

# COVID-19 Enfeksiyonu ve Guillain-Barré Sendromu Arasındaki İlişki: Türkiye'deki Bir Nörofizyoloji Laboratuvarının Deneyimleri

## Association Between Guillain-Barré Syndrome and COVID-19 Infection: Experience of A Turkish Neurophysiology Laboratory

Şeyma EROĞLU DURMAZ<sup>1</sup>, Birsen ULUCA KAYA<sup>2</sup>, Şadiye GÜMÜŞYAYLA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Turkey

<sup>2</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

### ÖZ

**Amaç:** Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), nöroloji ve diğer tıbbi alanların klinik pratiğini etkiledi. SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar dikkat çekicidir. Bu çalışmada 1 Eylül 2020-30 Kasım 2020 tarihleri arasında COVID-19'a bağlı Guillain-Barré sendromu (GBS) tanısı alan hastalarının klinik ve elektrofizyolojik özelliklerini araştırdık.

**Yöntem:** Çalışma Eylül-Kasım 2020 (pandemi dönemi) ile Eylül-Kasım 2019 (pandemi öncesi dönem) arasında klinik ve elektrofizyolojik olarak GBS tanısı alan hastaları içermektedir. Pandemi döneminde GBS'li olan, nöropatik semptomlar gelişmeden 6 hafta önce COVID-19 tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Pandemi dönemi GBS hastaları COVID-19 ile ilişkili GBS (n=13) ve pre-pandemik dönem hastaları COVID-19 ile ilişkili olmayan GBS (n=7) olarak gruplandırıldı. Bu iki hasta grubunun demografik, klinik, elektrofizyolojik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Aktif enfeksiyon döneminde COVID-19 grubu ile ilişkili GBS'li hastalarda en sık semptom ateş ve öksürük (%46,2) iken, COVID-19 ile ilişkili olmayan GBS'li hastalarda ise en sık semptom diyare (%71,4) idi. COVID-19 ile ilişkili GBS'li olan hastaların 12'sinde (%92,3), aktif viral enfeksiyon sırasında akciğer tutulumu belirlendi. COVID-19 ile ilişkili GBS'de komorbid faktörler ile ventilasyon desteği ihtiyacı arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki gözlemlendi.

**Sonuç:** GBS, enfeksiyonla tetiklenebilen ve sıklıkla SARS-CoV-2 ile ilişkilendirilen nörolojik bir hastalıktır. Takip, tedavi ve yönetimi optimize etmek için bu tür hastaların özgün klinik, elektrofizyolojik ve laboratuvar bulgularını tanımlamak önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Guillain-Barré sendromu, Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), SARS-CoV-2

### ABSTRACT

**Introduction:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has affected the practice of neurology and other medical fields. The neurological complications associated with SARS-CoV-2 infection are remarkable. In this study, we investigated the clinical and electrophysiological characteristics of patients with Guillain-Barré syndrome (GBS) caused by COVID-19 diagnosed between 1 September 2020 and 30 November 2020.

**Methods:** This study included patients diagnosed with GBS clinically and electrophysiologically between September-November 2020 (pandemic period) and September-November 2019 (pre-pandemic period). Patients with GBS during the pandemic period, who were diagnosed with COVID-19 within 6 weeks before neuropathic symptoms developed, were included in the study. Pandemic period GBS patients were grouped as GBS associated with COVID-19 (n=13), and pre-pandemic period patients were grouped as GBS non-associated with COVID-19 (n=7).

Demographic, clinical, electrophysiological and laboratory data of these two patient groups were compared.

**Results:** The most common symptoms were fever and cough (46.2%) in GBS associated with COVID-19 group and diarrhoea (71.4%) in GBS non-associated with COVID-19 group during active infection period. In the GBS associated with COVID-19 patients, lung involvement was apparent in 12 (92.3%) during active viral infection. A positive and significant correlation was observed in GBS associated with COVID-19 patients between comorbid factors and a need for ventilation support.

**Conclusion:** GBS cases associated with COVID-19 may have a more severe course, especially if they have comorbidities. It is important to define the unique clinical, electrophysiological, and laboratory findings of such patients to optimise follow-up, treatment and management.

**Keywords:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Guillain-Barré syndrome, SARS-CoV-2

**Cite this article as:** Eroğlu Durmaz Ş, Uluca Kaya B, Gümüşyayla Ş. COVID-19 Enfeksiyonu ve Guillain-Barré Sendromu Arasındaki İlişki: Türkiye'deki Bir Nörofizyoloji Laboratuvarının Deneyimleri. Arch Neuropsychiatry 2022; 59:255-259.

### GİRİŞ

Dünyada Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19)' nın yol açtığı, milyonları etkileyen benzeri görülmemiş bir pandemi yaşanıyor. Mevsimsel grip ile karşılaştırıldığında COVID-19 daha bulaşıcıdır, daha uzun bir kuluçka süresine sahiptir ve daha uzun hastanede kalış ve daha fazla ölüm ile ilişkilidir

(1-5). Çoğu tıp disiplininde olduğu gibi, nöroloji pratiği de pandemiden etkilenmiştir. COVID-19 semptomları basit bir soğuk algınlığından ateş, öksürük ve nefes darlığı ile seyreden şiddetli akut solunum sendromuna kadar uzanır. Nörolojik semptomlar açısından anosmi en yaygın olanıdır

**Yazışma Adresi:** Şadiye Gümüşyayla, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara Türkiye • **E-posta:** sadiyetemel@yahoo.com

**Geliş Tarihi:** 20.04.2021, **Kabul Tarihi:** 05.12.2021, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 07.11.2022

©Telif Hakkı 2021 Türk Nöropsikiyatri Derneği • Makale metnine www.noropskiyatrisi.com web sayfasından ulaşılabilir

## Öne Çıkan Noktalar

- COVID-19'un nörolojik komplikasyonları, ağır ve kritik hastalıkları olanlar arasında yüksekti
- COVID-19'a bağlı GBS'li vakaların çoğunda akciğer tutulumu olduğunu bulduk.
- Pandemi dönemindeki GBS hastalarında komorbid faktörler ve ventilasyon desteği ihtiyacı koreledir.

ancak serebrovasküler hastalık, baş ağrısı, ensefalopati, Guillain-Barré Sendromu (GBS) ve miyalji de hastalıkla ilişkili olarak süreç içinde bildirildi ve vaka bazında tedavi tecrübeler arttı. (3, 5-10).

GBS, öncü bir enfeksiyonla ilişkili, nadir görülen, immun sistem aracılı inflamatuvar poliradikülönöropatidir. *Campylobacter jejuni*, influenza virüsleri, Ebstein-Barr Virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV) ve daha yakın zamanda Zika virüs öncü enfeksiyonlar arasında sayılabilir (11-15). İnsidansı dünya çapında salgınlardan sonra artmaktadır (15, 16). Enfeksiyon sonrası GBS'nin altında yatan mekanizması bilinmemekle birlikte, humoral moleküler mimikri olması mümkündür. GBS vakalarının %40-70'i enfeksiyonlardan sonra gelişir ve hastaların %50'sinden fazlasında glkolipidlere karşı otoantikolar saptanır (17).

Biz de çalışmamızda COVID-19 pandemisi sırasında teşhis edilen GBS hastalarını inceleyerek COVID-19'un GBS'ye neden olup olmadığını araştırdık ve bu hastaların klinik özelliklerini pandemi öncesi GBS hastalarınıninkine karşılaştırdık.

## YÖNTEM

Çalışma için Sağlık Bakanlığı ve Ankara Şehir Hastanesi etik kurulu tarafından onay alındı. 1 Eylül - 30 Kasım 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarı'na başvuran hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya Eylül-Kasım 2020 (pandemik dönem) ve Eylül-Kasım 2019 (pandemik öncesi dönem) tarihleri arasında klinik ve elektrofizyolojik olarak GBS tanısı alan hastalar dahil edildi. GBS tanısı Asbury ve Cornblath kriterlerine göre kondu (18). Demografik ve klinik öyküler (yaş, cinsiyet, nöropatik şikayetler ve başlangıç zamanları, herhangi bir öncül enfeksiyon ve ilk semptomlar, enfeksiyon başlangıcı ile nöropatik şikayetin başlangıcı arasındaki süre ve herhangi bir komorbidite) hasta dosyalarından alındı. Kas gücü, duyu kusuru, refleks muayenesi, otonomik disfonksiyon, kranial sinir bozukluğu ve mekanik ventilasyona olan ihtiyacı kaydedildi. Hughes skoru ve Medical Research Council (MRC) kas gücü skorlaması hastaneye başvuru, taburculukta ve başvurudan 3 ay sonra yapıldı (19,20). Tedaviler (intravenöz immünoglobulin [IVIG], plazmaferez veya her ikisi) kaydedildi.

Elektromiyografi (EMG) kayıtları Klinik Nörofizyoloji Laboratuvarından alındı. Hadden kriterleri, akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiji (AIDP) akut motor aksonal nöropatiden (AMAN) ve akut motor duysal aksonal nöropatiden (AMSAN) ayırt etmek için kullanıldı. Serumda özgü SARS-CoV-2 IgG/IgM antikor testi sonuçları ve nazofarengal ve orofarengal sürüntüler üzerinde SARS-CoV-2 ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testlerinin sonuçları hasta dosyalarından alındı.

GBS tanılı hastalar; COVID-19 ile ilişkili GBS ve COVID-19 ile ilişkili olmayan GBS olmak üzere 2 gruba ayrıldı. COVID-19 ilişkili GBS grubu, 1 Eylül ve 30 Kasım 2020 (pandemik dönemi) arasında teşhis edilen, akut COVID-19 enfeksiyonunun başlangıcından itibaren 6 hafta içinde nöropatik semptomları başlayan ve nazofarengal ve/veya orofarengal sürüntülerinde SARS-CoV RT-PCR pozitif veya serum SARS-CoV-2 IgG

antikoru pozitif olan hastaları içeriyordu.COVID-19 ile ilişkili olmayan GBS grubu ise, 1 Eylül-30 Kasım 2019 (prepandemik dönem) tarihleri arasında tanı konulan GBS hastalarıydı. Bu iki grubun verilerini birbirleriyle karşılaştırdık.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan bireylere ait cinsiyet, COVID-19 enfeksiyonu başlangıç semptomu, GBS başlangıç semptomu, akciğer tutulumu, tedavi tipi, tedaviye yanıt, ventilatör desteği ihtiyacı, komorbid hastalıklara ait sayı ve yüzde dağılımları kaydedildi. Çalışmada yer alan bireylerin hasta grupları bazında yaşlarının anlamlı farklılık gösterip göstermediğine Kruskal Wallis non parametrik test ile analiz edildi. Cinsiyetin hasta grupları arasında farklılık gösterip göstermediğine Ki Kare Karşılaştırma testi ile bakıldı ve Pearson Chi - Square sonucu verildi. Çalışmada yer alan non-parametrik sürekli değişkenlerin gruplar arasında farklılık gösterip göstermediğinin kıyaslanması için Mann Whitney U non parametrik testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü ve derecesini tanımlamak için Sperm korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve bazı hesaplamalar için MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

1 Eylül-30 Kasım 2020 tarihleri arasında EMG laboratuvarına başvuran 13 hastaya klinik ve elektrofizyolojik olarak GBS tanısı koyuldu. Bu hastaların tamamı 6 hafta içinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunu geçirmiş hastalardı ve tamamında kanda SARS-CoV-2 Ig M/Ig G antikor pozitifliği saptandı. Bu 13 hasta COVID-19 ilişkili GBS kabul edildi. 1 Eylül-30 Kasım 2019 EMG laboratuvar verileri tarandığında bu tarihler arasında aynı laboratuvar da 7 hastaya klinik ve elektrofizyolojik olarak GBS tanısı koyulduğu görüldü ve bu hasta grubu COVID-19 ilişkisi olmayan GBS kabul edildi. COVID-19 ilişkili GBS'li vakalarda median yaş 59 (IQR 51,5-61,3) iken, COVID-19 ile ilişkili olmayan GBS vakalarında ise median yaş 57 (IQR 43,5-73,5) idi. COVID-19 ilişkili GBS grubundaki hastalardan 7'si (%53,8) erkek, 6'sı (%46,2) kadın iken, COVID-19 ile ilişkili olmayan GBS hastalarının ise 4'ü (%57,1) erkek ve 3'ü (%42,9) kadın idi. GBS'li hastaların klinik karakteristikleri Tablo-1'de gösterilmektedir. Antecedan enfeksiyonun başlangıç semptomu COVID-19 ilişkili GBS'li hastaların 6' sında (%46,2) ateş ve öksürük, 4'ünde (%30,8) flu-like semptomlar, 1'inde (%7,7) dispne, 1'inde (%7,7) diare, 1'inde (%7,7) boğaz ağrısı idi. COVID-19 ilişkili olmayan GBS'li hastaların 5'inde (%71,4) diare, 1'inde dispne (%14,3) ve 1'inde (%14,3) boğaz ağrısı idi (Tablo 1). GBS başlangıç semptomu COVID-19 ilişkili GBS'li hastaların 8'inde (%61,5) asendan yayılan güçsüzlük, 4'ünde (%30,8) asenden yayılan güçsüzlük ve fasial dipleji, 1'inde (%7,7) yalnızca fasial dipleji idi (Tablo-1). COVID-19 ilişkisi olmayan GBS'li hastaların tamamında GBS asendan yayılan güçsüzlük ile presenteydi ve bu hasta grubunda hiçbir hastada fasial dipleji yoktu (Tablo-1). Enfektif semptomlar ve nörolojik semptomlar arasında median zaman COVID-19 ilişkili GBS'li hastalarda 25 gün (IQR 7-37) iken, COVID-19 ile ilişkisi olmayan GBS'li hastalarda ise 21 (IQR 14-27) idi. COVID-19 ilişkili GBS'li hastalarda hastanede yatış süresinin median zamanı 8 gün (IQR 7-25,5) iken, COVID-19 ilişkisiz GBS'li hastalarda bu süre 7 gün (IQR 6-22) idi. Hastanede yatış süresi açısından gruplar arasında fark yoktu ( $p=0,37$ ).

Aktif enfeksiyon döneminde COVID-19 ilişkili GBS'li hastaların 9'unda (%69,2) nazofarengal ve orofarengal sürüntü RT-PCR testi pozitif iken, 4 hastada (%30,8) ise nazofarengal ve orofarengal sürüntü RT-PCR testi negatif idi (Tablo-1). COVID-19 ilişkili GBS'li hastalarda COVID-19 antikor seropozitiflik oranı %100 idi. Ayrıca COVID-19 ilişkili GBS'li hastalarda aktif enfeksiyon döneminde 12 hastada (%92,3) akciğer tutulumu mevcut iken sadece 1 hastada (%7,7) akciğer tutulumu yoktu (Tablo 1). Komorbid hastalıklar açısından iki grup arasında farklılık yoktu (Tablo 1).

**Tablo 1.** COVID-19 ile ilişkili ve COVID-19 ilişkisi olmayan GBS'li hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

|                              | COVID-19 ile ilişkili GBS (n=13)                     |  | COVID-19 ile ilişkisi olmayan GBS (n=7) |  |
|------------------------------|--|--|---|--|
|                              | % (n)  |  | P value                                 |  |
| COVID-19 başlangıç semptomu  | Flu-like 30,7 (4)                                    |  | -                                       |  |
|                              | Ateş, öksürük 46,2(6)                                |  | -                                       |  |
|                              | Dispne 7,7(1)  |  | Dispne 14,3(1)                          |  |
|                              | Diyare 7,7(1)  |  | Diyare 71,4(5)                          |  |
|                              | Boğaz ağrısı 7,7(1)                                  |  | Boğaz ağrısı 14,3(1)                    |  |
| GBS başlangıç semptomu       | Asendan yayılan güçsüzlük 61,5 (8)                   |  | Asendan yayılan güçsüzlük 100 (7)       |  |
|                              | Fasyal dipleji ve Asendan yayılan güçsüzlük 30,8 (4) |  | -                                       |  |
|                              | Fasial dipleji 7,7 (1)                               |  | -                                       |  |
| COVID-19 RT-PCR test sonucu  | Pozitif 69,2 (9)                                     |  |   |  |
|                              | Negatif 30,8 (4)                                     |  |   |  |
| Akciğer tutulumu             | Var 92,3 (12)  |  |   |  |
|                              | Yok 7,7 (1)  |  |   |  |
| GBS alt tipi                 | AIDP 61,5 (8)  |  | AIDP 71,4 (5)                           |  |
|                              | AMSAN 30,8 (4)                                       |  | AMSAN 28,6 (2)                          |  |
|                              | AMAN 7,7 (1)   |  | -                                       |  |
| Tedavi tipi                  | IVIG 69,2 (9)  |  | IVIG 85,7 (6)                           |  |
|                              | PE+IVIG 7,7 (1)                                      |  | PE+IVIG 14,3 (1)                        |  |
|                              | PE 23,1 (3)  |  | -                                       |  |
| Tedaviye yanıt               | Yok 23,1 (3)   |  | -                                       |  |
|                              | Kısmi 61,5 (8)                                       |  | Kısmi 57,1 (4)                          |  |
|                              | Tam 15,4 (2)   |  | Tam 42,9 (3)                            |  |
| Mekanik ventilasyon ihtiyacı | Yok 76,9(10)   |  | Yok 85,7 (6)                            |  |
|                              | Var 23,1 (3)   |  | Var 14,3 (1)                            |  |
| Kororbid durumlar            | Yok 38,5 (5)   |  | Yok 71,4 (5)                            |  |
|                              | DM 30,8 (4)  |  | DM 14,3 (1)                             |  |
|                              | DM+HT 23,1 (3)                                       |  | -                                       |  |
|                              | HT 7,7 (1)   |  | HT 14,3 (1)                             |  |

AIDP: Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati; AMAN: Akut motor aksonal nöropati; AMSAN: Akut motor sensorial aksonal nöropati; COVID-19: Coronavirüs Disease-19; DM: Diabetes mellitus; GBS: Guillain-Barré Sendromu; HT: Hipertansiyon; IVIG: İntravenöz immünglobulin; PE: Plazma exchange; SARS-CoV-2 RT-PCR: Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 reverse transcriptase polymerase chain reaction.

**Tablo 2.** COVID-19 ilişkili ve COVID-19 ilişkisi olmayan GBS'li hastaların başvuru, taburculuk ve 3. Ay Hughes ve MRC skorları

|                         | COVID-19 ile ilişkili GBS (13) |  | COVID-19 ile ilişkisi olmayan GBS (7) |  |
|-------------------------|--------------------------------|--|---------------------------------------|--|
|                         | Medyan (IQR)                   |  | P value                               |  |
| Başvuru Hughes Skoru    | 4 (3-4)                        |  | 3 (2-4)                               |  |
| Taburculuk Hughes Skoru | 4 (2-4,5)                      |  | 2(1-4)                                |  |
| 3. Ay Hughes Skoru      | 3 (1,5-4)                      |  | 1 (0-1)                               |  |
| Başvuru MRC Skoru       | 26 (19-34)                     |  | 32 (24-38)                            |  |
| Taburculuk MRC Skoru    | 32 (16-36)                     |  | 36 (28-40)                            |  |
| 3. Ay Mrc SRC Skoru     | 36 (22-39)                     |  | 40 (38-40)                            |  |

COVID-19: Coronavirus disease-19; GBS: Guillain-Barré Sendromu; MRC: Medical Research Council.

Hadden sınıflamasına göre COVID-19 ilişkili GBS'li hastaların 8'i (%61,5) AIDP, 4'ü (%30,8) AMSAN, 1'i (%7,7) AMAN iken, COVID-19 ile ilişkili olmayan GBS'li hastaların 5'i (%71,4) AIDP, 2'si (%28,6) ise AMSAN tipindeydi ve GBS tipi açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo 1). COVID-19 ilişkili GBS'li hastaların 9'u (%69,2) IVIG ile, 3'ü (%23,1) plazmaferez ve 1'i (%7,7) IVIG ve plazmaferez ile tedavi edilirken, COVID-19 ile ilişkisi olmayan GBS'li hastaların 6'sı (%85,7) IVIG, 1'i (%14,3) IVIG ve plazmaferez ile tedavi edildi (Tablo 1). COVID-19 ilişkili GBS'li hastaların 2'si (%15,4) tedaviye tam, 8' i (%61,5) kısmi yanıt verirken 3 (%23,1) hastada ise tedavi ile bulgulara düzelmeye saptanmadı (Tablo 1). COVID-19 ile ilişkisi olmayan GBS'li hastaların ise 3'ü (%42,9) tam, 4'ü (%57,1) tedaviye kısmi yanıt verdi ve bu grupta tedaviye yanıtız hasta yoktu (Tablo 1). Hastanede takip süreleri boyunca COVID-19 ilişkili GBS'li hastaların 3'ünde (%23,1), COVID-19 ilişkisiz GBS'li hastaların ise 1 (%14,3)

tanesinde ventilatör desteğine ihtiyaç duyuldu ve bu açıdan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-1).

COVID-19 ilişkili ve COVID-19 ilişkisiz GBS'li hastaların medyan Hughes ve MRC skorları Tablo 2' de verilmiştir. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Yalnızca COVID-19 ilişkili GBS grubunda komorbid faktörler ve ventilasyon desteği ihtiyacı açısından pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon bulduk (p=0.03).

## TARTIŞMA

Pandemi boyunca, SARS-COV-2 enfeksiyonu ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar dikkat çekicidir. COVID-19 enfeksiyonu sırasında periferik sinir sisteminin potansiyel tutulumu büyük ilgi görmektedir (21). COVID-19 ile ilişkili para-ve post-enfeksiyöz GBS vakaları giderek

daha fazla bildirildiğinden, SARS-COV-2 enfeksiyonu ile GBS arasındaki bağlantıyı araştırmak önemlidir (21-32). SARS-COV-2 enfeksiyonunun tetiklediği son GBS vakaları ile MERS-COV enfeksiyonunun neden olduğu vakalar arasındaki benzerlik göz önüne alındığında, SARS-COV-2 enfeksiyonunun da GBS'den önce gelebileceğini öne sürdük (21). Bu nedenle, pandeminin belirli aylarında ve pandemiden önceki yılın aynı aylarında karşılaşılan GBS vakalarının özelliklerini karşılaştırarak SARS-COV-2 enfeksiyonu ile GBS arasındaki ilişkiyi araştırdık. İlk bulgumuz önceki enfeksiyonların ilk semptomlarındaki farktı; Diyare, COVID-19 ile ilişkili olmayan GBS vakalarının %71,4'ünde, ancak COVID-19 ile ilişkili GBS vakaların sadece %7,7'sinde ilk semptomdu, geriye kalan COVID-19 ile ilişkili vakalardaki ilk semptomlar solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı semptomlardı. Literatürde bildirilen COVID-19 ile ilişkili birçok GBS vakasında da GBS respiratuvar semptomlardan sonra gelişmiştir (21-34).

Çalışmamızdaki bir diğer ilginç bulgumuzda COVID-19 ilişkili GBS'li 13 hastanın 4'ünde fasyal dipleji mevcut iken COVID-19 ile ilişkili olmayan GBS'li vakaların hiçbirinde fasyal diplejinin olmamasıydı. Bugüne dek bildirilen COVID-19 ile ilişkili GBS vakalarında da fasyal dipleji sık görülüyor (21,26,35-37). Bu bulgularla COVID-19 ilişkili GBS vakalarında kranial nöropatilerin sık görüldüğü söylenebilir.

Sonuçlarımıza göre COVID-19 ilişkili GBS vakalarının aktif COVID-19 enfeksiyonu başlangıç semptomları ve nöropatik semptomlar arasında geçen sürenin medyan zaman 25 gün iken, COVID-19 ile ilişkili olmayan GBS'li vakalarda bu süre 21 idi. Bugüne kadar COVID-19'a bağlı GBS'nin paraenfeksiyöz formda olabileceğini öne süren bazı çalışmalar olsa da, kronolojik evrim, IVIG'e verilen yanıt ve BOS'ta SARS-CoV-2 RNA'sının yokluğu ile ilgili verilere dayanarak, para-enfeksiyöz olandan ziyade post-enfeksiyöz immün aracılı mekanizma öne çıkmaktadır (22, 23, 26, 28, 32, 38-40). Biz çalışmamızda Aktif COVID-19 enfeksiyonunun ilk semptomları ile COVID-19 ilişkili GBS'nin nöropatik semptomları arasındaki medyan sürenin 25 gün olduğunu bulduk. Bulgumuz post-enfeksiyöz mekanizmayı da destekledi.

Ocak-Ağustos 2020 tarihleri arasında yapılan COVID-19 ile ilişkili GBS'li vakaların metaanalizinde, hastaların çoğunda klasik sensorimotor prezentasyon ve GBS'nin demiyelinizan alt tipi vardı. Çoğu hasta IVIG veya plazmaferez ile tedavi edildi ve hastaların üçte ikisi olumlu sonuçlara sahip olduğu bildirildi (16). Bizde yaptığımız çalışmada COVID-19 ilişkili GBS'li hastaların çoğunun demiyelinizan tipte olduğunu gördük. Bizim hasta grubumuzda da %76,9 unda tedaviye tam veya kısmi yanıt vardı.

COVID-19 ilişkili GBS'li 13 vakanın 12'sinde (%92,3) COVID-19 a bağlı pulmoner tutulum gelişirken, 1 hastada (%7,7) ise tutulum yoktu. Pulmoner tutulum; COVID-19 ile ilişkili GBS grubunda toraks bilgisayarlı tomografide COVID-19 için tipik akciğer parankimal değişikliklerinin olduğu anlamına gelir. Toscano ve ark.ı bildirdikleri 5 COVID-19 ile ilişkili GBS vakasının 3'ünde pulmoner tutulum olduğunu buldular (23). Bununla birlikte SARS-CoV-2 vakaların %15'inde akut ve oldukça letal pnömoni yapabiliyor (41-44). Covid-19 ilişkili GBS vakalarının büyük çoğunluğunun pnömoni öyküsü olduğunu bulduk. Bir çalışmaya göre, hızlı klinik bozulma gösteren şiddetli COVID-19 semptomları olan hastalar ciddi nörolojik komplikasyonlar için daha büyük risk altındaydı(45).

COVID-19 ilişkili GBS'li grupta komorbid faktörler ve ventilasyon desteği ihtiyacı açısından pozitif yönlü ve anlamlı bir korelasyon varken ve COVID-19 ile ilişkili olmayan GBS'li grupta ise komorbid faktörler ve ventilasyon desteği ihtiyacı açısından fark bulunmadı. COVID-19 hastalığının kendisinde olduğu gibi COVID-19 ile ilişkili GBS'de de komorbid hastalık varlığının GBS'nin ağır seyretmesi ile de ilişkili olduğunu gösterdi. Bu nedenle, komorbid hastalık hem COVID-19 enfeksiyonunu hem de GBS'yi kötüleştirir. Komorbid faktörlerin sadece COVID-19 hastalığının enfektif fazına değil, aynı zamanda tüm klinik tablonun

ciddiyetine de katkıda bulunması muhtemeldir. Ancak komorbid faktörler ile ilişkinin değerlendirilmesi için daha çok sayıda hastaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastanede kalış gün sayısı, GBS takibi süresince ventilasyon ihtiyacı, başvuru, taburculuk, 3. Ay Hughes ve MRC skorları açısından COVID-19 ilişkili ve ilişkisiz GBS'li hasta gruplarında bir fark bulmadık. Ancak hasta sayımız azdı. Filosto ve ark. pandemik ve pre-pandemik dönem GBS hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışma verileri; COVID-19 ilişkili GBS grubunda MRC skorunun COVID-19 ile ilişkili olmayan GBS'den düşük olması nedeniyle çalışmamızdan farklıdır (11). Ancak COVID-19 ile ilişkili GBS'nin daha şiddetli ilerlediğini ve GBS ile ilişkili COVID-19 grubundaki komorbiditesi olan hastalarda GBS'nin daha kötü ilerleyebileceğini çalışmamızda göstermiş olduğumuz sebebiyle COVID-19'a bağlı sistemik bozukluğun genel klinik tablonun ciddiyetine katkıda bulunmuş olabileceği konusunda görüş birliğimiz vardır.

Pandemi sürecinde, tüm tıp disiplinlerinde olduğu gibi nöroloji de değişti. Virüsün nörolojik hastalıklara neden olması nedeniyle nörologlar hasta bakımına odaklandılar. COVID-19'un nörolojik komplikasyonları halen yeteri kadar bilinmiyor. Bu konuda deneyimlerimizin artması gerekiyor. COVID-19 un GBS'yi tetikleyebileceği görülüyor. Özellikle postenfeksiyöz COVID-19 ilişkili GBS' de viral mimikri araştırılmaya ihtiyaç duyulmaktadır. SARS-CoV-2 virusunun nörotropik bir virüs olduğu unutulmamalıdır. Hem paraenfeksiyöz hem de postenfeksiyöz GBS ile karşılaşmaya devam edeceğiz. Çalışmamızın bir sınırlaması, vaka sayılarımızın düşük olmasıdır (pandemi nedeni olduğu düşünülmektedir). Bir diğer kısıtlılık, çalışmanın retrospektif tasarımıydı. Bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca pandemi durumu nedeniyle hastaların beyin omurilik sıvısı incelemesi tam olarak yapılamamış ve patogenezi hakkında bilgi alınamamıştır. Ayrıca bazı hastalarda EMG çok erken yapıldığından aksonal ve demiyelinizan ayrımı doğru yapılmamış olabilir. Hastalık semptomlarının ve COVID-19'un potansiyel ilişkilerinin raporlanması halk sağlığı açısından önemlidir. Bu yeni viral patojen ve enfeksiyon sekelleri hakkındaki bilgilerimizi arttırmak için nedensellik ve birlikteliklerin dikkatli bir şekilde göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

**Etik Komite Onayı:** Çalışma için Sağlık Bakanlığı ve Ankara Şehir Hastanesi etik kurulu tarafından onay alındı. (Tarihi: 03.02.2021, No:E1-21-1481).

**Hasta Onamı:** Hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- ŞED, BUK, ŞG; Tasarım- ŞED, BUK, ŞG; Denetleme- ŞED, BUK, ŞG; Kaynaklar- ŞED, BUK, ŞG; Malzemeler- ŞED, BUK, ŞG; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- ŞED, BUK, ŞG; Analiz ve/veya Yorum- ŞED, BUK, ŞG; Literatür Taraması- ŞED, BUK, ŞG; Yazıyı Yazan- ŞED, BUK, ŞG; Eleştirel İnceleme- ŞED, BUK, ŞG.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Yok.

## KAYNAKLAR

1. Chana AS, Rout A. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19. J Clin Med Res. 2020;12(7):448-453. [Crossref]
2. Johns Hopkins University & Medicine. COVID-19 map. Baltimore, MD. Johns Hopkins University; 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H ve ark. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020;130(5):2620-2629. [Crossref]
4. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, Prill M ve ark. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(15):458-464. [Crossref]
5. Perderson SF, Ho Y-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. J Clin Invest. 2020;1;130(5):2202-2205. [Crossref]
6. Caronna E, Ballvé A, Llauredó A, Gallardo VJ, Ariton DM, Lallana S ve ark.

- Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1410–1421. [\[Crossref\]](#)
7. Cao W, Zhang C, Wang H, Wu Q, Yuan Y, Chen J ve ark. Ischemic Stroke: An underestimated complication of COVID-19. *Aging Dis*. 2021;12(3):691. [\[Crossref\]](#)
  8. Tsigoulis G, Palaiodimou L, Zand R, Lioutas VA, Krogias C, Katsanos AH ve ark. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420978004. [\[Crossref\]](#)
  9. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and therapeutics. *Cells*. 2021;10(2):206. [\[Crossref\]](#)
  10. Machhi J, Herskovitz J, Senan A, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD ve ark. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020;15(3):359–386. [\[Crossref\]](#)
  11. Filosto M, Piccinelli SC, Gazzina S, Foresti C, Frigeni B, Servalli MC ve ark. Guillain-Barré syndrome and COVID-19: an observational multicentre study from two Italian hotspot regions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):751–756. [\[Crossref\]](#)
  12. Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, Quincampoix J-C, Raphaël J-C, Durand M-C ve ark. Guillain-Barré syndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7):837–844. [\[Crossref\]](#)
  13. Uncini A, Kuwabara S. The electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes: where do we stand? *Clin Neurophysiol*. 2018;129(12):2586–2593. [\[Crossref\]](#)
  14. Parra A, Ippoliti L, Shahrizaila N, Sekiguchi Y, Kuwabara S. Optimizing the electrodiagnostic accuracy in Guillain-Barré syndrome subtypes: criteria sets and sparse linear discriminant analysis. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(7):1176–1183. [\[Crossref\]](#)
  15. Cao-Lormeau V-M, Blake A, Mons S, Lastère S, Roche C, Vanhomwegen J ve ark. Guillain-Barré syndrome outbreak associated with Zika virus infection in French Polynesia: a case-control study. *Lancet*. 2016;387(10027):1531–1539. [\[Crossref\]](#)
  16. Hasan I, Saif-Ur-Rahman KM, Hayat S, Papri N, Jahan I, Azam R ve ark. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;25(4):335–343. [\[Crossref\]](#)
  17. McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide. A systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2009;32:150–163. [\[Crossref\]](#)
  18. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol*. 1990;27(Suppl):S21–S24. [\[Crossref\]](#)
  19. Hughes RA, Rees JH. Clinical and epidemiologic features of Guillain-Barre syndrome. *J Infect Dis*. 1997;176(Suppl 2):S92–S98. [\[Crossref\]](#)
  20. Kleyweg RP, van der Mechè FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve*. 1991;14(11):1103–1109. [\[Crossref\]](#)
  21. Galassi G, Marchioni A. Facing acute neuromuscular diseases during COVID 19 pandemic: focus on Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurologica Belgica Acta Neurol Belg*. 2020;120:1067–1075. [\[Crossref\]](#)
  22. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19(5):383–384. [\[Crossref\]](#)
  23. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG ve ark. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *New Engl J Med*. 2020;382:2574–2576. [\[Crossref\]](#)
  24. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T ve ark. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases* 2020;20:e00771. [\[Crossref\]](#)
  25. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci*. 2020;76:233–235. [\[Crossref\]](#)
  26. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, Pedro-Murillo ES, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R ve ark. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020;4;95(5):e601–e605. [\[Crossref\]](#)
  27. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P ve ark. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020;4;95(5):221–223. [\[Crossref\]](#)
  28. Alberti P, Beretta S, Piatti M, Karantzoulis A, Piatti ML, Santoro P ve ark. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e741. [\[Crossref\]](#)
  29. El Otmani H, El Moutawakil B, Rafai M-A, El Bennab N, El Kettani C, Soussi M ve ark. Covid-19 and Guillain-Barré syndrome: more than a coincidence. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176(6):518–519. [\[Crossref\]](#)
  30. Coen M, Jeanson G, Culebras Almeida LA, Hübers A, Stierlin F, Najjar I ve ark. Guillain-Barré syndrome as a complication of SARSCoV-2 infection. *Brain Behav Immun*. 2020;87:111–112. [\[Crossref\]](#)
  31. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, Pavolucci L, Rumeileh SA, Piscaglia MG ve ark. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *J Neurol*. 2020;267:1877–1879. [\[Crossref\]](#)
  32. Tsai L-K, Hsieh S-T, Chao C-C, Chen Y-C, Lin Y-H, Chang S-C ve ark. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch Neurol*. 2020;61(11):1669–1673. [\[Crossref\]](#)
  33. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci*. 2020;41(11):3039–3056. [\[Crossref\]](#)
  34. Ottaviani D, Boso F, Tranquillini E, Gapeni I, Pedrotti G, Cozzio S ve ark. Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019(COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital. *Neurol Sci*. 2020;41:1351–1354. [\[Crossref\]](#)
  35. Juliao Caamaño DS, Beato RA. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci*. 2020;77:230–232. [\[Crossref\]](#)
  36. Chan JL, Ebadi H, Sarna JR. Guillain-Barré syndrome with facial diplegia related to SARS-CoV-2 infection. *Can J Neurol Sci*. 2020;47(6):852–854. [\[Crossref\]](#)
  37. Tiet MY, AlShaikh N. Guillain-Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case from the UK. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e236536. [\[Crossref\]](#)
  38. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552–555. [\[Crossref\]](#)
  39. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021;268:1133–1170. [\[Crossref\]](#)
  40. Palaiodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, Fragkou PC, Papadopoulou M, Moschovos C ve ark. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3517–3529. [\[Crossref\]](#)
  41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y ve ark. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China Lancet*. 2020;395(10223):497–506. [\[Crossref\]](#)
  42. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x ve ark. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720. [\[Crossref\]](#)
  43. Bertran Recasens B, Martinez-Llorens JM, Rodriguez-Sevilla JJ, Rubio MA. Lack of dyspnea in Covid-19 patients; another neurological conundrum? *Eur J Neurol*. 2020;27(9):e40. [\[Crossref\]](#)
  44. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J ve ark. Radiological findings from 81 patients with covid-19 pneumonia in wuhan, china: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425–434. [\[Crossref\]](#)
  45. Scheidl E, Canseco DD, Hadji-Naumov A, Bereznaï B. Guillain Barré syndrome during SARS-CoV-2: A case report and review of recent literature. *J Peripher Nerv Syst*. 2020;25(2):204–207. [\[Crossref\]](#)