktive olarak kas disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (63). Öte yandan, nikotinik-asetilkolin reseptörlerinde gözlenen azalmanın da rolü olabileceği ve NO'nun anti-oksidan etkisi ile sepsiste koruyucu işlev de görebileceği unutulmamalıdır (64).

Metabolik yolakların CİP gelişimindeki rolünün olduğunu gösterir tarzda, hipergliseminin yoğun bakım hastasında CİP riskini arttırdığı ortaya konulmuştur (22, 65, 66). Hipergliseminin etyopatogenezdeki rolüne ilerde koruyucu tedavinin önemi altbaslığında insülinle sıkı glukoz kontrolü tartışılırken değinilecektir.

Klinik

CİP akut gelişen, temel olarak motor aksonal polinoropati şeklinde flask tip tetraparezinin eşlik ettiği bir tablodur. Şiddetli olmayan formlarında ekstremitelerdeki kas güçsüzlüğü distalde daha belirgindir. CİM tabloya eşlik ediyorsa proksimal ekstremitelerdeki kas güçsüzlüğü distaldeki kadar gözlenir. Yoğun bakım sürecinde gelişen CİP ve CİM özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Şiddetli formlarında kas atrofisi sıklıkla tabloya eşlik etmektedir. DTR azalmış, sıklıkla da kaybolmuş olarak %13 ila 100 arasında geniş bir yelpazede değerlendirilmiştir (6, 7, 17,

Tablo 1. Yoğun bakım sürecinde gelişen CİP ve CİM'in özellikleri

	CİP	CİM
Klinik	Sepsis/Şiddetli sepsis Multiorgan Yetmezliği	Noromuskuler ilaçlar Kortikosteroidler Sepsis/Şiddetli sepsis Astuna
Motor güçsüzlük	Yaygın veya distal baskın	Yaygın veya proksimal baskın
Kranial sinir tutulumu	Nadir	Nadir
Duyusal bozukluk	Distal	Yok
Kreatinin kinaz	Normal	Yükselmiş
Sinir İletimi	Azalmış CMAP Azalmış SNAP şiddeti	Azalmış CMAP Normal SNAP
İğne EMG'si	Yaygın anormal spontan aktivite Geniş polifazik MUPs	Anormal spontan aktivite yok Küçük polifazik MUPs
Direkt kas uyarımı	Normal	Yok veya azalmış
Kas biyopsisi	Nöropatik değişiklikler	Myopatik değişiklikler Kalın myosin filament kaybı Yaygın kas liflerinde nekroz (şiddetli formunda)

18). Bu bağlamda, reflekslerin normal saptanması, bizleri CİP tanısından uzaklaştırmamaktadır. Hafif dokunma veya iğne ucu testine karşı periferik duyarlılığın azalmasına kranial sinir fonksiyonlarının göreceli olarak korunmasının eşlik etmesi CİP ile ilişkili olarak gözlenmektedir. Yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulamasının sonlandırılmasındaki güçlü ilk klinik uyarıcı bulgu olabilir. Kas güçsüzlüğü özellikle alt ekstremiteelerde daha belirgindir. Kas erimesi ve derin tendon reflekslerinde azalma veya tamamen kaybolma gözlenmekle birlikte CİP'in erken evresinde sıklıkla refleksler normal saptanır (67, 68). Kas erimesi hastaların yaklaşık 1/3'ünde saptanmaktadır (18). Özellikle distal ekstremitelere ağırlı uyarın uygulandığında o ekstremitenin hareket kabiliyetinde gözlenen azalma CİP açısından önemli bir bulgu olarak değerlendirilmelidir (69). Yüz kaslarında gelişen zayıflık nadir olmakla birlikte gözlenebilir. Kranial sinir tutulumu varlığında diğer nörolojik hastalıklar mutlaka düşünülmelidir. CİP ve CİM için önerilen tanı kriterleri Tablo 2 ve Tablo 3'te sırasıyla özetlenmiştir. Şiddetli sepsis hastalarının mekanik ventilasyon uygulanması sırasında tedavisinde sedatif ajanların ve kas gevşeticilerin kullanılıp kullanılmadıkları hastalar değerlendirilirken göz önüne alınmalıdır.

Tablo 2. CİP için Önerilen Tanı Kriterleri

1. Sepsis veya şiddetli sepsis gibi ağır bir hastalığın varlığı
2. Ekstremitte güçsüzlüğü
3. Ventilatörden ayrılmada güçlük (kardiyak ve pulmoner bir neden olmaksızın)
4. Elektrofizyolojik olarak aksonal duyu-motor nöropatinin bulgusu
5. Porfiriya, akut şiddetli intoksikasyon, fulminan vaskülit gibi akut nöropatiye yol açan nedenlerin olmaması.

**Tablo 3. CİM için Önerilen Tanı Kriterleri**

1. Sepsis veya şiddetli sepsis, non-depolarizan ajan veya kortikosteroidlerin kullanımı
2. Ekstremitte güçsüzlüğü
3. Ventilatörden ayrılmada güçlük (kardiyak ve pulmoner bir neden olmaksızın)
4. Elektrofizyolojik çalışmalar
 - A. Duyusal yanıtların korunması (normalin %80'inden daha az olmaması)
 - B. Motor yanıtlarda azalma (Birleşik kas aksiyon potansiyallerinin [CMAP] normalin %80'inden daha az olması)
 - C. Normal tekrarlayan sinir uyarımı çalışmaları
 - D. Kısa süreli, düşük şiddetli motor unit potansiyallerinin iğne elektromyogramında saptanması
 - E. Kas uyarılmasındaki bozukluğun doğrudan kas uyarım teknikleri ile gösterilmesi
5. Kas biyopsisinde myosin kaybı ile myopatinin gösterilmesi

Ekstremitte güçsüzlüğü CİP ve CİM'deki ana klinik belirtirdi ve yatak basında uygulanan basit bir skorlama ile tanı saptanabilir. Elektrik veya manyetik sinir uyarımı ile ekstremitte kas gücü hastanın kooperasyon düzeyi/bilinc düzeyine bakılmaksızın ölçülebilmese karşın, sadece distal kaslar değerlendirilmekte ve yöntemin komplike olması klinik kullanımını kısıtlamaktadır (70). Tıbbi araştırma konseyi skoru ("medical research council score"; MRC) bu amaçla kullanılmış; tekrarlanabilirliği ve tanısal değeri çeşitli retrospektif ve prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (71-73). Mekanik ventilasyon ile nöromusküler tutulum arası ilişki bilinmesine karşın, ekstremitte ve solunum kaslarının gücü ile solunum sistemi tutulumu arasındaki ilişki son dönemde gösterilmiştir. Ekstremitte ve solunum kaslarının gücünün her ikisinin yedi gün mekanik ventilasyon tedavisi sonrası güçlerini kaybettikleri yedi gün mekanik ventilasyon tedavisi alan ve sonrasında da tedavi devam ederken bilinç durumu normale dönen 116 hastayı kapsayan bir çalışmada MRC kullanılarak ortaya konmuştur (74). Hastaların tanılarına göre alt grup analizleri yapıldığında ise özellikle septik sokun solunum kaslarının zayıflığında çok önemli bir rol oynadığı vurgulanmıştır. Yaşayan septik şok hastalarında ortalama 11 günde başarılı ekstübasyonu gerçekleştirildiği gözlenmiş ve septik sokun düşük maksimal inspirasyon ve maksimal ekspirasyon basıncına (MIP ve MEP) yol açan en güçlü risk faktörü olduğu saptanmıştır. Solunum kasları ile bağlantılı olarak maksimal inspirasyon basıncının 30 cm H₂O'nun altında ve vital kapasitenin 11.1 mL/kg'in altında olmasının ekstübasyonu istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzattığı ve 10 günün üzerinde mekanik ventilasyon gereksinimine yol açtığı ileri sürülmüştür. MRC, bilinci normal olan hastalarda dört ekstremitede kas gücünün 0 olması tetrapleji, 60 olması ise normal kas gücü olarak skorlanmak üzere değerlendirilmesini içermektedir ki 41'in altındaki değerler ile mekanik ventilasyon süresinin kritik hastada 2 günden yedi kat artarak 14 güne çıktığı saptanmıştır (74).

Yoğun bakım hastasında hareketsizliğin de myopati gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir (75, 76). Kas güçsüzlüğü gücün kaybedilmesi ile kasın motor fonksiyonunu gerçekleştirmesinde azalmaya neden

olmaktadır (77). Yorgunluk ise egzersizin indukle ettiği kas gücü oluşumundaki azalma olarak tanımlanabilir (78). Sepsis ve şiddetli sepsis hastalarında doğrudan kas gücü ve kas yorgunluğunun değerlendirildiği serilerde CİM gelişiminde hareketsizliğin oynadığı rol devre dışı bırakılmaya çalışılmıştır. Deneysel bir çalışmada lipopolisakkarit ile indüklenen endotoksemide kas güçsüzlüğünün peripheral kas yorgunluğu ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır (33). Tanı kriterlerine uyan SOFA skoru 10'un üzerinde olan, peşpeşe çalışma kapsamına alınan 13 sepsis hastası ile aynı yaş, boy ve ağırlıktaki hareketsiz bırakılan 7 kontrol hastasında gerçekleştirilen karşılaştırmada ise yorgunlukta herhangi bir artış olmaksızın peripheral kas gücünün belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (79). Standart elektrofizyolojik testlerden birleşik kas aksiyon potansiyallerinin ("compound muscle action potential"; CMAP) ve "twitch force"un kullanıldığı sözü edilen çalışmada CİP gelişmeyen hastalarda da CİM gelişebildiği, CMAP'lar ve sinir ileti hizi normal olsa bile kas gücünün azaldığı saptanmıştır. Bu anlamda sepsis ve şiddetli sepsiste kas güçsüzlüğünün sepsisin indukle ettiği myopati ve/veya aksonal noropati ile ilişkili olduğu, yoğun bakımda geçen süredeki hareketsizliğin en azından sepsis hastalarında bir rolünün olmadığı sonucuna varılabilir. Sonuçlar, daha önceden bu konuda gerçekleştirilmiş tek klinik çalışma olan Lanone ve ark'ninki ile aynı yöndedir; sepsisteki temel bozukluk kas hücre disfonksiyonudur (80).

Laboratuvar ve Elektrofizyolojik Değerlendirme

Sepsisin indukle ettiği noromyopati yoğun bakım hastasında klinik değerlendirmeyle veya elektronoromyografi ile tanımlanabilir. Genelde mekanik ventilasyon tedavisi günlerce uygulandıktan sonra hastalar tanı için değerlendirilmektedirler. Klinik değerlendirme, kas güçsüzlüğünün aksonal hasar, kas kontraktıl proteinlerindeki değişiklikler veya kas membrane uyarılabilirliğindeki bozuklukların hangisiyle ilişkili olduğunu bakılmaksızın, noromyopatinin ortak semptomu olan kas güçsüzlüğü üzerine odaklanmıştır (23, 27). Mekanik ventilasyon uygulamasının başladığı andan itibaren şiddetli sepsis hastalarının günlük değerlendirilmeleri nadir olarak gerçekleştirildiği ve klinikte açıdan hasta kooperasyonunun da önemi olduğu için elektronoromyografi alternatif tanı yöntemidir. Erken tanıdaki önemi açısından çok değerli sonuçlar veren elektromyografinin günlük tekrar hastaya rahatsızlık verdiği için klinik pratikte uygulanması sık değildir. Kullanımı klinik ontaniyi teyit etmek yönünde yaygınlaşmıştır.

Biyokimyasal laboratuvar testlerinin tanı değeri yoktur. Kreatinin kınaz düzeyleri CİP'te normal veya bazen hafif artmış olarak saptanırken, CİM'de hastaların %50'sinde arttığı ileri sürülmüştür (81). Sinir ileti çalışmaları ve elektromyografi tanıda altın standartlardır; CİP'in şiddeti hakkında kolayca bilgi sağlarlar. Şiddetli sepsis hastalarında %70'lere varan oranda elektrofizyolojik çalışmalarla



Tüm bunlar sepsis hastasının mortalitesini azaltırken, yoğun bakımda uzun yatış sürelerini de, risk faktörü olabilecek ajanlara maruz kalınayı da önleyecek ve sonuçta nöromyopati gelişiminin tetiklenmemesi için koruyucu bir tedavi alternatifi olacaklardır. Tanıdan hemen sonra uygun pozisyonlama planlanmalı, basıncın neden olabileceği ilave sinir hasarı önlenmelidir. Erken cvrede kontraktürleri önlemeye yönelik germe egzersizleri, solunum egzersizleri, takibin aktif-yardımcı tarzda egzersizler başlanmalıdır. İleriki dönemlerde ise günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık için yardımcı cihaz ve ortezler kullanılmalıdır. Şiddetli sepsis tanısı olan, mekanik ventilasyon uygulaması sonlandırılan hastalarda, izleyen dönemde solunum kaslarında güçsüzlük gelişme olasılığının bilinip dikkatle izlenmesi gerekir. Solunum kaslarında ekstübasyon sonrası güçsüzlüğün en erken belirtisi oksürme yeteneğinin baskınlanmış olmasıdır. Sekresyonların temizlenememesi aspirasyon riskini arttırmakta, havayolu tıkanmasına ve daha da önemlisi biriken sekresyonların infeksiyon odağı olmasını kolaylaştırmaktadır. Yavaş yavaş kısır dongu tetiklenmekte ve nöromüsküler güçsüzlük ilerlemekte, atelektazi ve hipoksi belirgin alveolar hipoventilasyon ile birlikte CO₂ retansiyonuna zemin hazırlamakta ve yeniden hasta mekanik ventilasyon desteğine gereksinim duyabilmektedir. Sözü edilen kısır dongunun tetiklenmemesi için sekresyonları etkili olarak temizleyememe durumunun ortaya çıktığı ve vital kapasitesi 70'lerden 30 ml/kg civarlarına yaklaştığı hemen farkedilmeli ve geçirilmiş sepsis nedeniyle rezervleri sınırdan olan hastalarda göğüs fizyoterapisi uygulaması başlanmalıdır.

Tedavide Erken Tanımın Önemi

Belirgin ekstremitte güçsüzlüğünün veya mekanik ventilasyonun sonlandırılması sırasında karşılaşılan güçlüğün yoğun bakım süreci içinde geliştiğinin düşünülmesi, solunum kaslarının gücünün yeniden kazanılması için hastanın süreye gereksiniminin olduğunun bilincinde olarak hastaya yaklaşım tedavide önemlidir. CİP ve/veya CİM tanıların zamanında konmasıyla ancak kas gücünün derlenmesi için hastaya gerçekçi bir süre tanımlanabilir. Koma halinde bile ekstremitte güçsüzlüğünün geri dönüşsüz beyin hasarına bağlı değil de, CİP ve/veya CİM'e bağlı olduğunun saptanması hastanın prognozunun çok farklı olduğunu vurgulaması açısından değerlidir. Şiddetli sepsiste organ fonksiyonları düzelen hastada yoğun bakım süreci içinde gelişmiş olan nöromyopati genelde düzelir ancak yoğun bakımda kalış süresinde bir uzama söz konusudur. 64 sepsis hastasını kapsayan son dönemdeki bir çalışmada, hastaların yarısından çoğunda (%53.1) oranında CİP geliştiği, mekanik ventilasyon süresinin iki katından fazla arttığı (14 iken 34 güne çıktığı) ve ventilatörden ayrılma döneminin yedi katından fazla arttığı (2 iken 15 güne uzadığı) saptanmıştır (19). Tüm bunların hem yoğun bakımda, hem de hastanedeki kalış sürelerini ciddi şekilde arttırdığı gözlenmiştir. İsrarla süren diştal duyuşsal ve motor kayıpla seyreden şiddetli

aksonal kayıp olmadıkça genelde 1-3 ay içinde tam iyileşme söz konusu olabilmektedir.

Koruyucu Tedavinin Önemi

Yoğun bakım hastalarında insülinle sıkı hiperglisemi kontrolünün mortaliteyi azalttığı, ventilatörden ayrılma süresini dahili yoğun bakım hastalarında azalttığı gösterilmiş olmasına karşın, cerrahi yoğun bakım hastalarında bu olgu saptanmamıştır (66, 94). Çok merkezli VISEP ("Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis") and Glucontrol çalışmaları ise yoğun insülin tedavisi ile hipogliseminin fazla saptanması nedeniyle durdurulmuşlardır (95, 96). Bu iki karsit durum tedavinin yoğun bakımlarda rutin kullanıma girmesi hakkında cecinceleri beraberinde getirmiş ve gözler 2008 yılında sonuçları açıklanacak, 6100 hastanın verilerini içeren NICE-SUGAR ("Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation") çalışmasına çevrilmiştir (97). Bu çalışmanın sonuçlarına göre yoğun insülin tedavisi ile sıkı glukoz kontrolünün yoğun bakımlarda rutin kullanımı konusu açıklığa kavuşacaktır ki, henüz yayınlanmak üzere olan Sepsiste Sağlık Kampanyası ("Surviving Sepsis Guidelines"; SSC) revizyonu da daha konservatif bir yaklaşımla sepsis ve şiddetli sepsis hastalarında kan şekeri kontrolünü 150 mg/dL'nin altında önermektedir (51).

Öte yandan, yoğun bakımlarda CİP ve CİM gelişimi açısından ise yedi gün veya daha uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi alan 363 yoğun bakım hastasında elektrofizyolojik testlerle değerlendirme yapıldığında %52'den %29'a varan bir oranda CİP ve CİM gelişiminin azaldığı saptanmıştır (94). Ana çalışmanın, nöromyopatinin hedef alındığı bir alt grup çalışmasında ise Van den Bergh'e in elde ettiği veriler yoğun bakımlarda nöromyopati gelişimi konusunda çok dikkate değerdir (99). 1200 dahili yoğun bakım hastanın değerlendirildiği çalışmada 420 hasta kriterlere uymuş ve kapsam içine alınmıştır. Yoğun insülin tedavisi (n=208) ile diğer kontrol grubu (n=211) karşılaştırıldığında yedinci gün sonrası haftalık elektromyografi değerlendirmeleri yapılan hastalarda, insülin tedavisi ile CİP/MİP gelişme sıklığının %50.5'dan to %38.9%'e (p=0.02) ve 14 günden fazla mekanik ventilasyon gereksiniminin ise % 46.7'den % 34.6'ya (p = 0.01) düştüğü saptanmıştır (99). Bu veriler özellikle bu kadar büyük bir popülasyonu içermesi açısından ve CİP ve CİM konusunda metabolik yolağın önemini vurgulamaları açısından çok değerlidir.

Durum böyle iken, insülinle sıkı glisemi kontrolünün mortaliteyi azaltıcı etkisinin mekanizmasına yönelik çalışmalar son 4-5 yılda gerçekleştirilmiştir. Insülinle sıkı glukoz kontrolü tedavisi ile endotel korunmasının gerçekleştiği, santral ve periferik sinir sisteminin korunduğu vurgulanmaktadır (100-102). CİP ve CİM'nin önlenmesinde, beyin hasarı olan 63 hastada polinöropatinin önlenmesi



verilerinden (101) sepsis hastaları için bir sonuç çıkarmak doğru olmamakla birlikte, genel anlamda sepsis ve şiddetli sepsisteki organ yetmezliğinin patofizyolojisinde endotel fonksiyonlarının rolü düşünüldüğünde yoğun insülin tedavisi ile nöromyopatiyi önleyici etki arasında kolayca ilişki kurulabilir.

Hiperglisemi ile nöromyopati gelişimi arasındaki patofizyolojik mekanizmada hipergliseminin toksik etkilerinin önlenmesinin rolü olabileceği gibi sıkı glisemi kontrolünde uygulanan insülinin anti-inflamatuar, nöroprotektif etkilerinin de rolü olabileceği vurgulanmıştır (102, 103). Yoğun insülin tedavisi antiinflamatuar etkiyi E-selektin, intraselluler adezyon molkül-1 (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak gerçekleştirirken, iNOS ekspresyonunu da baskılayarak endoteli koruduğu ileri sürülmüştür (103, 104). Yine endoteli korumaya yönelik olarak lipid profilinde düzelmeye yol açtığı, oxLDL oluşumunu engellediği gösterilmiştir.

Sepsiste erken tanının nöromyopati gelişimi riskini azaltmasının yanısıra, hastalığın yoğun bakımdaki seyri sırasında ventilatör ilişkili pnömoni riskinin önlenmesi için uygulanan yaklaşımlardan ventilatörün ilişkili akciğer hasarını (VALI) önlemek için kullanılan düşük tidal volümlü akciğer koruyucu mekanik ventilasyona kadar, hatta günlük sedasyon kesilmeleri ile hastaya sedasyon tatillerinin ("sedation vacation") verilmesinin de CİP ve CİM'den korunmada işlev göreceği bilinmelidir.

Sepsis hastalarında CİP ve CİM gelişimi üzerine henüz prospektif bir çalışma yapılmamış olmasına karşın, retrospektif bir çalışmada intravenöz immunglobulin tedavisinin sepsiste erken döneminde uygulanması ile yararlı olabileceği ileri sürülmüştür. Ne var ki, izleyen yıllarda bu konuda prospektif çalışmalar yayınlanmadığından konu açıklığa kavuşmuş değildir (105).

Prognoz

Genel anlamda yoğun bakım hastasında gelişen CİP ve CİM'in prognozu altta yatan nedene göre değişmektedir. Sepsisin indüklediği CİP ve CİM'de ise şiddetli sepsisin mortalitesi ve tedavide başarı elde edilse bile organ rezervlerinin sepsis nedeniyle kısıtlı, az, sınırda değerlerde olması prognozu etkilemektedir. Uzun dönem yoğun bakımda kalan sepsis hastasında CİP ve CİM gelişiminin organ yetmezliği eşik sınırlarını aşagılara çekmesi de bir o kadar önemlidir. Örneğin, CİP ve CİM tanısı alan hastaların ventilatör ilişkili pnömoni riskinin arttığı, hastane mortalitesinin ise 7 kat arttığı gösterilmiştir (106). CİP ve CİM gelişen veya nöromyopatinin şiddetine göre bir kaç haftalık veya uzun dönemli destek tedavilerine gereksinim duyarlar ve hastaların %50'sinde tamamen düzelmenin gözlemlendiği ileri sürülmektedir (8).

Sonuç

Sepsiste erken tanı yoğun bakım hastasında olmazsa olmazların başında gelmektedir. Sepsis ve şiddetli sepsis hastalarında protokollere bağlı tarama ile tanının erken konulması ve izleyen dönemde protokollere bağlı tedavi yöntemlerinin klinik pratikte, zaman duyarlı bir şekilde hızlıca uygulanması, sepsisin tedavisini gerçekleştireceği için, CİP ve CİM görülme sıklığının azalması söz konusu olabilecektir. Erken hedefe yönelik resustasyon (EGDR) tedavileri nöromyopati açısından koruyucu tedavi anlamında değerlendirilebilir. EGDR'nun uygulanması ile tetiklenen yolakların organ yetmezliklerine yol açmadan vücudun homeostasis sınırları içinde kontrolü çok önemlidir. Sepsisin indüklediği CİP ve CİM gelişiminin önlenmesi de bu bağlamda yoğun bakım hastasında sonuçta kendiliginden gerçekleşmiş olacaktır.

Nöromyopati gelişiminde sepsisin rolü olduğu gibi, sepsis sonrası şiddetli sepsis gelişiminde ve yoğun bakım hastasının kısır döngüye sürüklenmesinde de, polinoropati ve myopatinin de önemli rolü vardır. Organ yetmezliklerine eğilimin arttığı bir tetiklenme sürecinde gelişen CİP ve CİM'in, kendi başlarına, diyafragma kas fonksiyonunda oynadıkları rol ventilatörden ayrılma döneminde solunum sistemi yetmezliğinin ön plana çıkmasında etkindir. Şiddetli sepsisin tedavisine iyi yanıt alınmış olsa bile, sepsisin indüklediği CİP ve/veya CİM'in yoğun bakım sürecinde ciddi problemler yaratabildiği bilinip tanı ve tedavi algoritmasının uygulanmaya devam etmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bright R. (1827) Reports of Medical Cases Selected With a View of Illustrating the Symptoms and Cure of Disease by a Reference to Morbid Anatomy. London: Longman Ries, pp:1-88.
2. Osler W. (1892) The Principles and Practice of Medicine, Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine. New York: Appleton, pp: 114-118.
3. Oslen C. (1956) Lesions of peripheral nerves developing during coma. JAMA 160:39-41.
4. Mertens H. (1961) Die disseminierte Neuropathie nach Koma. Nervenarzt 32:71-79.
5. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. (1984) Polyneuropathy in critically ill patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47:1223-31.
6. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, et al. (1987) Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. Brain 110:819-842.
7. Tepper M, Rakic S, Haas JA, et al. (2000) Incidence and onset of critical illness polyneuropathy in patients with septic shock. Neth J Med 56:211-214.
8. van Mook WN, Hulstew-Evers RP. (2002) Critical illness polyneuropathy. Curr Opin Crit Care 8(4): 302-10.
9. Kerbaul F, Brousse M, Collart F, Pellissier JF, Planche D, Fernandez C, et al. (2004) Combination of histopathological and electromyographic patterns can help to evaluate functional outcome of critical ill patients with neuromuscular weakness syndromes. Crit Care 8: 358-66.



10. Young GB, Hammond RR. (2004) A stronger approach to weakness in the intensive care unit. *Crit Care* 8: 416-8.
11. De Letter MA, van Doorn PA, Savelkoul HF, et al. (2000) Critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPNM): evidence for local immune activation by cytokine-expression in the muscle tissue. *J Neuroimmunol* 106:206-213
12. Trojaborg W, Weimer LH, Hays AP. (2001) Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy-a reappraisal. *Clin Neurophysiol* 112:1586-1593.
13. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. (2002) Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 360:219-223.
14. Bednarik J, Lukas Z, Vondraek P. (2003) Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med* 29:1505-1514.
15. Latronico N. (2003) Neuromuscular alterations in the critically ill patient: critical illness myopathy, critical illness neuropathy, or both? *Intensive Care Med* 29:1411-1413.
16. Latronica N, Peli E, Botteri M. (2005) Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care* 11: 126-32.
17. Leijten FS, de Weerd AW. (1994) Critical illness polyneuropathy. A review of the literature, definition and pathophysiology. *Clin Neurol Neurosurg* 96:10-19.
18. Zifko UA, Zipko HT, Bolton CF. (1998) Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci* 159:186-193.
19. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Garcia-Garmendia JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. (2005) Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med* 33: 349-54.
20. De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, Lefaucheur JP, Carlet J, Outin H. (1998) Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: a systematic review. *Groupe de Reflexion et d'Etude sur les Neuromyopathies en Reanimation. Intensive Care Med* 24:1242-1250.
21. Tennila A, Salmi T, Pettila V, et al. (2000) Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med* 26:1360-1363.
22. Leijten FS, Harinek-de Weerd JE, Poortvliet DC, de Weerd AW. (1995) The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA* 274:1221-1225.
23. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, Cerf C, Renaud E, Mesrati F, Carlet J, et al. (2002) Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA* 288:2859-2867.
24. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C, Outin H, Sharshar T.; Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Réanimation (2007) Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 35(9): 2007-2015.
25. Helliwell TR, Coakley JH, Wagenmakers AJ, Griffiths RD, Campbell IT, Green CJ, McClelland P, Bone JM. (1991) Neerotizing myopathy in critically-ill patients. *J Pathol* 164: 307-314.
26. Zoehodre DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD, Sibbald WA. (1987) Critical illness polyneuropathy: a complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 110: 819-841.
27. Deem S, Lee CM, Curtis JR. (2003) Acquired neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 735-739.
28. Cinel I, Dellinger RP. (2007) Advances in pathogenesis and management of sepsis. *Curr Opin in Infect Dis* 20(4):345-52.
29. Wagenmakers AJM. (2001) Muscle function in critically ill patients. *Clin Nutr* 20(5):451-4.
30. Hussain SN. (1998) Respiratory muscle dysfunction in sepsis. *Mol Cell Biochem* 179(1-2):125-34.
31. Boczkowski J, Dureuil B, Brauger C, Pavlovic D, Murciano R, Pariente R, Aubier M. (1988) Effect of sepsis on diaphragmatic function in rats. *Am Rev Respir Dis* 138:260-5.
32. Shindoh C, DiMarco A, Nethery D, Supinski G. (1992) Effect of PEG-superoxide dismutase on the diaphragmatic response to endotoxin. *Am Rev Respir Dis* 145:1350-4.
33. Boczkowski J, Lanone S, Ungureanu-Longrois D, Fournier T, Aubier M. (1996) Induction of diaphragmatic nitric oxide synthase after endotoxin administration in rats. *J Clin Invest* 98:1550-9.
34. El-Dwairi Q, Comtois A, Guo Y, Hussain SNA. (1998) Endotoxin-induced skeletal muscle contractile dysfunction: contribution of nitric oxide synthase. *Am J Physiol* 247:C770-9.
35. Lin MC, Ebihara S, El Dwairi Q, Hussain SN, Yang L, Gottfried SB, Comtois A, Petrof BJ. (1998) Diaphragm sarcolemmal injury is induced by sepsis and alleviated by nitric oxide synthase inhibition. *Am J Respir Crit Care Med* 158(5 Pt 1):1656-63.
36. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall BA, Freeman BA. (1990) Apparent OH radical production from peroxynitrite: Implications for endothelial injury by nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1620-4.
37. Beckman JS, Koppenol WH (1996) Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: The good, the bad and the ugly. *Am J Physiol* 271:C1424-37.
38. Szabo C, Cuzzocrea S, Zingarelli B, O'Connor M, Salzman AL. (1997) Endothelial dysfunction in a rat model of endotoxemic shock: importance of the activation of poly (ADP-ribose) synthetase by peroxynitrite. *J Clin Invest* 100:723-35.
39. Boczkowski J, Lisdero CL, Lanone S, Samb A, Carreras MC, Boveris A, Aubier M, Poderoso JJ. (1999) Endogenous peroxynitrite mediates mitochondrial dysfunction in rat diaphragm during endotoxemia. *FASEB J* 13:1637-47.
40. Cinel I, Ozer Z, Tamer L, Cinel L, Altunkan A, Atici S, Oral U. (2002) Endotoksinin İndüklediği Diyafragma Fonksiyon Bozukluğunda Poli (ADP-Riboz) Sentaz İnhibisyonunun Rolü. *Türk Anest Rean Cem Meemuası* 30: 198-202
41. Ozdulger A, Cinel I, Unlu A, Cinel L, Mavioglu I, Tamer L, Atik U, Oral U. (2002) Poly (ADP-ribose) synthetase inhibition prevents lipopolysaccharide-induced peroxynitrite mediated damage in diaphragm *Pharmaeol Res.* 46(1):67-73
42. Supinski G, Nethery D, Dimareo A. (1993) Effect of free radical scavengers on endotoxin-induced respiratory muscle dysfunction. *Am Rev Respir Dis* 148:1318-24.
43. Van Surell C, Boczkowski J, Pasquier C, et al. (1992) Effects of N-acetylcysteine on diaphragmatic function and malondialdehyde content in E. coli endotoxemic rats. *Am Rev Respir Dis* 146:730-4.
44. Arias-Diaz J, Vara E, Torres-Mclero J, Garcia C, Hernandez J, Balibrea JL (1997) Local production of oxygen free radicals and nitric oxide in rat diaphragm during sepsis: effects of pentoxifylline and somatostatin. *Eur J Surg* 163(8):619-25.
45. Kodama S, Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Kagawa T, Obara H. (2000) Lidocaine attenuates sepsis-induced diaphragmatic dysfunction in hamsters. *Crit Care Med* 28:2475-9.
46. Supinski G, Stefan D, Nethery D, Szeweda L, DiMarco A. (1999) Apocynin improves diaphragmatic function after endotoxin administration. *J Appl Physiol* 87(2):776-82.
47. Aubier M, Viñes N. (1998) Calcium ATPase and respiratory muscle function. *Eur Respir J* 11:758-66.



48. Song SK, Karl IE, Ackerman JH, Hotchkiss RS. (1993) Increased intracellular Ca²⁺: A critical link in the pathophysiology of sepsis? *Proc Natl Acad Sci USA* 90:3933-7.
49. Viires N, Pavlovic D, Pariente R, Aubier M. (1990) Effects of steroids on diaphragmatic function in rats. *Am Rev Respir Dis* 142:34-8.
50. Cinel I, Dellinger RP. Sepsis and septic shock: Recommendations for management. In: *SCCM 2008 Syllabus Book*. In Press; 2008 Feb.
51. Dellinger RP, Levy M, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. In press; 2008 Jan.
52. Zhan HY, Gharaee-Kermani M, Phan SH. (1997) Regulation of lung fibroblast alpha-smooth actin expression, contractile phenotype, and apoptosis by IL-1 beta. *J Immunol* 158:1392-9.
53. Boczkowski J, Lisdero CL, Lanone S, Samb A, Carreras MC, Boveris A, Aubier M, Poderoso JJ. (1997) Endogenous peroxynitrite mediates mitochondrial dysfunction in rat diaphragm during endotoxemia. *FASEB J* 13:1637-47.
54. Viner RI, Hamer AF, Bigelow DJ, Schoneich C. (1996) The oxidative inactivation of sarcoplasmic reticulum Ca⁺⁺-ATPase by peroxynitrite. *Free Rad Res* 24:243-59.
55. Doruk N, Buyukakilli B, Atici S, Cinel I, Cinel L, Tamer L, Avlan D, Bilgin E, Oral U. The effect of preventive use of alanyl-glutamine on diaphragm muscle function in cecal ligation and puncture-induced sepsis model. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005; 29(1): 36-43.
56. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. (1996) *Crit Care Med* 24:1408-16.
57. Latronico N, Candiani A. (1998) Muscular wasting as a consequence of sepsis. In: *Year-book of intensive care and emergency medicine*. Edition. Vincent JL editors. Berlin: Springer-Verlag. pp. 517-22.
58. Geeves MA, Holmes KC. The molecular mechanism of muscle contraction. *Adv Protein Chem* 2005; 71; 161-193.
59. Li YP, Reid MB. NF-kB mediates the protein loss induced by TNF- α 5f in differentiated skeletal muscle myotubes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R1165-R1170
60. Cinel I, Nanda R, Dellinger RP. Cardiac dysfunction in septic shock. Ed.; JL Vincent, In; 2008 *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. In Press 2008 Mareh.
61. Ebihara S, Hussain SNA, Danialou G, et al. Mechanical ventilation protects against diaphragm injury in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165; 221-228.
62. Lanone S, Mebazaa A, Heymes C, et al. Sepsis is associated with reciprocal expressional modifications of constitutive nitric oxide synthase (NOS) in human skeletal muscle: down-regulation of NOS1 and up-regulation of NOS3. *Crit Care Med*. 2001; 29(9):1720-5.
63. Rabel C, Renaud E, Brealey D, et al. Human septic myopathy: induction of cyclooxygenase, heme oxygenase and activation of the ubiquitin proteolytic pathway. *Anesthesiology*. 2004;101(3):583-90.
64. Laghi F. Curing the septic diaphragm with the ventilator. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):145-6.
65. van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P. (2003) Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31: 359-366.
66. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyminckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patient. *N Engl J Med* 345:1359-1367.
67. Druschky A, Herkert M, Radespiel-Troger M et al. (2001) Critical illness polyneuropathy: clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med* 27: 686-693.
68. Hund EF, Fogel W, Krieger D, DeGeorgia M, Hacke W. (1996) Critical illness polyneuropathy: clinical findings and outcomes of a frequent cause of neuromuscular weaning failure. *Crit Care Med* 24: 1328-1333.
69. Coakley JH, Nagendran K, Yarwood GD, Honavar M, Hinds CJ. (1998) Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med* 24: 801-807.
70. Harris ML, Luo YM, Watson AC, et al. (2000) Adductor pollicis twitch tension assessed by magnetic stimulation of the ulnar nerve. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 240-245.
71. Molenaar DS, Vermeulen M, de Visser M, et al. (1999) Impact of neurologic signs and symptoms on functional status in peripheral neuropathies. *Neurology* 52:151-156.
72. Bereker S, Weber-Carstens S, Deja M, et al. (2005) Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 33:711-715.
73. Bednarik J, Vondracek P, Dusck L, et al. (2005) Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol* 252:343-351.
74. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand M-C, et al. (2007) Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med* 35(9): 2007-2015.
75. Zarzhevsky N, Mcnashe O, Carmeli E, Stein H, Reznick AZ. (2001) Capacity for recovery and possible mechanism in immobilisation atrophy of young and old animals. *Ann N Y Acad Sci* 928: 212-225.
76. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham. (2007) Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med* 33(11):1876-1891.
77. Riggs JE. (1985) Adult-onset muscle weakness. How to identify the underlying cause. *Postgrad Med* 78:217-226.
78. Vollestad NK. (1997) Measurement of human muscle fatigue. *J Neurosci Methods* 74:219-227.
79. Eikermann M, Koch G, Gerwig M, et al. (2006) Muscle force and fatigue in patients with sepsis and multiorgan failure. *Intensive Care Med* 32: 251-259.
80. Lanone S, Mebazaa A, Heymes C, et al. (2000) Muscular contractile failure in septic patients: role of the inducible nitric oxide synthase pathway. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 2308-2315.
81. Lacomis D. Critical illness myopathy. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 403-408
82. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF et al. (1991) Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest* 99: 176-184.
83. Coakley JH, Nagendran K, Honavar M, Hinds CJ. (1993) Preliminary observations on the neuromuscular abnormalities in patients with organ failure and sepsis. *Intensive Care Med* 19: 323-328.
84. Hund E, Genzwurker H, Bohrer H, Jakob H, Thiele R, Hacke W. (1997) Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *BJA* 78: 274-278.
85. Viser LH. (2006) Critical illness polyneuropathy and myopathy: clinical features, risk features, risk factors and prognosis *Eur J Neurol* 13: 1203-1212.
86. Berck K, Margreiter J, Willeit J, Berck A, Schmutzhard E, Mutz NJ. (1996) Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med* 22: 849-855.
87. Leijten FS, de Weerd AW. (1996) Critical illness polyneuropathy, facts and controversies. *Journal of Peripheral Nervous System* 1: 28-33.



88. Latronico N, Fenzi F, Recupero Det al. (1996) Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 347: 1579-1582.
89. de Letter MA, van Doorn PA, Savelkoul HF et al. (2000) Critical illness polyneuropathy and myopathy (CIPNM): evidence for local immune activation by cytokine-expression in the muscle tissue. *J Neuroimmunol* 106: 206-213.
90. Helliwell TR, Wilkinson A, Griffiths RD, Palmer TE, McClelland P, Bone JM. (1998) Microvascular endothelial activation in the skeletal muscles of patients with multiple organ failure. *J Neurolog Sci* 154: 26-34.
91. Fenzi F, Latronico N, Refatti N, Rizzuto N. (2003) Enhanced expression of E-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuromuscular disorders. *Acta Neuropathologica* 106: 75-82.
92. Bird SJ. (2007) Diagnosis and management of critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Curr Treat Options Neurol*. 9(2): 85-92.
93. Cinel I, Dellinger RP. Current treatment of severe sepsis. *Curr Infect Dis Rep*: 2006; 8(5):358-365.
94. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-1367.
95. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354: 449-461
96. Brunkhorst FM, Kuhnt E, Engel C, et al. (2005) Intensive insulin therapy in patient with severe sepsis and septic shock is associated with an increased rate of hypoglycemia: results from a randomized multicenter study (VISEP). *Infection* 33 (Suppl.):19-20.
97. Glucontrol Study. Comparing the effects of two glucose control regimens by insulin in intensive care unit patients [NIH clinical trials website]. (last updated, July 3, 2006).
98. Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR Study) [NIH clinical trials website]. (last updated, September 14, 2005).
99. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, et al. (2007) Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 480-489.
100. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al. (2005) Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest*. 115 (8): 2277-86.
101. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Bex P, Bruyninckx F, Wouters PJ. (2005) Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 64: 1348-1353.
102. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. (2006) Intensive insulin therapy in the intensive care unit: update on clinical impact and mechanisms of action. *Endocr Pract*. 12 Suppl 3: 14-22.
103. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. (2002) Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr-1) expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1419-1422.
104. Ishii DN, Lupien SB. (1995) Insulin-like growth factors protect against diabetic neuropathy: effects on sensory nerve regeneration in rats. *J Neurosci Res* 40: 138-144.
105. Mohr M, Englisch L, Roth A, Burchardi H, Zielmann S. (1997) Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis. *Intensive Care Med* 23: 1144-1149.
106. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL, et al. (2001) Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Medicine* 2001; 27: 1288-1296