

"Analiza pojavnosti i rezultata liječenja Guillain-Barreovog sindroma u OB Dubrovnik u 4-godišnjem razdoblju (1.1.2016.-31.12.2019.)"

Jupek, Ana

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Dubrovnik / Sveučilište u Dubrovniku**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:155:346226>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-17**



SVEUČILIŠTE U DUBROVNIKU
UNIVERSITY OF DUBROVNIK

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Dubrovnik](#)



zir.nsk.hr



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U DUBROVNIKU

ODJEL ZA STRUČNE STUDIJE

PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVO

ANA JUPEK

**ANALIZA POJAVNOSTI I REZULTATA LIJEČENJA
GUILLAIN-BARRÉOVOG SINDROMA U OB
DUBROVNIK U 4-GODIŠNJEM RAZDOBLJU
(01.01.2016.-31.12.2019.)**

ZAVRŠNI RAD

DUBROVNIK, 2022.

SVEUČILIŠTE U DUBROVNIKU
ODJEL ZA STRUČNE STUDIJE
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVO

**ANALIZA POJAVNOSTI I REZULTATA
LIJEČENJA GUILLAIN-BARRÉOVOG SINDROMA U
OB DUBROVNIK U 4-GODIŠNJEM RAZDOBLJU
(01.01.2016.-31.12.2019.)**

ZAVRŠNI RAD

KANDIDAT:

ANA JUPEK

MENTOR:

DOC. DR. SC. DENIS ČERIMAGIĆ

DUBROVNIK, 2022.

UNIVERSITY OF DUBROVNIK
DEPARTMENT OF PROFESSIONAL STUDIES
UNDERGRADUATE PROFESSIONAL STUDY OF NURSING

**ANALYSIS OF THE INCIDENCE AND RESULTS
OF TREATMENT OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME
IN GENERAL HOSPITAL DUBROVNIK IN A 4-YEAR
PERIOD (01.01.2016.-31.12.2019.)**

GRADUATE THESIS

STUDENT:

ANA JUPEK

MENTOR:

DOC. DR. SC. DENIS ČERIMAGIĆ

DUBROVNIK, 2022.

ZAHVALA

Veliko hvala mentoru doc. dr. sc. Denisu Čerimagiću na nezamjenjivoj podršci i stručnoj pomoći prilikom pisanja Završnog rada.

Zahvaljujem se voditelju Niku Caru, mag. med. techn. na savjetima i razumijevanju.

Također se zahvaljujem i kolegici Katarini Pozniak koja me je bodrila ove tri godine studiranja.

Najveća hvala mojoj obitelji roditeljima Niku i Snježani i partneru Ivanu Glaviniću, bez kojih moje studiranje ne bi bilo moguće.

Hvala Vam

IZJAVA

S punom odgovornošću izjavljujem da sam završni rad izradila samostalno, služeći se navedenim izvorima podataka i uz stručno vodstvo mentora doc.dr.sc. Denisa Čerimagića.

Ime i prezime studentice: Ana Jupek

Potpis: _____

Popis korištenih kratica

GBS	Guillain-Barré sindrom
AIDP	akutna inflamatorna demijelinizacijska neuropatija
AMAN	akutna motorna aksonalna neuropatija
AMSAN	akutna motorno-senzorna aksonalna neuropatija
CMV	Citomegalovirus
EBV	Epstein-Barr virus
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
MFS	Miller Fisher sindrom
EMNG	elektromioneurografija
OB	Opća bolnica

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. POVIJEST	1
1.2. EPIDEMIOLOGIJA	2
1.3. ETIOLOGIJA	4
1.4. PATOFIZIOLOGIJA.....	4
1.5. KLINIČKA SLIKA	5
1.6. KLINIČKE VARIJANTE.....	6
1.6.1. Akutna inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija (AIDP)	6
1.6.2. Akutna motorna aksonalna neuropatija (AMAN).....	6
1.6.3. Akutna motorno-senzorna aksonalna neuropatija (AMSAN).....	6
1.6.4. Miller Fisher sindrom (MFS)	6
1.6.6. Paraparetički oblik	7
1.6.7. Rjeđi oblici GBS-a	7
1.7. DIJAGNOSTIKA	7
1.8. LIJEČENJE.....	10
1.8. PROGNOZA.....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	12
2.1. Ciljevi istraživanja	12
2.2. Hipoteza	12

3. ISPITANICI I METODE	13
3.1. Ispitanici	13
3.2. Mjesto istraživanja	13
3.3. Metoda prikupljanja i obrade podataka	13
3.4. Opis istraživanja	13
3.5. Statistička obrada	14
4. REZULTATI	15
5. RAZRADA	25
6. ZAKLJUČAK	28
7. POPIS LITERATURE	29

SAŽETAK

Cilj: Cilj istraživanja bio je analizirati pojavnost i rezultate liječenja Guillain-Barréovog sindroma u Općoj bolnici Dubrovnik u 4-godišnjem razdoblju (01.01.2016.-31.12.2019.).

Ispitanici i metode: Pretraživanjem bolničkog informacijskog sustava Opće bolnice Dubrovnik u navedenom razdoblju pronađena je 21 oboljela osoba s dijagnosticiranim Guillain-Barréovim sindromom. Isključeni su pacijenti koji boluju od kronične upalne demijelinizacijske polineuropatije i drugih sličnih neuroloških bolesti. Kod svakog bolesnika su promatrani sljedeći parametri: dob, spol, datum prijema u bolnicu, varijanta Guillain-Barré sindroma, postojanje prethodne respiratorne ili gastrointestinalne infekcije, prisutnost antigangliozidnih antitijela, trajanje hospitalizacije, primjena mehaničke ventilacije i stupanj oporavka. Kao izvor podataka o populaciji Dubrovačko-neretvanske županije korišteni su rezultati popisa stanovništva RH iz 2021. godine. Statistička obrada podataka provedena je koristeći statistički paket IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 23.0 (IBM, Armonk, NY).

Rezultati: Iz prikazanih rezultata može se uočiti da je incidencija Guillain-Barré sindroma u Općoj bolnici Dubrovnik viša od prosječnih vrijednosti na razini Republike Hrvatske i zapadnog svijeta (3,67 na 100 000 stanovnika). Najveći udio oboljelih čine osobe u dobi od 61 do 80 godina. Bolest dominantno zahvaća muški spol, a najčešća varijanta je akutna inflamatorna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija. Guillain-Barré sindrom se najčešće dijagnosticira tijekom ljeta. Prosječna hospitalizacija iznosila je 15 dana. Nisu zabilježeni smrtni slučajevi, a velika većina pacijenata se uspješno oporavila.

Zaključak: Početna hipoteza, prema kojoj incidencija GBS-a u OB Dubrovnik nije viša u odnosu na ostatak RH i svjetsku populaciju, nije podržana.

Ključne riječi: Guillain-Barré sindrom, incidencija, liječenje, ishod, prognoza.

SUMMARY

Aim: The aim of the research was to analyze the incidence and results of treatment of Guillain-Barré syndrome in General Hospital Dubrovnik in a 4-year period (01.01.2016.-31.12.2019.).

Objectives and Methods: By searching the hospital information system of the General Hospital Dubrovnik in the mentioned period, 21 patients with diagnosed Guillain-Barré syndrome were found. Patients suffering from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and other similar neurological diseases were excluded. The following parameters were observed in each patient: age, gender, date of admission to hospital, variant of Guillain-Barré syndrome, existence of previous respiratory and gastrointestinal infection, presence of anti-ganglioside antibodies, duration of hospitalization, use of mechanical ventilation, and degree of recovery. The results of the population census of the Republic of Croatia in 2021 were used as a source of data on the population of Dubrovnik-Neretva County. Statistical data processing was performed using the statistical package IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (IBM, Armonk, NY).

Results: From the presented results, it can be seen that the incidence of Guillain-Barré syndrome in General Hospital Dubrovnik is higher than the average values at the level of the Republic of Croatia and the Western world (3.67 per 100,000 inhabitants). The largest share of patients are people aged 61 to 80 years old. The disease predominantly affects the male gender, and the most common variant is acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Guillain-Barré syndrome is most often diagnosed during the summer. The average hospitalization was 15 days. No deaths were reported, and the vast majority of patients recovered well.

Conclusion: The initial hypothesis, according to which the incidence of GBS in OB Dubrovnik is not higher compared to the rest of the Republic of Croatia and the world population, was not supported.

Key words: Guillain-Barré syndrome, incidence, treatment, outcome, prognosis.

1. UVOD

Guillain-Barréov sindrom (GBS) ili akutni poliradikuloneuritis neurološka je patologija koju karakterizira akutna uzlazna mišićna slabost i albuminocitološka disocijacija u cerebrospinalnoj tekućini, opisana 1916. godine. Poznat i kao akutna upalna poliradikuloneuropatija, GBS se definira kao stečena, upalna, imunološki posredovana, monofazna bolest perifernog živčanog sustava koja obično ima samoograničavajući karakter (1).

Ranije se smatralo da je GBS upalni poremećaj koji utječe samo na mijelinski omotač, što rezultira demijelinizacijom. Međutim, sada je prepoznato da proces može napasti i aksone, što dovodi do degeneracije samog živca.

Različite studije imunopatogeneze sugeriraju da bolest zapravo obuhvaća skupinu poremećaja perifernog živčanog sustava, od kojih se svaki razlikuje raspodjelom slabosti u ekstremitetima ili kranijalnim živcima, inerviranim mišićima i osnovnom patofiziologijom (2).

Dijagnoza se temelji na anamnezi, kliničkoj slici, analizi likvora, nalazu antigangliozidnih antitijela i elektromioneurografiji (EMNG).

Liječenje GBS-a može se podijeliti na suportivno (fizikalna terapija, mehanička ventilacija, prevencija tromboembolijskih incidenata, terapija boli, psihološka pomoć) i imunomodulacijsko (plazmafereza ili intravenski imunoglobulini).

Mortalitet je oko 5%. Relapsi su rijetki i javljaju se u 2-3% slučajeva. U 10-15% bolesnika postoji teži rezidualni neurološki deficit (2).

1.1. POVIJEST

Georges Charles Guillain i Jean-Alexandre Barré su 1916. godine opisali 2 vojnika od 25 i 35 godina s akutno nastalom mišićnom slabošću praćenom parestezijama i bolovima. André Strohl je utvrdio povišenu razinu proteina u likvoru ovih bolesnika. Jean Baptiste Octave

Landry de Thézillat opisao je slučajeve ascendentne paralize još 1859. godine (3). Stoga bi najtočniji naziv ovog sindroma bio Landry-Guillain-Barré-Strohl sindrom (Sl. 1).



Slika 1. Liječnici (Landry-Guillain-Barré-Strohl)

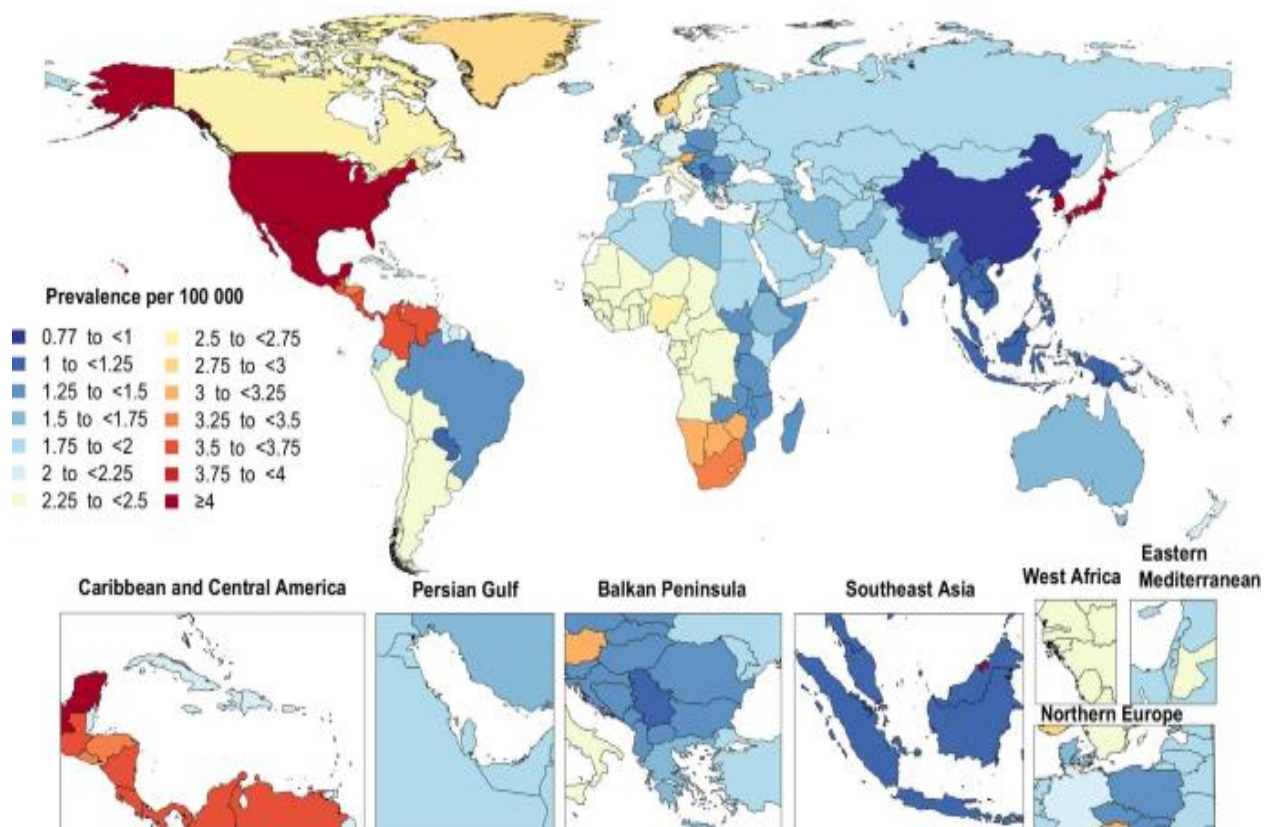
(izvor: <http://syllabus.cwru.edu/YearThree/neuroscience/NeurLrngObjectives/GBS.htm>)

1.2. EPIDEMIOLOGIJA

GBS spada u rijetke bolesti s incidencijom od 1.2-1.7/100.000 stanovnika godišnje. Incidencija raste sa starenjem. Sindrom se nešto češće dijagnosticira kod muškaraca (1.5:1) što je neobična karakteristika obzirom da se radi o bolesti posredovanoj autoimunim mehanizmom. Većina studija pokazuje bimodalnu raspodjelu učestalosti s prvim vrhom između 15-35 godina, a drugim između 50-75 godina (4). Visoka prevalencija GBS-a bilježi se u visokorazvijenim zemljama poput SAD-a i Japana (Sl. 2.).

Ako promatrano raspodjelu učestalosti prema različitim oblicima GBS, akutna upalna poliradikuloneuropatija(AIDP) je najčešći oblik GBS u razvijenom svijetu, dok se aksonalne varijante (AMAN i AMSAN) češće pojavljuju u Kini, Japanu i Meksiku (5). Poremećaj pogađa sve dobne skupine no procjenjuje se da je učestalost veća kod osoba starijih od 50 godina (26–28) a pronađena srednja dob je 53 godine (6).

Podaci za Hrvatsku u razdoblju od 2007. do 2011. godine pokazuju prosječno 30-ak hospitalizacija zbog GBS-a mjesečno te veću učestalost bolesti u razdoblju od veljače do travnja (7). Pelivan pronalazi incidenciju GBS-a, u razdoblju od 2012. do 2016. godine, od 2.37 na 100 000 stanovnika. U čak 43,30% slučajeva nije utvrđeno postojanje infekcije koja bi prethodila pojavi neuroloških simptoma. Najveći broj hospitalizacija bio je u travnju i kolovozu. Srednja vrijednost trajanja hospitalizacije je 15.54 dana (8). Europa pokazuje povećanu incidenciju zimi i na proljeće (9).



Slika 2. Prevalencija GBS-a u 2019. godini

(izvor: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-021-02319-4>)

1.2. ETIOLOGIJA

U dvije trećine bolesnika s GBS, bolesnici navode prethodnu bakterijsku (*Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Borrelia burgdorferi*) ili virusnu infekciju (Citomegalovirus, Epstein-Barr virus, Varicella-zoster, virus humane imunodeficijencije, parainfluenza virus tip 1, influenza A I B, adenovirus) uglavnom respiratornog ili gastrointestinalnog sustava (10).

Infekcija s *C. jejuni* prethodila je neurološkoj manifestaciji simptoma u 32% slučajeva, Citomegalovirus (CMV) u 13 % slučajeva, Epstein-Barrov virus (EBV) u 10% slučajeva, dok su ostali uzročnici bili prisutni u 1% slučajeva (10). Mali postotak bolesnika razvije GBS nakon cijepljenja, kirurškog zahvata, traume, transplantacije koštane srži, kao i tijekom liječenja SLE i Hodgkinovog limfoma.

1.4. PATOFIZIOLOGIJA

Ekspozicija određenim infekcijama ili cjepivima dovodi do aktivacije imunološkog sustava i autoimune reakcije s posljedičnim oštećenjem perifernih živaca. Mijelinska ovojnica perifernih živaca sadrži različite gangliozide i glikolipide, slične antigenima bakterijske/virusne ovojnice ili molekularne strukture cjepiva (11). U 80% bolesnika s GBS dokazano je oštećenje mijelina, a u preostalih 20% dominira gubitak aksona.

Antigangliozidna protutijela IgG i IgM na GM1, GM1b, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GT1a i GQ1b imaju važnu ulogu u patogenezi GBS. Pretpostavlja se da mehanizam molekularne ili antigenske mimikrije igra ključnu ulogu u nastanku GBS. Nakon infekcije *C. jejuni* mogu nastati protutijela na GQ1b gangliozid, koji je dio mijelinske ovojnice okulomotornog živca te dovesti do razvoja MFS. U bolesnika s osjetnim simptomima češće je prethodila infekcija s citomegalovirusom (12).

1.5. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika GBS se očituje progresivnom, simetričnom mišićnom slabošću udruženom s oslabljenim ili potpuno odsutnim dubokim tetivnim refleksima. Bolesnici se obično javljaju liječniku nakon nekoliko dana od početka simptoma.

Simptomi mogu varirati od blage nemogućnosti hoda do kompletne paralize svih udova, facijalnih, bulbarnih i respiratornih mišića. Prema istraživanju američke skupine autora u 90% bolesnika, mišićna slabost se pojavi u nogama, dok u 10% slučajeva slabost se pojavljuje u mišićima lica i ruku (13). Zahvaćenost respiratorne muskulature, koja zahtjeva mehaničku ventilaciju, razvija se u 10-30% bolesnika. Slabost facijalne i orofaringealne muskulature se pojavljuje u više od 50% bolesnika. Slabost okulomotorne muskulature se pojavljuje u oko 15% bolesnika.

Parestezije u rukama i nogama udružene sa slabošću mišića udova pojavljuje se u više od 80% bolesnika. Obično se najprije javljaju promjene osjeta, a nakon toga dominiraju motorički simptomi. Prema britanskim autorima umjerena do jaka bol u mišićima je česti rani simptom GBS (14). Regresija boli obično nastupa unutar 8 tjedana dok parestezije obično traju dulje vrijeme.

Autonomna disfunkcija se pojavljuje u do 70% bolesnika prilikom prvog pregleda. To su sljedeći simptomi: tahikardija, retencija urina, hipertenzija s izmjenjujućom hipotenzijom, ortostatska hipotenzija, bradikardija i druge aritmije, ileus i poremećaj znojenja. Ove simptome valja prepoznati na vrijeme kako ne bi progredirali i izazvali smrt bolesnika.

Rjeđe manifestacije GBS uključuju: edem papile, facijalne miokimije, gubitak sluha, pozitivne meningealne znakove, paralizu plicae vocalis, promjene stanja svijesti i sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (13).

1.6. KLINIČKE VARIJANTE

1.6.1. Akutna inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija (AIDP)

Najčešći oblik GBS u Europi i sjevernoj Americi je akutna upalna demijelinizacijska polineuropatija, koja se pojavljuje u 85-90% bolesnika (4). Tipična klinička prezentacija AIDP-a je progresivna slabost mišića koja započinje na nogama te zahvaća sva četiri ekstremiteta. U drugom tjednu od početka bolesti nastupa kulminacija bolesti u 50% bolesnika, a do kraja 4-tog tjedna u 90% bolesnika. Mišićna slabost na rukama izraženija je u proksimalnom nego u distalnom dijelu. Slabost orofaringelane muskulature je prisutna u 40% bolesnika. Oporavak mišićne slabosti obično nastaje nakon jednog do četiri tjedna od kulminacije bolesti. U 1/3 bolesnika potrebna je mehanička ventilacija. Osjetni simptomi (parestezije) obično prethode ovom obliku GBS. U 2/3 bolesnika nastaju autonomne disfunkcije, od kojih je najčešća sinusna tahikardija. Najranije promjene u neurofiziološkim istraživanjima koje se vide kod bolesnika s AIDP su produžen ili odsutan F val (4).

1.6.2. Akutna motorna aksonalna neuropatija (AMAN)

Akutna motorna aksonalna neuropatija je primarno aksonalni oblik GBS-a kojem u većini slučajeva prethodi infekcija s *Campylobacter jejuni* (15). Češće se javlja u zemljama Dalekog istoka npr. Japanu i Kinu te kod mlađih ljudi. U AMAN-u su očuvani duboki tetivni refleksi, a osjetni živci nisu zahvaćeni. U kliničkoj slici i oporavku nema značajnije razlike u odnosu na AIDP (16).

1.6.3. Akutna motorno-senzorna aksonalna neuropatija (AMSAN)

Uz AMAN, ovaj oblik aksonalnog GBS-a češći u nekim dijelovima Kine te u Japanu i Meksiku, što potvrđuje i istraživanje američkih autora (5). AMSAN je teži oblik od AMAN-a u kojem su uz motorna vlakna, zahvaćena i osjetna, sa značajnom aksonalnom degeneracijom.

1.6.4. Miller Fisher sindrom (MFS)

U tipičnoj prezentaciji, MFS se očituje oftalmoplegijom, ataksijom i arefleksijom. U 25% bolesnika će se razviti slabost ekstremiteta (17). U nepotpunim oblicima ove bolesti prisutna je samo oftalmoplegija bez ataksije ili ataksija bez oftalmoplegije. Prisutnost protutijela na GQ1b je dokazana u 85-90% bolesnika (18).

Ukoliko je MFS povezan s encefalitisom moždanog debla, tada govorimo o **Bickerstaff encefalitisu**. Nije samo klinički povezan s MFS, već je i za Bickerstaffov encefalitis karakteristična prisutnost protutijela na GQ1b gangliozid i dobar odgovor na terapiju plazmaferezom ili intravenskim imunoglobulinima (19).

1.6.5. Faringealna-cervikalna-brahijalna slabost

Ovo je oblik GBS obilježen slabošću mišića orofarinksa, vrata i ramena, udružen s poremećajem gutanja (20). Neki bolesnici s ovim oblikom GBS imaju dokazana IgG na GT1a, GQ1b i rjeđe na GD1a.

1.6.6. Paraparetički oblik

Ovaj blagi oblik GBS karakterizira slabost ograničena na donji dio tijela (21).

1.6.7. Rjeđi oblici GBS-a

Akutna pandisautonomija se očituje proljevima, slabošću, povraćanjem, bolovima u trbuhu, ileusom, ortostatskom hipotenzijom, urinarnom retencijom, abnormalnostima zjenice, poremećajima srčanog ritma, poremećajima znojenja, salivacije i suznog aparata (5).

Čisti osjetni oblik GBS koji zahvaća debela osjetna vlakna, dovodi do značajne senzorne ataksije. Često su prisutna protutijela na GD1b (22).

1.7. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza GBS se temelji na kliničkoj slici, analizi likvora i EMNG nalazu. U kliničkoj slici dominira progresivna, simetrična mišićna slabost, uz oslabljene ili odsutne duboke tetivne reflekse. Mišićna slabost varira od blage slabosti do gotovo potpune paralize mišića udova, lica, dišnih i bulbarnih mišića.

Analizom likvora nalazima albuminocitološku disocijaciju, odnosno proteinorahiju uz normalan broj leukocita. U prvom tjednu od početka bolesti, 18-22% bolesnika ima povišene proteine u likvoru, dok je u trećem tjednu ovaj nalaz prisutan u 75% bolesnika (23).

Asbury-Cornblathovi dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze GBS temeljem EMNG obrade uključuju (24): blok provođenja u najmanje jednom ispitivanom živcu; usporenje motoričkih brzina provodljivosti u najmanje 2 ispitivana živca ($< 80\%$ donje granice normale ako je amplituda CMAP-a $> 80\%$ donje granice normale ili $< 70\%$ donje granice normale ako je amplituda CMAP-a $< 80\%$ donje granice normale); produljeni DML u najmanje 2 ispitivana živca ($> 125\%$ gornje granice normale ako je amplituda CMAP-a $> 80\%$ donje granice normale ili $> 150\%$ gornje granice normale ako je amplituda CMAP-a $< 80\%$ donje granice normale); F-val u najmanje 2 ispitivana živca odsutan je ili je latencija $> 120\%$ gornje granice normale ako je amplituda CMAP-a $> 80\%$ donje granice normale ili je latencija $> 150\%$ gornje granice normale ako je amplituda CMAP-a $> 80\%$ donje granice normale. Za potvrdu dijagnoze moraju biti zadovoljena najmanje 3 navedena kriterija. Kliničke neuroelektrofiziološke studije su pokazale da je riječ o akutnoj polineuropatiji s dominantno demijelinizacijskim karakteristikama u AIDP, dok u AMAN i AMSAN dominiraju aksonalna oštećenja.

Antigangliozidna antitijela usmjerena na epitope mijelina i Schwannovih stanica dovode do demijelinizacijskog, a ona usmjerena na epitope aksonalne membrane do aksonalnog oblika GBS-a. U 85-90% slučajeva s MFS oblikom GBS-a prisutna su protutijela na GQ1b. Protutijela na GM1, GD1a, GalNac-GD1a i GD1b nalaze se u aksonalnim varijantama GBS. Protutijela na GT1a su povezana s otežanim gutanjem, dok se protutijela na GD1b nalaze u čistim osjetnim oblicima GBS.

Dijagnostički kriteriji za GBS (25):

Obvezni kriteriji su:

- progresivna slabost više od jednog ekstremiteta
- arefleksija ili značajna hiporefleksija ekstremiteta

Dodatni kriteriji su:

- progresija simptoma tijekom 4 tjedna

- relativna simetrija simptoma
- umjereno oštećenje osjeta
- zahvaćanje moždanih živaca (osobito n.VII)
- oporavak koji počinje tijekom 4 tjedna od završetka progresije bolesti
- autonomna disfunkcija
- afebrilitet na početku bolesti
- albuminocitološka disocijacija u likvoru
- brzina provođenja živaca usporena ili postoji blok provođenja nakon nekoliko tjedana od početka bolesti

Protiv dijagnoze GBS govore:

- Značajna asimetrija slabosti
- Disfunkcija sfinktera
- Broj leukocita u likvoru veći od 50/3.
- Jasan osjetni nivo

1.8. LIJEČENJE

Liječenje GBS zahtjeva hospitalizaciju zbog praćenja respiratornih i vegetativnih funkcija, kao i primjene imunomodulacijske terapije. U određenih bolesnika potrebno je i liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja, a riječ je uglavnom o bolesnicima s težom kliničkom slikom i mogućom vegetativnom disfunkcijom. Unatoč svim mjerama hospitalnog liječenja, još i danas smrtni se ishod pojavljuje u oko 5% bolesnika (26).

Liječenje GBS možemo podijeliti na suportivno (fizikalna terapija, mehanička ventilacija, prevencija tromboembolijskih incidenata, terapija boli, psihološka pomoć) i imunomodulacijsko. Blaži oblici bolesti se liječe na odjelima. Imunomodulacijska terapija uključuje plazmaferezu i intravensku primjenu imunoglobulina.

Prvi poznati oblik liječenja GBS je bila terapija izmjenom plazme (plazmafereza). Uloga plazmafereze je prvenstveno u uklanjanju protutijela i sustava komplementa, čime se smanjuje daljnje oštećenje živaca. Plazmafereza se primjenjuje rutinski obično po sljedećem rasporedu: 5 postupaka obično svaki drugi dan. Važno je započeti s primjnom plazmafereze što ranije, najbolje tijekom prvog tjedna od početka bolesti (27).

Drugi oblik liječenja je intravenska primjena imunoglobulina, a primjenu je potrebno započeti unutar prva dva tjedna od pojave bolesti. Uloga imunoglobulina u liječenju GBS je u neutralizaciji protutijela i inhibiciji protutijelima posredovane aktivacije komplementa, što opet dovodi do smanjenja ozljede živaca i bržeg kliničkog oporavka. Prema standardnim protokolima imunoglobulini se apliciraju u dozi od 0.4 g/kg tjelesne težine dnevno kroz 5 dana. U mnogim centrima primjena imunoglobulina je zamijenila plazmaferezu kako zbog jednostavnosti primjene tako i zbog podjednake učinkovitosti (28). Kontraindikacije za primjenu imunoglobulina su: niska razina serumskog imunoglobulina A (IgA), uznapredovala bubrežna insuficijencija, nekontrolirana hipertenzija i hiperosmolarna stanja.

Primjena kortikosteroida kontraindicirana je kod bolesnika s GBS te ista može dovesti do pogoršanja simptoma. U nekih bolesnika nakon plazmafereze ili primjene i.v. imunoglobulina ne dolazi do oporavka ili dolazi do daljnjeg pogoršanja bolesti. U ovom slučaju preporuča se preispitati dijagnozu.

1.8. PROGNOZA

U 74% bolesnika je zabilježena progresija simptoma unutar 2 tjedna. Potom je slijedila stabilizacija simptoma (bolest nije napredovala) unutar 2 do 4 tjedna, a potom je u 67% bolesnika došlo do spontanog oporavka (13). Vrijeme oporavka je primjenom plazmafereze ili imunoglobulina skraćeno za 40-50%.

Faktori koji su povezani s lošijom prognozom su: starija životna dob, brz početak bolesti (manje od sedam dana), teška mišićna slabost pri hospitalizaciji, potreba za mehaničkom ventilacijom i redukcija amplitude motornog odgovora distalno za više od 20% (29). Lošija prognoza bolesti je povezana s aksonalnim oblicima sindroma. U 80-84% bolesnika koji su imali poteškoće pri hodanju dolazi do djelomičnog oporavka unutar šest mjeseci do jedne godine, dok do potpunog oporavka dolazi u 60% bolesnika.

Mortalitet je oko 5%. Smrtnost je i veća u onih bolesnika koji su bili na mehaničkoj ventilaciji, te iznosi oko 20%. Najčešći uzroci smrti su: ARDS, sepsa, plućna embolija i srčani arrest (29). Relaps je zabilježen u 4-6% bolesnika liječenih izmjenom plazme i 5.2% liječenih imunoglobulinima.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja

1. Prikupiti podatke o ukupnom broju oboljelih od GBS-a u OB Dubrovnik u 4-godišnjem periodu (01.01.2016.-31.12.2019.).

2. Razvrstati bolesnike s GBS-om po dobi, spolu, varijanti GBS-a, prisutnosti antigangliozidnih antitijela, prethodnoj respiratornoj ili gastrointestinalnoj infekciji, potrebi za mehaničkom ventilacijom, trajanju hospitalizacije te ishodu liječenja.

3. Odrediti učestalost GBS-a u OB Dubrovnik, a dobiveni rezultat usporediti s rezultatima epidemioloških studija u Republici Hrvatskoj i inozemstvu.

2.2. Hipoteza

Incidencija GBS-a u OB Dubrovnik nije viša u usporedbi s ostatkom Republike Hrvatske i svjetskom populacijom.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici

Ispitanici su svi bolesnici liječeni od GBS-a u OB Dubrovnik u periodu od 01.01.2016. do 31.12.2019. Kriterij uključenja je utvrđena dijagnoza GBS-a. U ovo presječno retrospektivno istraživanje je uključen 21 pacijent. Isključeni su pacijenti koji boluju od kronične upalne demijelinizacijske polineuropatije (CIDP) i drugih sličnih neuroloških bolesti.

Za provedbu istraživanja odnosno korištenje medicinske dokumentacije iz bolničkog informacijskog sustava OB Dubrovnik dobiveno je odobrenje Etičkog povjerenstva OB Dubrovnik.

3.2. Mjesto istraživanja

Odjel za neurologiju, OB Dubrovnik.

3.3. Metoda prikupljanja i obrade podataka

Podaci su prikupljeni pretraživanjem bolničkog informacijskoga sustava OB Dubrovnik, koristeći šifru G 61.0 međunarodne klasifikacije bolesti (MKB) 10. revizija. Prikupljeni podaci su uneseni u program Microsoft Excel za obradu podataka i prikazani su u programu za obradu teksta Microsoft Word.

3.4. Opis istraživanja

Radi se o presječnom retrospektivnom istraživanju koje obuhvaća 4-godišnji period od 2016. do 2019. godine. Analizirane su povijesti bolesti dostupne u bolničkom informacijskom sustavu OB Dubrovnik.

Kod svakog bolesnika su promatrani slijedeći parametri: dob, spol, datum prijema i otpusta, trajanje hospitalizacije, postojanje prethodne respiratorne ili gastrointestinalne infekcije, prisutnost antigangliozidnih antitijela, primijenjena terapija, potreba za mehaničkom ventilacijom, ishod liječenja.

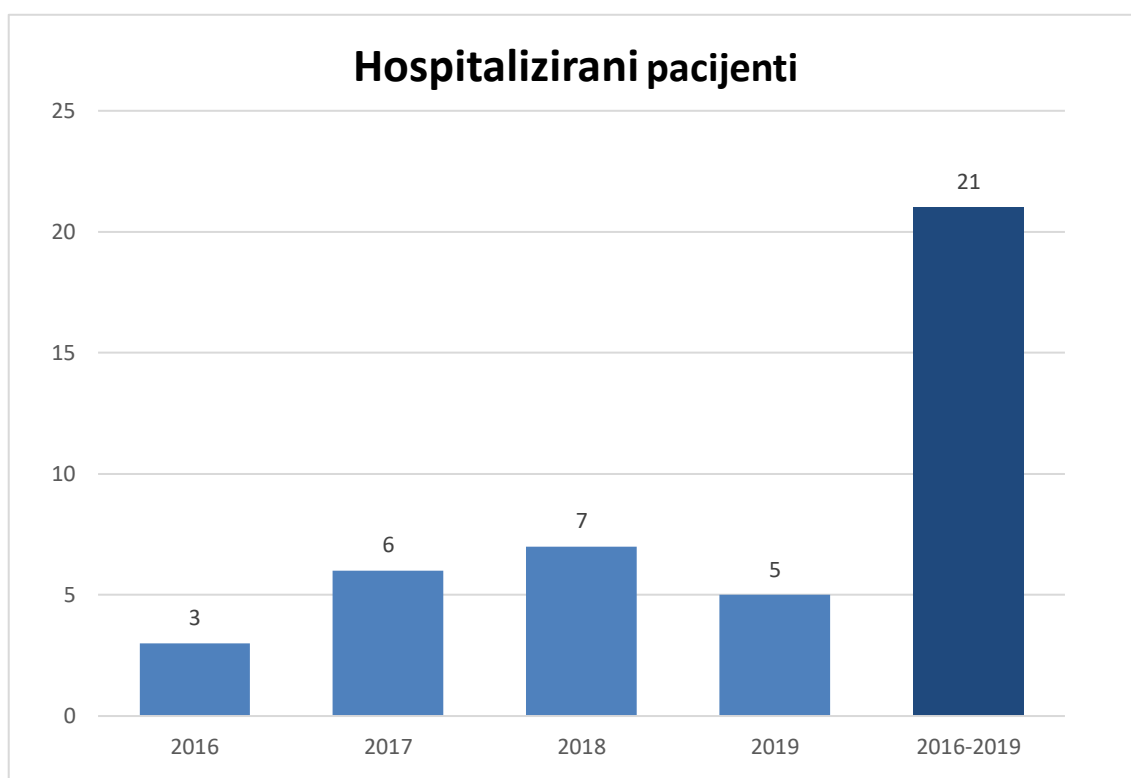
Kao izvor podataka o populaciji Dubrovačko-neretvanske županije (DNŽ) korišteni su podaci popisa stanovništva Republike Hrvatske (RH) iz 2021. godine dostupni na web stranici Državnog zavoda za statistiku.

3.5. Statistička obrada

Statistička obrada podataka provedena je koristeći statistički paket IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 23.0 (IBM, Armonk, NY).

4. REZULTATI

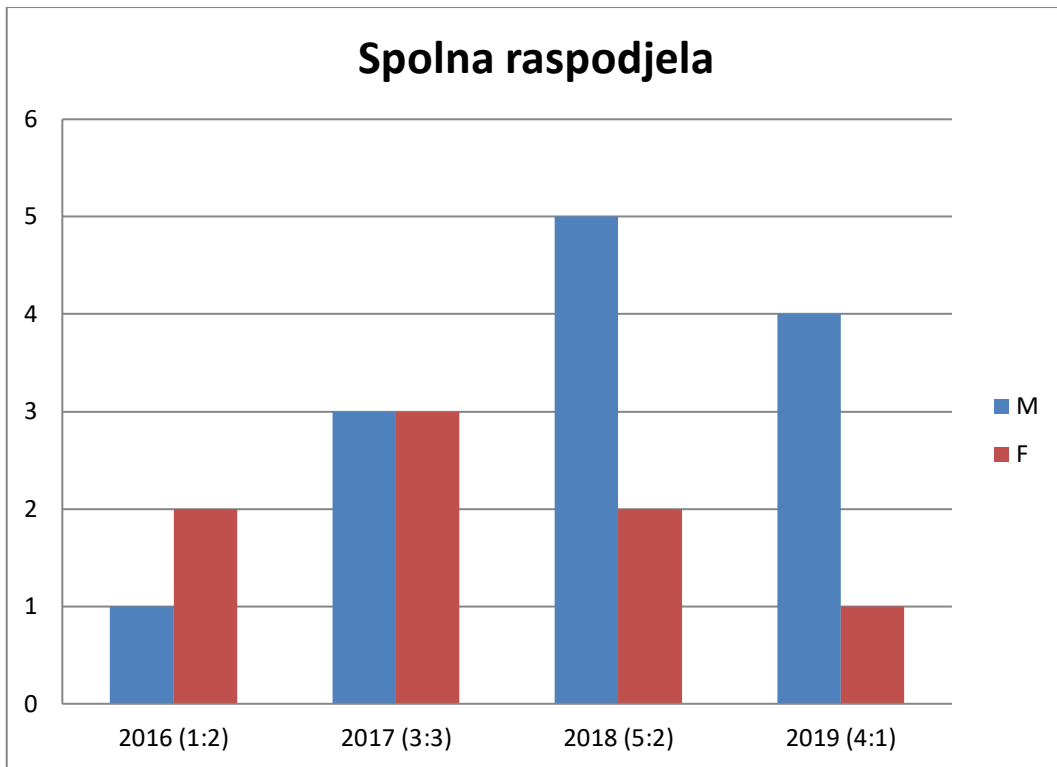
U ovo presječno retrospektivno istraživanje u razdoblju od 01.01.2016. do 31.12.2019. godine, pregledom podataka iz bolničkog informacijskog sustava OB Dubrovnik, uključen je 21 odrasli pacijent s potvrđenom dijagnozom GBS-a. Najviše slučajeva zabilježeno je 2018. i to sedam, a najmanje 2016. godine svega tri (Sl. 3).



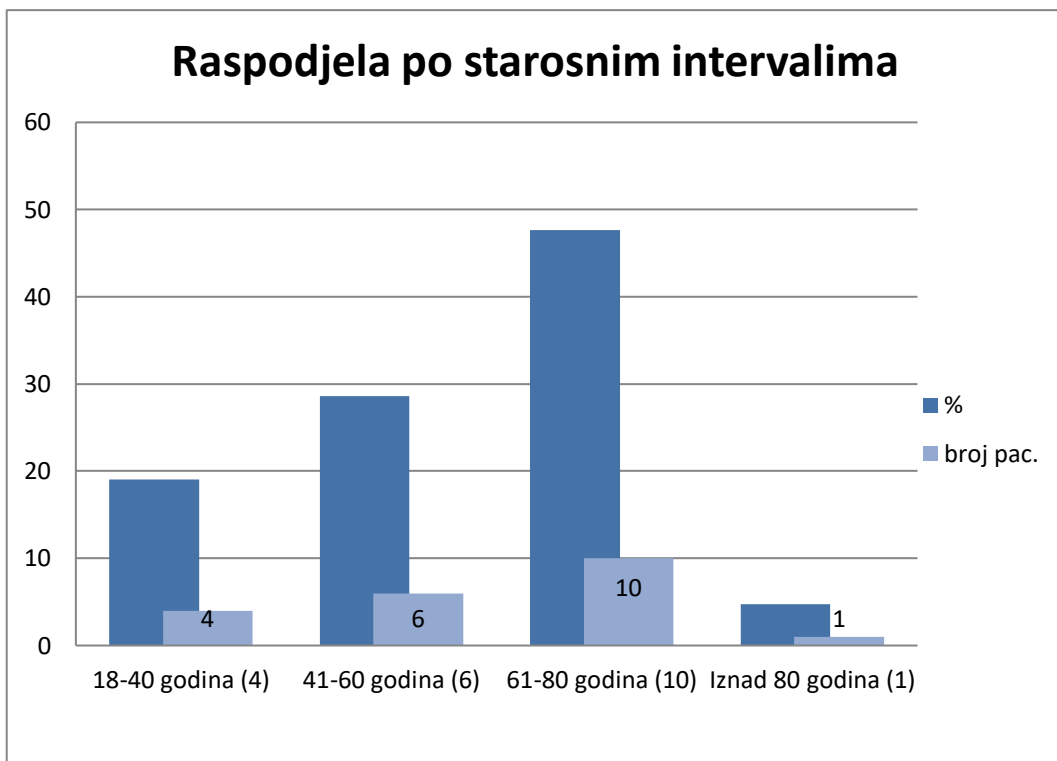
Slika 3. Grafički prikaz broja pacijenata po kalendarskoj godini

Od ukupnog broja bolesnika gotovo dvije trećine, odnosno 61,90%, čine osobe muškog spola, a žene su zastupljene s 38,09% (Sl. 4).

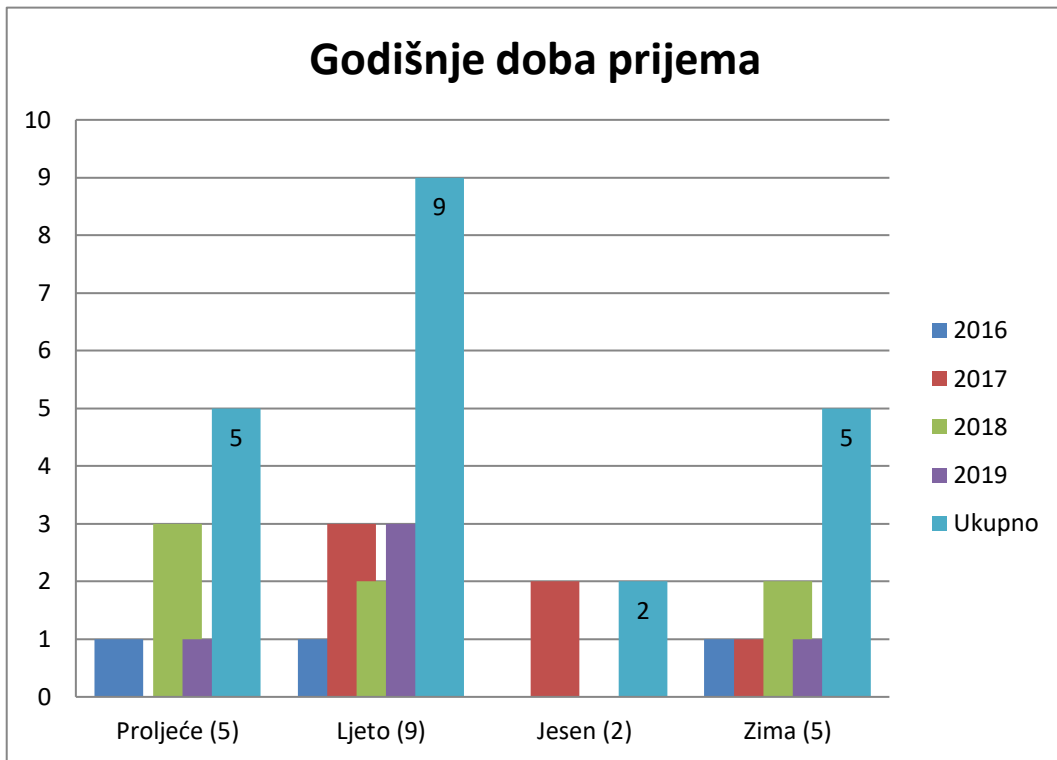
Najmlađi pacijent imao je 27 godina, a najstariji 88 godina. Najveći dio od ukupnog broja oboljelih od GBS-a čine pacijenti u dobnom intervalu od 61 do 80 godina sa udjelom od 47,61% (Sl. 5).



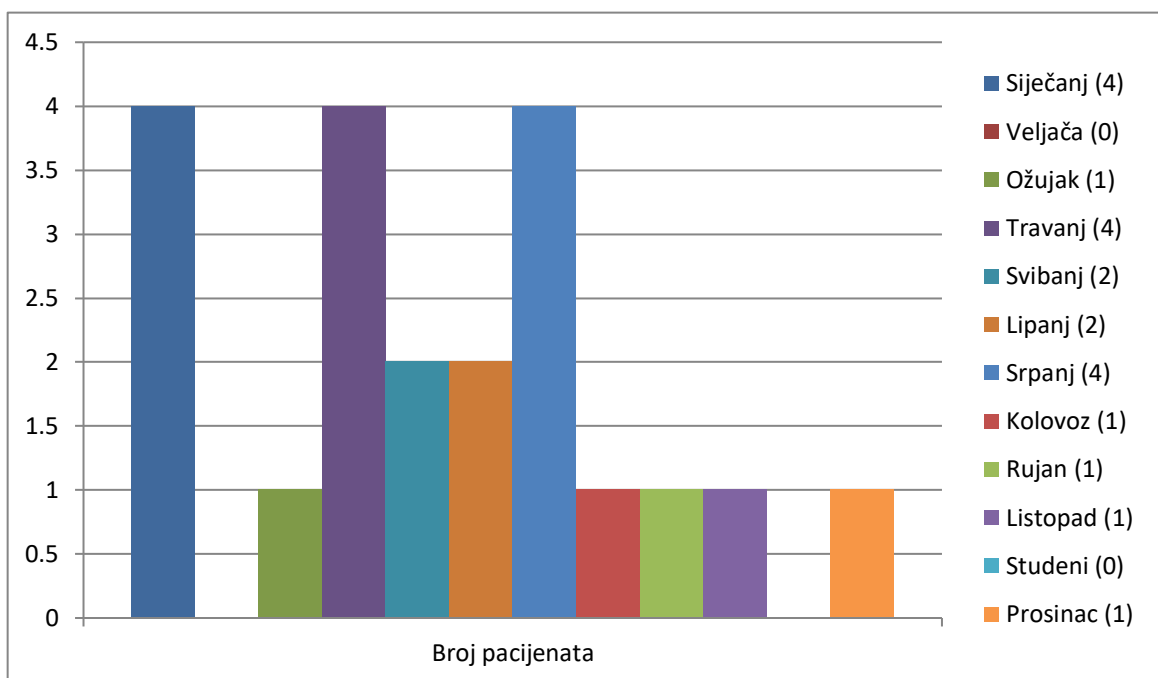
Slika 4. Grafički prikaz oboljelih po spolu



Slika 5. Grafički prikaz oboljelih od GBS-a po dobi u starosnim intervalima.

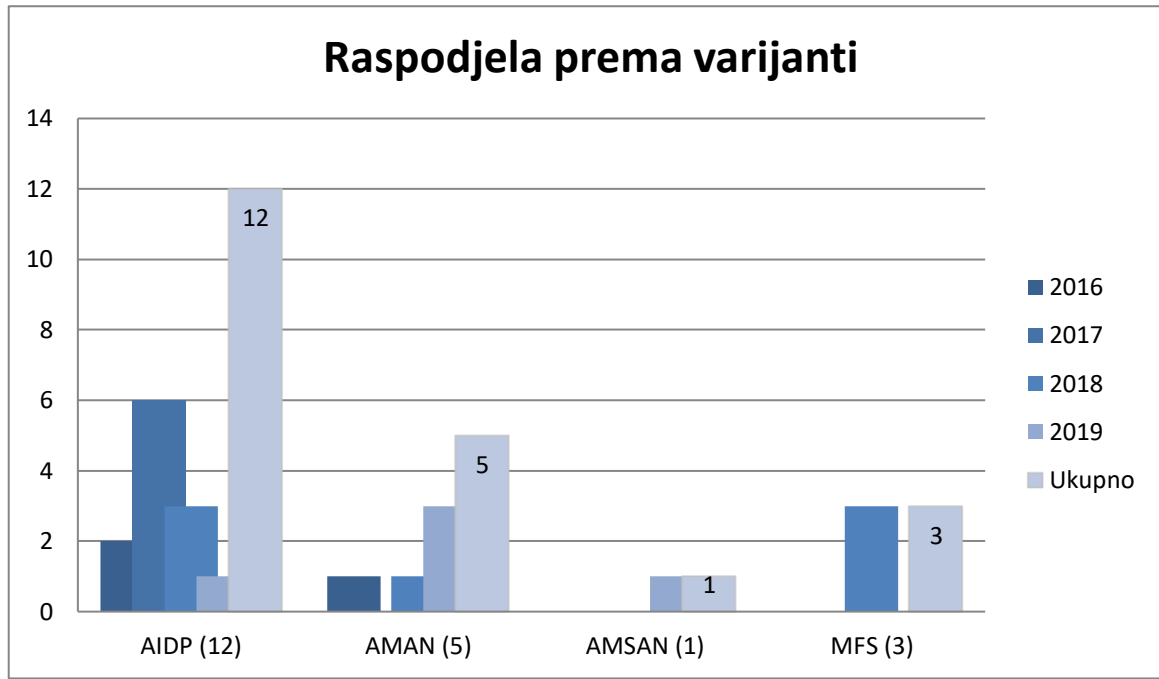


Slika 6. Grafički prikaz obolijevanja u odnosu na godišnje doba



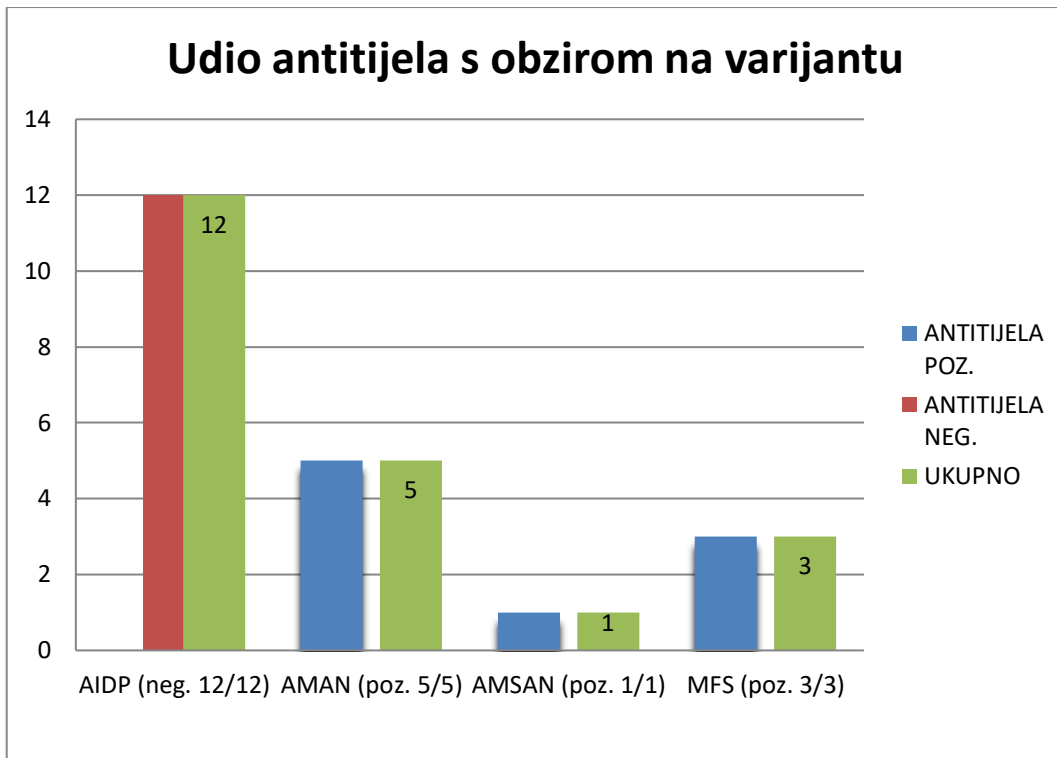
Slika 7. Grafički prikaz obolijevanja u odnosu na mjesec

Raspodjela bolesnika obzirom na mjesec prijema u OB Dubrovnik pokazuje najveći broj hospitalizacija tijekom ljeta (Sl. 6). Godišnji prosjek zaprimanja pacijenata s ovom dijagnozom je 5,25. Najviše evidentiranih slučajeva je u siječnju, travnju i srpnju, a najmanje u veljači i studenom (Sl. 7).

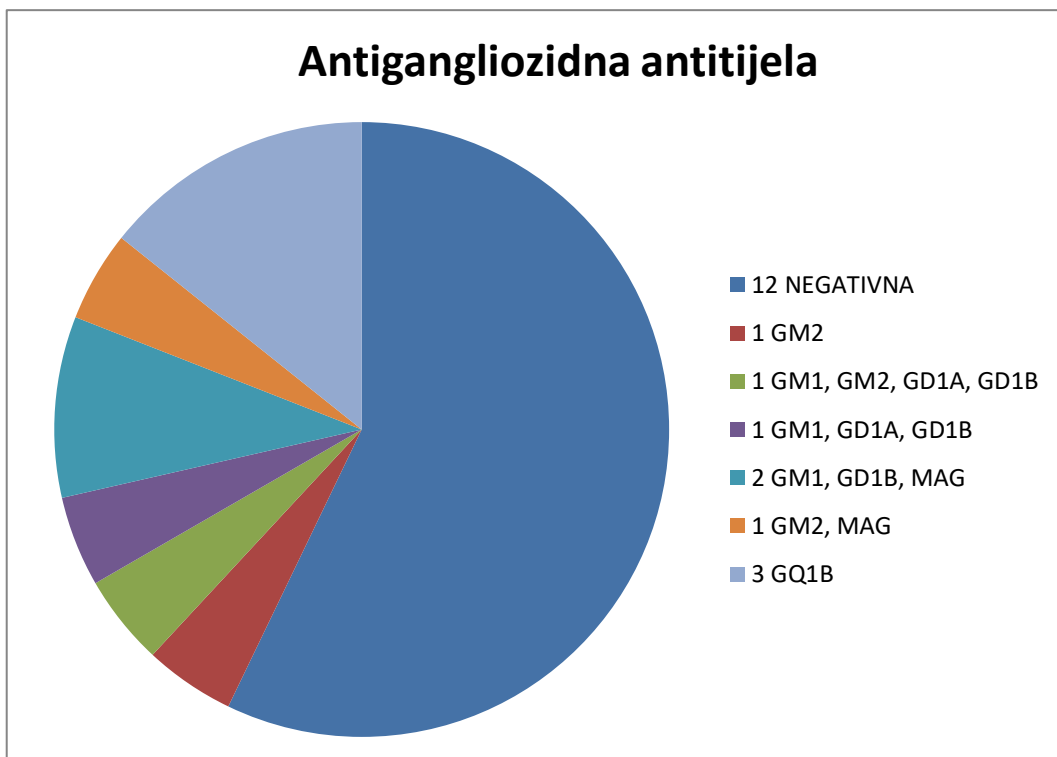


Slika 8. Grafički prikaz oboljelih prema varijanti GBS-a

AIDP čini većinu slučajeva GBS-a (57,14%), a ostale varijante su mnogo rjeđe, AMAN (23,80%), MFS (14,28%), AMSAN (4,76%) (Sl. 8).

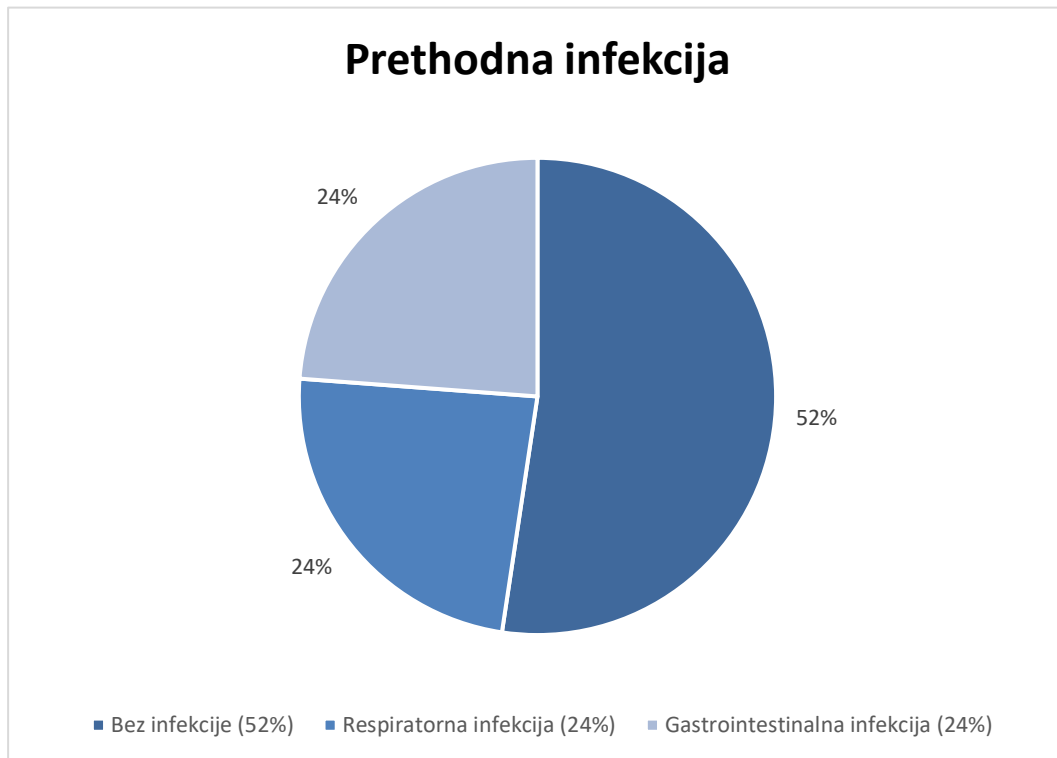


Slika 9. Grafički prikaz nalaza antigangliozidnih antitijela s obzirom na tip GBS-a



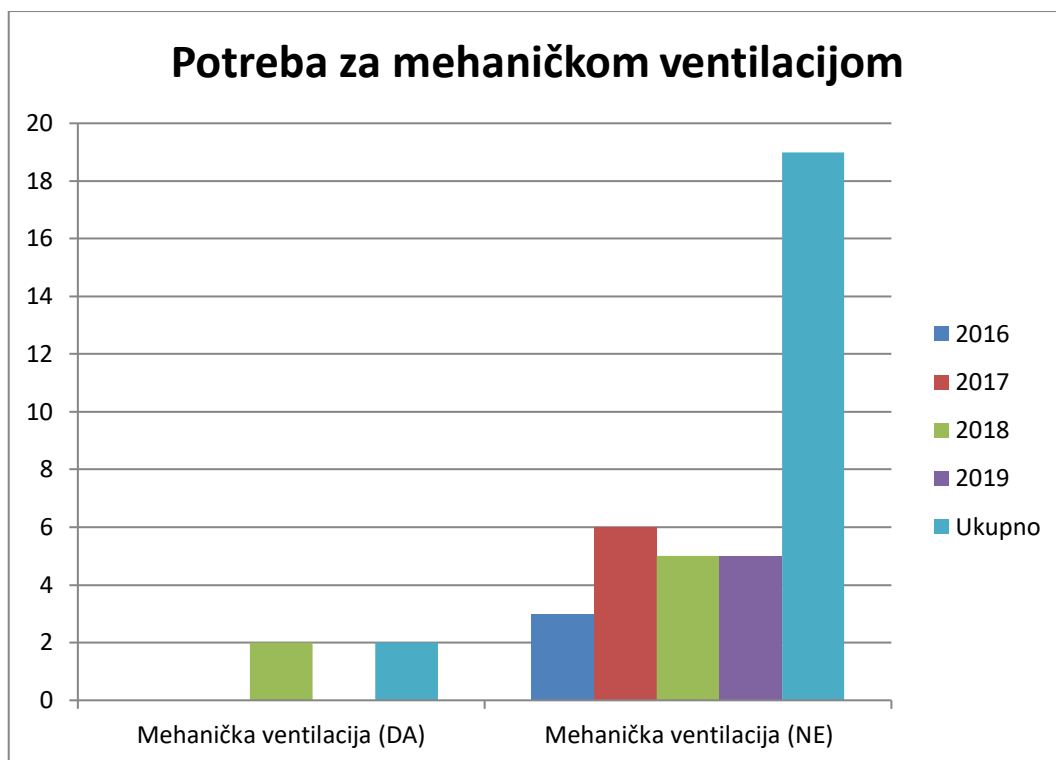
Slika 10. Grafički prikaz raspodjele tipova antigangliozidnih antitijela

Antigangliozidna antitijela bila su negativna kod svih slučajeva AIDP i pozitivna kod svih ostalih varijanti (Sl. 9). Sva 3 slučaja MFS imala su pozitivna anti-GQ1B, a jedini slučaj AMSAN imao je pozitivna čak 4 tipa antitijela (GM1, GM2, GD1A, GD1B) (Sl. 10).



Slika 11. Prikaz udjela i vrste infekcija u ukupnom broju oboljelih od GBS-a.

GBS-u je prethodila respiratorna (24%) i gastrointestinalna infekcija (24%), a u 52% slučajeva nije bilo anamnestičkih podataka o prethodnim infekcijama (Sl. 11).



Slika 12. Grafički prikaz oboljelih prema potrebi za mehaničkom ventilacijom

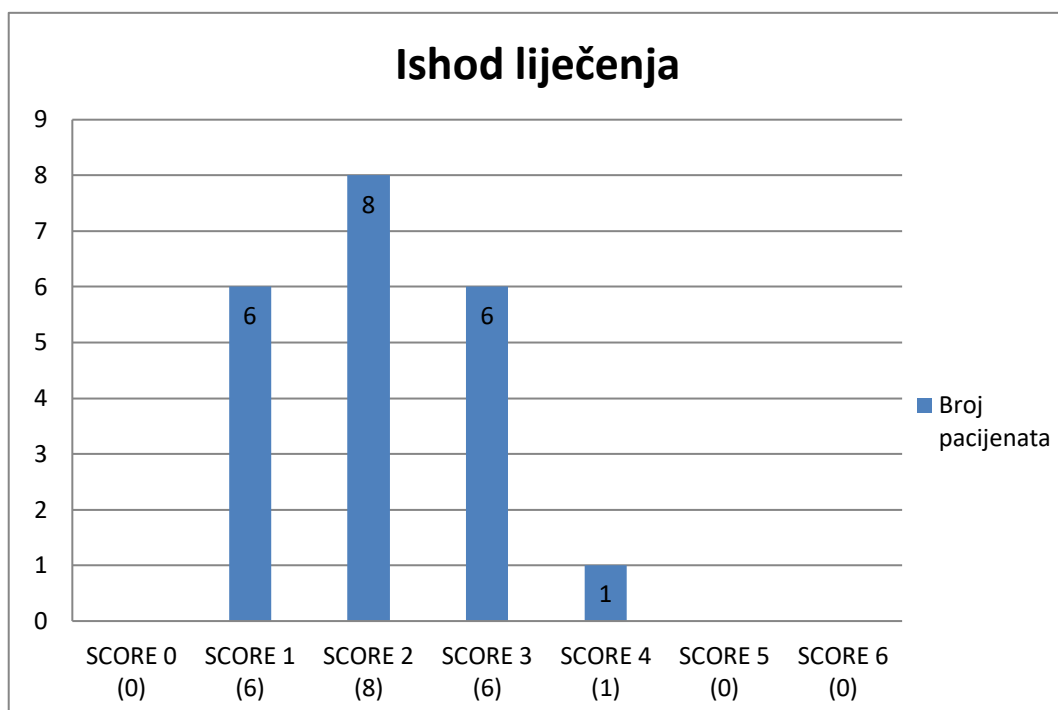
Mehanička ventilacija primijenjena je u liječenju svega 2 pacijenta i to tijekom 2018. godine (Sl. 12). Jedan od pacijenata na mehaničkoj ventilaciji je imao AMAN, a drugi MFS.

Obzirom da OB Dubrovnik ne raspolaže plazmaferezom, svi pacijenti (ukupno 21) su liječeni i.v. imunoglobulinima po standardnoj shemi – 0,4 grama/kg TT/dan kroz 5 dana.

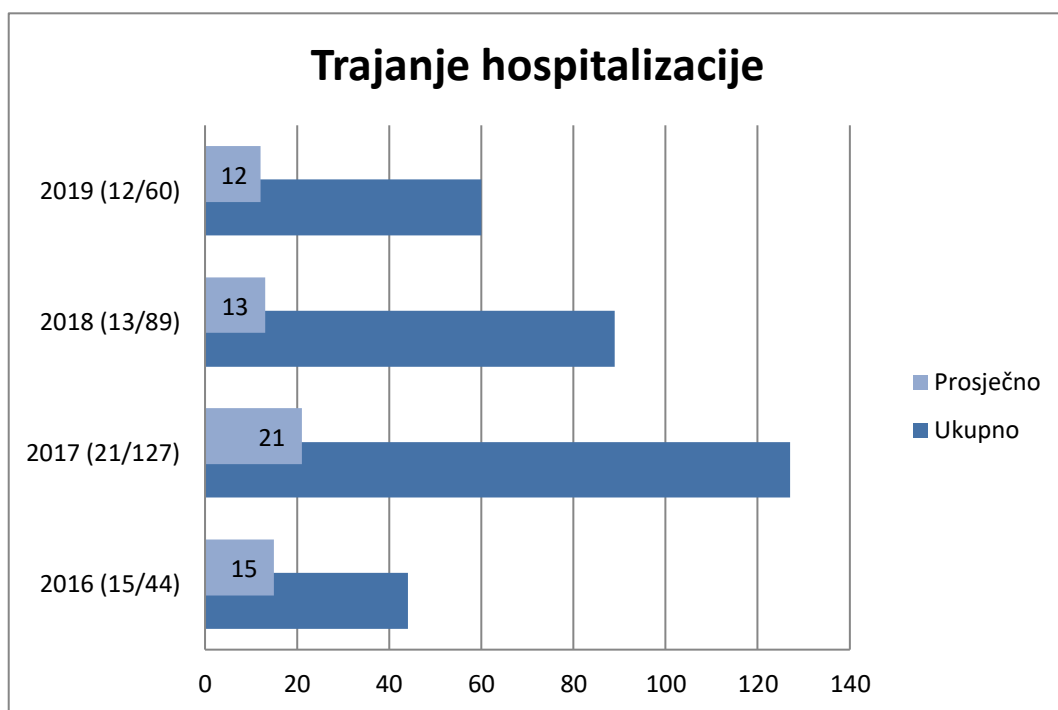
Za prikaz ishoda liječenja pacijenata s GBS korištena je modificirana skala onesposobljenosti Hughesa i sur. (30). Ova skala ima „score“ od 0-6:

- 0 (bez simptoma bolesti)
- 1 (minorni simptomi ili znaci neuropatije, ali je pacijent sposoban za manualni rad)
- 2 (pacijent može hodati bez pomagala, ali nije sposoban za manualni rad)
- 3 (pacijent može hodati, uz pomoć štapa, pomagala ili druge osobe)
- 4 (pacijent je nepokretan, u krevetu ili invalidskim kolicima)
- 5 (neophodna je asistirana ventilacija)
- 6 (smrtni ishod)

U promatranom četverogodišnjem period nisu zabilježeni smrtni slučajevi uzrokovani GBS-om (Sl. 13).



Slika 13. Grafički prikaz ishoda liječenja



Slika 14. Grafički prikaz trajanja hospitalizacije zbog GBS

Najkraća hospitalizacija je bila 5, a najduža 75 dana. Srednja vrijednost trajanja hospitalizacije iznosila je 15.25 dana. 76% pacijenata je hospitalizirano u trajanju kraćem od 15 dana, a 52% je liječeno u razdoblju kraćem od 10 dana (Sl. 14).

Prema posljednjem popisu stanovništva Republike Hrvatske iz 2021., u Dubrovačko-neretvanskoj županiji ukupno je živjelo 115.862 ljudi. Shodno tome, izračunata je incidencija GBS-a u Dubrovačko-neretvanskoj županiji.

Godine 2016. evidentirana su 3 slučaja te je incidencija GBS-a 2.59 na 100.000 stanovnika, 2017. godine bilo je 6 slučajeva i incidencija iznosi 5,18 na 100.000. U 2018. godini na evidentiranih 7 slučajeva izračunata je incidencija od 6,04 na 100.000, 2019. godine bilo je 5 slučajeva i incidencija iznosi 4,32 na 100.000 stanovnika.

Prosječna četverogodišnja incidencija (2016.–2019.) GBS-a u Dubrovačko neretvanskoj županiji iznosi 4,53 na 100.000 stanovnika. Tablica 1. sadrži pregledni prikaz navedenih rezultata.

Tablica 1. Incidencije GBS-a u DNŽ po godinama od 2016. do 2019.

Godina	2016.	2017.	2018.	2019.	2016-2019.
Broj pacijenata	3	6	7	5	21
Broj stanovnika DNŽ	115.862	115.862	115.862	115.862	115.862
Incidencija	2,59	5,18	6,04	4,32	4,53

Ako pri izračunu incidencije izuzmemo strane osiguranike liječene u OB Dubrovnik (ukupno 4, 2 tijekom 2017. i 2 tijekom 2019. godine) onda incidencija GBS u DNŽ za 2017. Godinu iznosi 3,45, a za 2019. godinu 3,67. Prosječna četverogodišnja incidencija (2016. – 2019.) GBS-a u DNŽ u tom slučaju iznosi 3,67 na 100.000 stanovnika (Tablica 2.). U navednom periodu (2016.-2019.) u DNŽ je prema podacima Hrvatske turističke zajednice prosječno boravilo 2.000.000 prijavljenih turista godišnje. Ukoliko bi se ovaj broj uzeo u obzir vrijednosti godišnjih i prosječne incidencije za navedeni četverogodišnji period bi bile značajno niže.

Tablica 2. Incidencije GBS-a u DNŽ po godinama od 2016. do 2019. (bez oboljelih stranaca)

Godina	2016.	2017.	2018.	2019.	2016-2019.
Broj pacijenata	3	4	7	3	17
Broj stanovnika DNŽ	115.862	115.862	115.862	115.862	115.862
Incidencija	2,59	3,45	6,04	2,59	3,67

5. RAZRADA

U ovom presječnom retrospektivnom istraživanju koje obuhvaća 4-godišnje razdoblje od 2016. do 2019. godine, uključen je 21 bolesnik s potvrđenom dijagnozom GBS-a. Podaci su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava OB Dubrovnik. Najmlađi pacijent imao je 27 godina, a najstariji 88 godina.

Iz prikazanih rezultata može se uočiti da je incidencija GBS-a u OB Dubrovnik značajno viša od prosječnih vrijednosti na razini RH i zapadnog svijeta. Najveći udio od ukupnog broja oboljelih od GBS-a čine pacijenti u dobnom intervalu od 61 do 80 godina što odgovara rezultatima sličnih studija. Bolest dominantno zahvaća muški spol, što je rijetkost, uzevši u obzir autoimunu etiologiju GBS-a. AIDP je najčešća varijanta GBS-a. Najviše slučajeva GBS-a evidentirano je tijekom ljeta, uz godišnji prosjek zaprimanja pacijenata od 5,25. Prosječno trajanje hospitalizacije na Odjelu za neurologiju OB Dubrovnik za pacijente s GBS-om bilo je 15 dana. Najviše evidentiranih slučajeva je u siječnju, travnju i srpnju, a najmanje u veljači i studenom.

Prvo veće javljanje GBS-a u OB Dubrovnik evidentirano je tijekom siječnja i travnja. Cijepljenje protiv gripe počinje početkom studenog i do kraja prosinca se cijepi većina osoba koje se odazivaju na cijepljenje. Period za eventualni nastanak GBS-a se očekuje unutar 6 tjedana od cijepljenja. Dakle, za očekivati je eventualne slučajeve GBS-a koji se jave nakon cijepljenja u periodu od studenog do siječnja. Nadalje, epidemija gripe bi počinjala u drugoj polovici siječnja te se eventualni slučajevi GBS-a kao posljedica gripe mogu se očekivati od veljače do travnja (8). Prema rezultatima ovog istraživanja, u periodu od studenog do siječnja, kad bi se očekivali slučajevi GBS-a uzrokovanog cijepljenjem, broj bolesnika s GBS-om je manji u odnosu na ostatak godine na koji otpada 77% svih hospitalizacija zbog GBS-a. S druge strane, jedan dio većeg broja slučajeva u travnju može sugerirati povezanost s mogućim oboljenjem od gripe. Napominjem da su ovi navodi hipotetski obzirom da nisam imala mogućnost uvida u cjepni status svakog pojedinog bolesnika kao i podatke o ev. preboljeloj gripi.

Drugo veće javljanje GBS-a u OB Dubrovnik je u mjesecu srpnju, što se može povezati s većim brojem turista, stranih državljana u DNŽ. Prema posljednjem popisu stanovništva RH

u DNŽ je ukupno živjelo 115.862 stanovnika (31). Ukupan broj oboljelih od GBS-a prema podacima iz bolničkog informacijskog sustava OB Dubrovnik za razdoblje od 2016. do 2019. godine bio je 21. Prema tablici 1., 2016. godine su evidentirana 3 slučaja te je incidencija GBS-a 2,59 na 100 000 stanovnika, 2017. godine 6 slučajeva i incidencija 5,18 na 100 000, 2018. godine 7 slučajeva i incidencija 6,04 na 100 000, 2019. godine 5 slučajeva i incidencija 4,32 na 100 000 stanovnika.

Prosječna 4-godišnja incidencija (2016.-2019.) u OB Dubrovnik iznosi 4,53 na 100 000 stanovnika. Dakle riječ je o značajno višoj incidenciji nego u ostatku RH i zapadnog svijeta (8,32). Razlog višoj incidenciji leži u tome što dio stanovništva iz pograničnog područja Bosne i Hercegovine (BiH) gravitira Dubrovniku i koristi zdravstvene usluge koje pruža OB Dubrovnik. Još važniji razlog predstavlja veliki broj turista koji godišnje posjeti DNŽ. Prema podacima turističke zajednice RH radi se o prosječno 2 milijuna turista.

Nakon uklanjanja iz statističke obrade podataka 4 pacijenta strana osiguranika (turista), i to 2 iz 2017. godine i 2 iz 2019. godine (državljeni Španjolske, SAD-a, BiH, Njemačke) nešto su manje incidencije za te dvije godine (Tablica 2). 2017. Godine, 4 slučaja i incidencija 3,45 na 100 000, 2019. Godine, 3 slučaja i incidencija 2,59 na 100 000 stanovnika. Prosječna 4-godišnja incidencija (2016.-2019.) u OB Dubrovnik iznosi 3,67 na 100 000 stanovnika te je i dalje značajno viša nego u ostatku RH i zapadnog svijeta (8,32). I ovako dobivene rezultate incidencije treba uzeti s oprezom obzirom na problem identifikacije „nazivnika“, odnosno postavlja se pitanje kako inkorporirati ogroman broj turista u ukupnu populaciju DNŽ s ciljem određivanja točne incidencije, koja bi u tom slučaju očekivano bila manja. Prema tome, nul hipoteza nije potvrđena, ali su neophodna daljnja istraživanja koja će uzeti u obzir migracije stanovništva kroz DNŽ.

Što se tiče pojedinih varijanti GBS-a najzastupljenija je AIDP (57,14%), a ostale varijante su mnogo rjeđe, AMAN (23,80%), MFS (14,28%), AMSAN (4,76%) (Sl. 8). Dobiveni rezultati su u skladu s pregledanom dostupnom literaturom (33). GBS je prethodila respiratorna (24%) i gastrointestinalna infekcija (24%), a u 52% slučajeva nije bilo anamnestičkih podataka o prethodnim infekcijama (Sl. 11). Mehanička ventilacija primijenjena je u liječenju svega 2 pacijenta (9,5%) i to tijekom 2018. godine (Sl. 12), pri čemu je jedan od pacijenata imao AMAN, a drugi MFS. Obzirom da OB Dubrovnik ne raspolaže plazmaferezom, svi pacijenti (ukupno 21) su liječeni i.v. imunoglobulinima po standardnoj shemi – 0,4 grama/kg TT/dan kroz 5 dana. Antigangliozidna antitijela bila su negativna kod

svih slučajeva AIDP i pozitivna kod svih ostalih varijanti (Sl. 9). Sva 3 slučaja MFS imala su pozitivna anti-GQ1B, a jedini slučaj AMSAN imao je pozitivna čak 4 tipa antitijela (GM1, GM2, GD1A, GD1B) (Sl. 10). Navedeno odgovara podacima u literature prema kojima je prisutnost antigangliozidnih antitijela neuobičajena za AIDP varijantu GBS-a (34).

Za prikaz ishoda liječenja pacijenata s GBS-om korištena je modificirana skala onesposobljenosti Hughesa i sur. (30). Ova skala ima „score“ od 0-6. U promatranom četverogodišnjem periodu (2016.-2019.) nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj uzrokovan GBS-om. 29% otpuštenih pacijenata imalo je zastupljenu vrijednosti od 1 (minorni simptomi ili znaci neuropatije, ali je pacijent sposoban za manualni rad), 38% sa vrijednosti 2 (pacijent može hodati bez pomagala, ali nije sposoban za manualni rad), 29% je imalo zastupljenu vrijednost 3 (pacijent može hodati, uz pomoć štapa, pomagala ili druge osobe) i 4,7% sa vrijednosti 4 (pacijent je nepokretan, u krevetu ili invalidskim kolicima).

Niti jedan pacijent po otpustu nije zahtijevao kućni respirator (Sl. 13).

6. ZAKLJUČAK

Iz ovog istraživanja proistječu slijedeći zaključci:

1. Većinu oboljelih od GBS-a čine osobe u dobi od 61 do 80 godina.
2. Bolest dominantno zahvaća muški spol.
3. Prosječno trajanje hospitalizacije u OB Dubrovnik za pacijente s GBS-om bilo je 15 dana.
4. Prosječna 4-godišnja incidencija (2016.–2019.) GBS-a u OB Dubrovnik, odnosno DNŽ, iznosi 3,67 na 100 000 stanovnika što je više nego u ostatku RH i zemljama zapadnog svijeta, prema podacima dostupnim u literaturi. Na taj način je opovrgnuta početna hipoteza prema kojoj incidencija GBS-a u OB Dubrovnik nije viša u odnosu na ostatak RH i svjetsku populaciju.
5. Najveći udio među varijantama GBS-a čini AIDP s 57,14%.
6. Od ukupnog broja pacijenata, njih 9,5% je mehanički ventilirano.
7. GBS-u je prethodila respiratorna (24%) i gastrointestinalna infekcija (24%), a u 52% slučajeva nije bilo anamnestičkih podataka o prethodnim infekcijama.
8. Antigangliozidna antitijela bila su negativna kod svih slučajeva AIDP i pozitivna kod svih ostalih varijanti GBS-a.
9. U promatranom četverogodišnjem periodu (2016.-2019.) nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj uzrokovan GBS-om, a postignut je izvrstan oporavak kod ogromne većine pacijenata.

7. POPIS LITERATURE

1. Byers MS. Guillain-Barre Syndrome: Review and Summary. *Journal of Biomedical Research & Environmental Sciences*. 2021 Aug;2(8):685–9.
2. Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. Guillain-Barré and miller fisher syndromes - New diagnostic classification. Vol. 10, *Nature Reviews Neurology*. Nature Publishing Group; 2014. p. 537–44.
3. Meena AK, Khadilkar S v., Murthy JMK. Treatment guidelines for Guillain–Barré Syndrome. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 May 22];14(Suppl1):S73. Available from: /pmc/articles/PMC3152164/
4. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2021;397(10280):1214-28.
5. Jasti AK, Selmi C, Sarmiento-Monroy JC, Vega DA, Anaya JM, Gershwin ME. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;;12(11):1175-89.
6. Uncini A. Guillain-Barré syndrome: What have we learnt during one century? A personal historical perspective. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172(10):632–44.
7. Evans OB, Vedanarayanan V. Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Rev*. 1997;18(1):10-6.
8. McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* 1993;33(4):333-42.
9. Doets AY, Walgaard C, Lingsma HF, Islam B, Papri N, Yamagishi Y, et al. International Validation of the Erasmus Guillain-Barré Syndrome Respiratory Insufficiency Score. *Ann Neurol* 2022;91(4):521–31.
10. Guillain-Barréov sindrom i cijepljenje protiv gripe. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* [Internet]. [citirano 05.05.2022.]. Dostupno: <https://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/175>
11. Pelivan A. Učestalost akutne upalne poliradikuloneuropatije u KBC Split u razdoblju od
12. 2012. do 2016. god. [citirano 04.04.2022.]. Dostupno: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:523825>
13. Webb AJS, Brain SAE, Wood R, Rinaldi S, Turner MR. Seasonal variation in Guillain-Barré syndrome: A systematic review, meta-analysis and Oxfordshire cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(11):1196–201.

14. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998;51(4):1110-5.
15. Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:2294
16. Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, Smith KJ. Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome
J Neuroimmunol 1999;100(1-2):74-97.
17. Ropper AH. The Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1992;326(17):1130.
18. Moulin DE, Hagen N, Feasby TE, Amireh R, Hahn A. Pain in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1997;48(2):328.
19. Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, Bolton CF, Hahn AF, Koopman WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 1986;109(6):1115.
20. Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995;118(3):597-605.
21. Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36:615.
22. Willison HJ, Veitch J, Paterson G, Kennedy PG. Miller Fisher syndrome is associated with serum antibodies to GQ1b ganglioside. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:204.
23. Winer JB. Bickerstaff's encephalitis and the Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:433.
24. Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2007;64:1519.
25. van den Berg B, Fokke C, Drenthen J, van Doorn PA, Jacobs BC. Paraparetic Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2014;82(22):1984-9.
26. Wicklein EM, Pfeiffer G, Yuki N, Hartard C, Kunze K. Prominent sensory ataxia in
27. Guillain-Barré syndrome associated with IgG anti-GD1b antibody. *J Neurol Sci* 1997;151:227.
28. Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *J Neuroimmunol* 2004;148:200.
29. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990;27(Suppl):S21-4.
- 30.

31. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978;3:565.
32. Nobuhiro Y, Hartung HP. Guillain–Barré Syndrome, *N Engl J Med* 2012;366:2294-2304.
33. Osterman PO, Lundemo G, Pirskanen R. Beneficial effects of plasma exchange in acute inflammatory polyradiculoneuropathy. *Lancet* 1984;2:1296-9.
34. Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996;46:100-3.
35. Rajabally YA, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:711.
36. Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;2:750-3.
37. Državni zavod za statistiku. <https://podaci.dzs.hr/>
38. McGrogan A, Madle G, Seaman H, de Vries C. The Epidemiology of Guillain-Barré Syndrome Worldwide. *Neuroepidemiology* 2008;32(2):150-63.
39. Dimachkie M, Barohn R. Guillain-Barré Syndrome and Variants. *Neurol Clin* 2013;31(2):491-510.
40. Naik GS, Meena AK, Reddy BAK, Mridula RK, Jabeen SA, Borgohain R. Anti-ganglioside antibodies profile in Guillain-Barré syndrome: Correlation with clinical features, electrophysiological pattern, and outcome. *Neurol India* 2017;65(5):1001-5.

