



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİYASTENİA GRAVİS'TE OTONOM SİSTEM  
TUTULUMUNUN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Çağla TOMRİS**

**Danışman  
Doç. Dr. Ayşe Çağlar SARILAR**

**KAYSERİ-2024**



**T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİYASTENİA GRAVİS'TE OTONOM SİSTEM  
TUTULUMUNUN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Çağla TOMRİS**

**Danışman  
Doç. Dr. Ayşe Çağlar SARILAR**

**KAYSERİ-2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimin başından beri, desteğini ve ilgisini her zaman hissettiğim, tezimin hazırlanmasında beni yönlendiren, her aşamasında fikirlerinden ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ayşe Çağlar Sarılar'a,

Bilgilerini paylaşan, güzel enerjisi ve güler yüzü ile her zaman desteğini hissettiren Erciyes Üniversitesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sevda İsmailoğulları başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Asistanlığımın ilk yıllarında tanışma fırsatı bulduğum, zarafeti, naifliği ve şefkat dolu tavırlarıyla örnek aldığım, hayatımın sonraki yıllarında gururla ve özlemle hatırlayacağım sevgili hocam ve nikah şahidim Prof. Dr. Meral Mirza'ya,

Tez çalışmamızın hasta toplama sürecinde katkısı bulunan sevgili Dr. Sena Kara'ya, oftalmolojik değerlendirmede yardımlarını esirgemeyen kıymetli Dr. Esra Şahin'e,

Tez çalışmama gönüllü olarak katılan kliniğimizin çalışanları, arkadaşlarım ve hastalarımıza, asistanlık süresinde tanıma fırsatı bulduğum, bu süreci birlikte çalışarak daha keyifli ve kolay geçirdiğim asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz, sağlık personeli ve kliniğimizin tüm çalışanlarına,

Hayatımın her aşamasında her zaman yanımda olan fedakâr ve cefakar aileme,

Bu zorlu süreçte her koşulda yanımda olan, fikirleri ile bana güç veren ve gelişmemi sağlayan dayanağım sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Çağla TOMRİS

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ .....	viii
ŞEKİL LİSTESİ .....	ix
GRAFİK LİSTESİ .....	x
ÖZET .....	xi
ABSTRACT.....	xiii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. MİYASTENİA GRAVİS .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyopatogenez.....	4
2.1.4. Klinik özellikler .....	6
2.1.5. Sınıflandırılması.....	8
2.1.6. Tanı yöntemleri .....	11
2.1.7. Tedavi.....	13
2.2. OTONOM SİNİR SİSTEMİ .....	14
2.2.1. Otonom sinir sistemi anatomisi ve fizyolojisi .....	14
2.2.1.1. Sempatik otonom sinir sisteminin anatomisi ve fizyolojisi .....	15
2.2.1.2. Parasempatik otonom sinir sisteminin anatomisi ve fizyolojisi.....	17
2.2.2. Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi.....	18
2.2.2.1. Otonomik fonksiyonların değerlendirildiği klinik testler .....	19
2.2.2.2. Otonomik fonksiyonların değerlendirildiği elektrofizyolojik çalışmalar ve diğer laboratuvar testleri .....	20
2.2.2.2.1. Sempatik deri yanıtı testi .....	20
2.2.2.2.2. R-R aralık ölçüm analizi .....	23
2.2.2.2.3. Oftalmolojik değerlendirme.....	25
2.2.2.3. Cinsel işlev bozukluğu ve otonom sinir sistemi .....	27
2.2.2.3.1. Miyastenia Gravisli hastalarda cinsel işlev bozukluğu.....	27

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>31</b>
3.1. KLİNİK DEĞERLENDİRME.....	31
3.2. HASTALAR .....	31
3.3. VERİ TOPLAMA ARACI.....	33
3.3.1. Hastalık Derecelendirme Ölçekleri.....	33
3.3.1.1. Amerika Miyastenia Gravis Birliği Sınıflandırması (MGFA) .....	33
3.3.1.2. Miyastenia Gravis Yaşam Kalitesi Anketi-15 (MGQoL-15) .....	33
3.3.1.3. Kompozit Otonom Semptom Skoru .....	34
3.3.2. Elektrofizyolojik Çalışmalar.....	34
3.3.2.1. Sempatik deri yanıtı ölçümü .....	34
3.3.2.2. R-R aralık değişkenlik ölçümü .....	35
3.3.3. Psikometrik Değerlendirme .....	35
3.3.3.1. Beck Depresyon Ölçeği .....	35
3.3.3.2. Beck Anksiyete Ölçeği.....	36
3.3.3.3. Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi.....	36
3.3.3.4. Prematür Ejakülasyon Profili anketi .....	36
3.3.3.5. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği .....	36
3.3.4. Oftalmolojik Değerlendirme.....	37
3.3.4.1. Alkainsiz Schirmer Testi .....	37
3.3.4.2. Pupillometri .....	37
3.3.4.3. Non-İnvaziv Gözyaşı Kırılma Zamanı .....	37
3.3.4.4. In-Vivo Korneal Konfokal Mikroskopisi .....	37
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ .....	38
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>40</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>61</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>77</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>79</b>
<b>8. EKLER .....</b>	<b>92</b>
Ek 1. Etik Kurul Onayı .....	92
Ek 2. Sağlıklı Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Onay Formu .....	93
Ek 3. Hasta Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Onay Formu.....	95
Ek 4. Amerika Miyastenia Gravis Birliği Sınıflandırması (MGFA).....	97

Ek 5. Kompozit Otonom Semptom Skoru (COMPASS-31) Formu.....	98
Ek 6. Miyastenia Gravis Yaşam Kalitesi Anketi-15 (MGQoL-15 ).....	102
Ek 7. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ).....	103
Ek 8. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ).....	104
Ek 9. Erkek Prematür Ejekülasyon Profili (PEP).....	105
Ek 10. Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF-5).....	106
Ek 11. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI).....	107
<b>ONAY .....</b>	<b>108</b>



## KISALTMALAR

<b><math>\mu</math>v</b>	: Mikrovolt
<b>Ach</b>	: Asetilkolin
<b>AchR</b>	: Asetilkolin Reseptörü
<b>AKE</b>	: Antikolinesteraz
<b>Anti-Achr Ab</b>	: Asetilkolin Reseptör Antikoru
<b>Anti-Musk Ab</b>	: Kas Spesifik Tirozin Kinaza Karşı Antikor
<b>ASU</b>	: Ardışık Sinir Stimülasyonu
<b>BAÖ</b>	: Beck Anksiyete Ölçeği
<b>BDÖ</b>	: Beck Depresyon Ölçeği
<b>BKAP</b>	: Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli
<b>CASS</b>	: Kompozit Otonom Skoru
<b>CİB</b>	: Cinsel İşlev Bozukluğu
<b>COMPASS-31</b>	: Kompozit Otonom Semptom Skoru
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>FSFI</b>	: Kadın Cinsel İşlev Ölçeği
<b>HAMA</b>	: Hamilton Anksiyete Ölçeği
<b>HAMD</b>	: Hamilton Depresyon Ölçeği
<b>HF</b>	: Yüksek Frekans
<b>Hz</b>	: Herz
<b>İIEF-5</b>	: Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi
<b>İVKM</b>	: In-Vivo Korneal Konfokal Mikroskopi
<b>İVİG</b>	: İntravenöz İmmunglobulin
<b>Kıe</b>	: Konsantrik iğne elektrodu
<b>LRP4</b>	: Lipoprotein ile ilgili Protein 4
<b>LRP4 Ab</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein 4 İlişkili Antikor
<b>mA</b>	: Miliamper
<b>MG</b>	: Miyastenia Gravis
<b>MGFA</b>	: Amerika Miyastenia Gravis Birliği Sınıflandırması
<b>MGQoL-15</b>	: Miyastenia Gravis Yaşam Kalitesi Anketi-15
<b>mV</b>	: Milivolt

<b>NIBUT</b>	: Non-İnvaziv Gözyaşı Kırılma Zamanı
<b>NMK</b>	: Nöromusküler Kavşak
<b>OSS</b>	: Otonom Sinir Sistemi
<b>PEP</b>	: Prematür Ejakülasyon Profili
<b>RRAD</b>	: R-R Aralık Değişkenliği
<b>Rtx</b>	: Ritüksimab
<b>SDY</b>	: Sempatik Deri Yanıtı
<b>TLEMG</b>	: Tek Lif Elektromiyografi



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Osserman sınıflaması .....	8
<b>Tablo 2.</b>	MGFA klinik sınıflaması.....	9
<b>Tablo 3.</b>	Sempatik otonom sinir sisteminin hedef organlarda oluşturduğu tepkiler ..	16
<b>Tablo 4.</b>	Parasempatik otonom sinir sisteminin anatomik bağlantıları ve fonksiyonları .....	18
<b>Tablo 5.</b>	Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.....	40
<b>Tablo 6.</b>	Miyastenia Gravis hastalarının özellikleri .....	42
<b>Tablo 7.</b>	Demografik verilerin hastalık başlangıç yaşına göre sınıflandırılması.....	43
<b>Tablo 8.</b>	Hasta ve kontrol grubunda SDY değerlerinin karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 9.</b>	Hasta ve kontrol grubunda kalp ritim değişikliğinin karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 10.</b>	Hasta ve kontrol grubunda COMPASS-31 ölçeği karşılaştırılması .....	48
<b>Tablo 11.</b>	Hasta ve kontrol grubunda oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması ...	51
<b>Tablo 12.</b>	Hasta ve kontrol grubunda cinsel işlev bozukluğu sıklığı .....	52
<b>Tablo 13.</b>	Hasta ve kontrol grubunda cinsel işlev ölçeklerinin karşılaştırılması .....	53
<b>Tablo 14.</b>	Erken ve geç başlangıçlı MG’de otonom testlerin ve cinsel işlev bozukluğunun incelenmesi.....	54
<b>Tablo 15.</b>	MGFA evreleri ve Pupillografi değerlerinin ilişkisi: Post-Hoc analiz.....	57
<b>Tablo 16.</b>	Hasta ve kontrol grubunda yaş ile psikometrik testlerin korelasyonu .....	58
<b>Tablo 17.</b>	Hasta ve kontrol gruplarında anksiyete ve depresyon ölçeklerinin cinsel işlev testleri ile korelasyonu.....	59
<b>Tablo 18.</b>	Hasta grubunda cinsel işlev testleri ile otonom testlerin karşılaştırılması ...	59

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Miyastenia Gravis hastasında nöromusküler kavşaktaki morfolojik değişiklikler..... 5
- Şekil 2.** Ardışık sinir uyarımı (3Hz) dekrement yanıt..... 12
- Şekil 3.** Miyastenia Gravis hastasının TLEMG kayıtlaması,116 µs'lik jitter uzaması görülmekte ..... 13
- Şekil 4.** Sempatik otonom sinir sisteminin anatomisi ve fonksiyonları ..... 15
- Şekil 5.** Parasempatik otonom sinir sisteminin anatomisi ve fonksiyonları..... 17
- Şekil 6.** Miyastenia Gravis hastasında el ve ayak sempatik deri yanıtı..... 22
- Şekil 7.** Miyastenia Gravis hastasında R-R aralık değişkenlik ölçümü ..... 22

## GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 1.** Hasta ve kontrol gruplarında BAÖ ve BDÖ değerleri karşılaştırılması ..... 42
- Grafik 2.** Hastalık başlangıç yaşına göre MGQoL-15 sınıflandırılması ..... 44
- Grafik 3.** Hastalık başlangıç yaşına göre MGFA sınıflandırılması..... 44
- Grafik 4.** MGFA evrelerinde pupillografi değerlerinin farklılıkları ..... 57



# MİYASTENİA GRAVİS’TE OTONOM SİSTEM TUTULUMUNUN ARAŞTIRILMASI

## ÖZET

**Amaç:** Miyastenia Gravis (MG), asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen otoantikörlerin neden olduğu nöromusküler iletim bozukluğuyla karakterize, fluktuasyon gösteren kas güçsüzlüğü ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Literatürde, sınırlı sayıda olgu serisinde MG hastalarında otonomik disfonksiyonun görülebileceği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, MG ile otonomik disfonksiyon arasındaki ilişki yeterince aydınlatılamamış olup, bu konuda mevcut bilgi oldukça sınırlıdır. Ayrıca, MG’ye bağlı bozulmuş otonom sinir sistemi ile cinsel işlev bozukluğu (CİB) arasındaki ilişki literatürde henüz ortaya konulmamıştır. Bu çalışma, MG hastalarında otonomik disfonksiyonun varlığını değerlendirmeyi, mevcut ise CİB’i tespit etmeyi ve otonom disfonksiyona ilişkin etkileri otonom sinir sistemi testleri ile belirlemeyi hedeflemektedir.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamıza, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı’nda takip edilen ve en az 6 aydır istikrarlı bir cinsel ilişki içerisinde olan 44 MG hastası ile 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, hastalık başlangıç yaşları, MGQoL-15 skorları, MGFA sınıflaması, antikör varlığı/tipi ve timik patolojileri değerlendirilmiştir. Tüm katılımcıların otonom disfonksiyon derecesinin belirlenmesinde COMPASS-31 ölçeği, sempatik deri yanıtı (SDY) ve R-R aralık değişkenliği (RRAD) testleri kullanılmıştır. Lakrimal fonksiyonlar, pupil çapı ve korneal otonomik ince liflerin değerlendirilmesi amacıyla Schirmer testi, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı (NIBUT), pupillometri ve korneal konfokal mikroskopi uygulanmıştır. Psikometrik değerlendirmeler Beck depresyon ölçeği ve Beck anksiyete ölçeği ile gerçekleştirilirken, cinsel işlevler kadın cinsel fonksiyon indeksi (FSFI), prematür ejakülasyon profili (PEP) ve uluslararası ereksiyon fonksiyon indeksi (IIEF) kullanılarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Hasta grubunda (%47,7 erkek, %52,3 kadın) ve kontrol grubunda (%44 erkek, %56 kadın) yaş medyan değeri sırasıyla 46(22-60) ile 40.5(30- 60) olup yaş ve cinsiyet açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hasta grubu Beck depresyon ve anksiyete ölçeklerinde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek puanlar almıştır. MG

hastalarında SDY latanslarının uzadığı ve genliklerinin azaldığı, RRAD oranlarının ise istirahat ve hiperventilasyon sırasında anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ). COMPASS-31 toplam skorları kontrol grubuna kıyasla daha yüksektir ( $p<0.05$ ). Alt ölçek analizlerinde, vazomotor, sekretomotor, gastrointestinal ve mesane işlevlerine ilişkin skorların hasta grubunda daha yüksek olduğu, ancak ortostatik intolerans ve pupillomotor alt ölçekleri arasında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadığı görülmüştür. Oftalmolojik parametreler açısından değerlendirildiğinde, kornea sinir lifi yoğunluğu, uzunluğu ve kıvrımlılığı MG hastalarında anlamlı şekilde azalmıştır. CİB semptomları hasta grubunda daha fazla olup, CİB testleri ile otonom testler arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Lojistik regresyon analizinde yaş, depresyon ve anksiyete gibi değişkenler düzeltildiğinde RRAD değerinin cinsel işlevler üzerindeki etkisi anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.044$ , OR = 1.597).

**Sonuç:** MG hastalarında, SDY, RRAD ve COMPASS-31 testleri ile otonomik disfonksiyon tespit edilmiştir. Konfokal mikroskopi ile korneal subbazal sinirlerde gözlenen belirgin değişiklikler, otonomik disfonksiyonun varlığını destekler niteliktedir. Ayrıca bulgularımız, MG'de cinsel işlev bozukluğunun yaygın olduğunu ve bu durumun yalnızca psikososyal faktörlere bağlı olmayıp, aynı zamanda otonom sinir sistemi disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Miyastenia Gravis, Otonom Disfonksiyon, Cinsel İşlev Bozukluğu, Sempatik Deri Yanıtı, R-R Aralık Değişkenliği, Korneal Konfokal Mikroskopi

# INVESTIGATION OF AUTONOMIC SYSTEM INVOLVEMENT IN MYASTHENIA GRAVIIS

## ABSTRACT

**Aim:** Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disease characterized by a neuromuscular transmission defect caused by autoantibodies against acetylcholine receptors, presenting with fluctuating muscle weakness. In the literature, a limited number of case series have reported the occurrence of autonomic dysfunction in MG patients. However, the relationship between MG and autonomic dysfunction remains insufficiently elucidated, with limited information available on the subject. Furthermore, the association between impaired autonomic function and sexual dysfunction (SD) in MG has not yet been established. This study aims to evaluate the presence of autonomic dysfunction in MG patients, identify potential SD, and determine the effects of autonomic dysfunction through autonomic nervous system testing

**Materials and methods:** Our study included 44 MG patients and 50 healthy controls who were followed at the Neurology Department of Erciyes University Faculty of Medicine and had been in a stable sexual relationship for at least six months. The demographic characteristics of the patients, age at disease onset, MGQoL-15 scores, MGFA classification, presence/type of antibodies, and thymic pathologies were evaluated. The degree of autonomic dysfunction in all participants was assessed using the COMPASS-31 questionnaire, Sympathetic skin response (SSR), and R-R interval variability (RRIV) tests. To evaluate lacrimal function, pupil diameter, and corneal autonomic small fibers, Schirmer's test, non-invasive tear break-up time (NIBUT), pupillometry, and corneal confocal microscopy were performed. Psychometric evaluations were conducted using the Beck depression inventory (BDI) and Beck anxiety inventory (BAI), while sexual functions were assessed using the female sexual function index (FSFI), premature ejaculation profile (PEP), and international index of erectile function (IIEF).

**Results:** In the patient group (47.7% male, 52.3% female) and the control group (44% male, 56% female), the median age was 46 (range: 22–60) and 40.5 (range: 30–60), respectively. There was no significant difference between the groups in terms of age and

gender. The patient group scored significantly higher on the Beck depression and anxiety scales compared to the control group. In MG patients, prolonged SSR latencies and reduced amplitudes were observed, along with significantly lower RRIV values during rest and hyperventilation compared to the control group ( $p < 0.05$ ). COMPASS-31 total scores were higher in the patient group than in the control group ( $p < 0.05$ ). Subscale analyses revealed higher scores in the patient group for vasomotor, secretomotor, gastrointestinal, and bladder functions, while no significant differences were found between the groups in the orthostatic intolerance and pupillomotor subscales. Ophthalmological assessments showed significantly reduced corneal nerve fiber density, length, and tortuosity in MG patients. The patient group exhibited more SD symptoms, and a positive correlation was observed between SD test results and autonomic test findings. Logistic regression analysis revealed a significant effect of RRIV values on sexual functions after adjusting for age, depression, and anxiety ( $p = 0.044$ , OR = 1.597).

**Conclusion:** Autonomic dysfunction in MG patients was identified using SSR, RRIV and COMPASS-31 tests. Significant alterations observed in corneal subbasal nerves through confocal microscopy further support the presence of autonomic dysfunction. Moreover, our findings suggest that sexual dysfunction is prevalent in MG and may not only be attributed to psychosocial factors but also be associated with autonomic nervous system dysfunction.

**Key words:** Myasthenia Gravis, Autonomic Dysfunction, Sexual Dysfunction, Sympathetic Skin Response, R-R Interval Variability, In-Vivo Corneal Confocal Microscopy

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miyastenia Gravis (MG), nöromusküler bileşkeyi etkileyen bir hastalıktır. Çizgili kas post-sinaptik membranına karşı oluşan otoantikolar hastalığa sebep olmaktadır. Değişkenlik gösteren, egzersizle artan, ağrısız ve geri dönüşümlü kas güçsüzlüğü hastalığın en önemli semptomudur (1). Hastanın öyküsü, klinik ve nörofizyolojik muayeneye değerlendirilen kas performansındaki azalma, MG tanısı için ana kriterdir (2).

Otonom disfonksiyonun, MG ile ilişkisi yaygın olarak bilinmemektedir. Ancak literatürde MG'nin otonomik yetmezliğe eşlik ettiğine dair vaka raporları vardır (3-5). Bu raporların çoğunda öne çıkan özellik, gastrointestinal dismotilite ve yalancı obstrüksiyon olmasına rağmen, aynı zamanda kardiyovagal, otonom nöropati, pupiller disfonksiyon, sudomotor semptomlar ve panotonomik yetmezlik de bildirilmiştir (6).

MG'li hastalarda otonomik disfonksiyon genellikle klinik olarak tanınan bir durum olmasa da, özellikle timoma ile ilişkili MG'li hastalarda eşlik eden otonomik yetmezlik rapor edilmiştir. MG'li bazı hastalardaki otonomik disfonksiyonun, timoma tarafından sentezlenen nöronal ve kas otoantijenlerine karşı otoimmünite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. MG hastalarında otonomik disfonksiyonun klinik önemi; bazı hastalarda hafif semptomlarla hatta remisyonda olan ani ölümler ve miyastenik kriz sırasında şiddetli kalp frekansı ve kan basıncı dalgalanmalarının gözlemlenmesidir (7).

MG ve otonomik yetmezlik, kas veya otonomik ganglionların nikotinik asetilkolin reseptörüne (AChR) karşı antikörlerle ilişkili otoimmün bozukluklar olduğu bilinmektedir (8).

Önceki bir çalışma,  $\alpha 3$  AChR antikoru ile aşılınmış tavşanlardan alınan otonomik gangliyonların, asetilkolin (ACh) iletiminin postsinaptik başarısızlığının elektrofizyolojik özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir (9).

Vernino ve arkadaşları, MG ve disotonomisi olan yedi hastayı tanımlamış ve bu hastaların bazılarında otonomik semptomların ganglionik AChR'üne karşı hümorale otoimmünitenin bir sonucu olabileceği hipotezini öne sürmüştür (8). Vernino ve arkadaşlarının başka çalışmasında ise timoma ile ilişkili MG'li hastalarda eşlik eden otonomik yetmezlik bildirilmiştir. Bu hastalarda otonomik disfonksiyon timomadan sentezlenen hem nöronal hem musküler otoantijenlere karşı gelişen otoimmünite ile ilişkili bulunmuştur (10).

CİB libido azalması, cinsel uyarılmanın bozulması, cinsel ilişki sırasında rahatsızlık ve cinsel tatminin azalması gibi bir dizi semptomu içerir (11). Genitoüriner, vasküler ve otonom sistemlerdeki anormalliklerle ilgilidir. Bilinen risk faktörleri arasında yaş, sakatlık, yorgunluk, depresyon ve alt üriner sistem disfonksiyonu bulunur (12). Önceki klinik ve kohort çalışmaları MG'nin temel semptomlarının CİB'i içermediğini ortaya koysa da klinik incelemeler esnasında MG hastaları tarafından CİB'den bahsedilmektedir ve MG'de CİB'e yol açabilecek yorgunluk, anksiyete ve depresyon ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (13). CİB, hastaların yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (14).

CİB yaygın bir durumdur ancak MG ile arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır. MG'deki otonom yetmezlik incelenmiş hem sempatik hem de parasempatik disfonksiyon gösterilmiştir (127-137). Bununla birlikte, bu çalışmaların hiçbirinde MG'deki bozulmuş otonom sinir sistemi ve cinsel işlev bozukluğu ilişkisi gösterilmemiştir. Bu çalışmada, MG hastalarında CİB'i saptanmak ve otonom disfonksiyon ile ilişkisi olup olmadığını tespit etmek hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MİYASTENİA GRAVİS

#### 2.1.1. Tanım

MG, nöromüsküler kavşakta (NMK) postsinaptik olarak yer alan nikotinik AchR'ye karşı antikorların ve daha az ölçüde kas spesifik kinaz (MuSK) ve lipoprotein ile ilişkili protein 4 (LPR4) antikorlarının üretilmesi nedeniyle ortaya çıkan bir otoimmün hastalıktır (15). Kas zayıflığı öncelikle oküler kasları, ardından da ekstremitte kaslarını etkiler ve gün boyu dalgalanır (16). “MG” terimi Yunanca “miyastenia” (kas hastalığı) ve Latince “gravis” (şiddetli) kelimelerinin birleşmesinden oluşmuştur (17). Thomas Willis bunu ilk kez 1672’de “değişken kas zayıflığı” olarak tanımlamıştır (18). MG’nin ilk modern tanımı 1877 yılında İngiliz hekim Samuel Wilks tarafından yapılmıştır (17). Mary Walker (1934), yorgun kas grupları uyarıldığında ortaya çıkan nöromüsküler zayıflığın dolaşımdaki maddelerden kaynaklandığını belirtmiş ve ayrıca fizostigminin miyastenik semptomları hemen düzeltebildiğini göstermiştir (17). 1937’de kolinesteraz inhibitörleri ve timektominin Blalock ve arkadaşları tarafından miyastenik hastalarda timektomi sonrası semptomlarda iyileşme bildirmesinden sonra standart tedaviler olarak benimsenmiştir (19).

1960’da Simpson, MG’li annelerin bebeklerinin geçici MG semptomları yaşaması nedeniyle MG’nin bağışıklık temelli bir hastalık olabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca Nastuk ve arkadaşları MG hastalarından alınan plazma örnekleri üzerinde yaptıkları çalışmada, plazmada nöromüsküler iletimi inhibe eden maddelerin bulunduğunu fark etmişlerdir (20).

Lindstrom, AchR'nin MG'de rol oynadığını belirtmiştir (21). Çoğu hastada AchR antikoru tespit edilmiştir (22-26). Çalışmalar, AchR antikoru negatif olan bazı hastalarda MuSK ve LRP4 antikorumun varlığını göstermiştir (12). Antikor saptanmamış bir grup hasta seronegatif MG olarak tanımlanır ve MG'li kişilerde sebep olan antikor bilinmemektedir.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

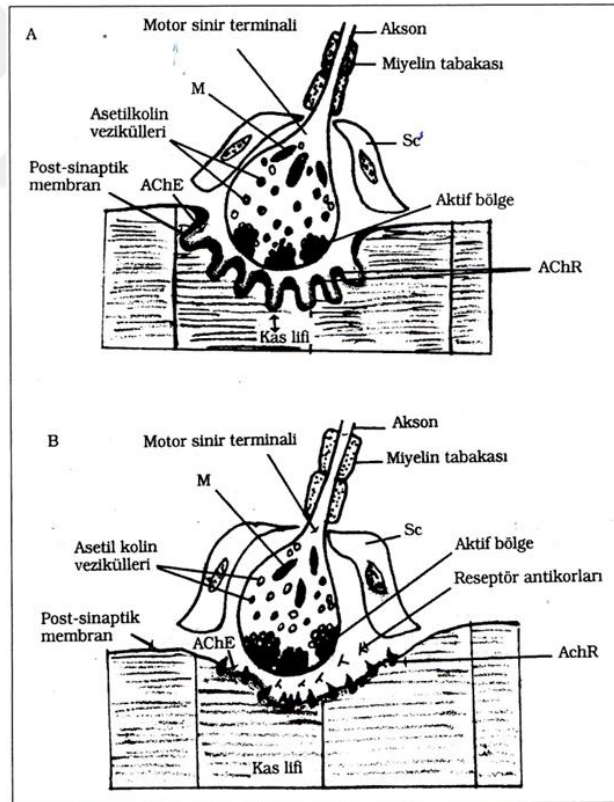
MG prevalansının 1.000.000 kişide 3 ila 30 arasında olduğu tahmin edilmektedir (27). Tanı ve tedavi alanı geliştikçe sıklığı da artmıştır. Hastalığın insidansındaki artış, öncelikle azalmış mortalite, uzamış sağ kalım postsinaptik proteinlere karşı antikorumun daha iyi tespit edilmesine ve ayrıca gelişen tedavilerle hastaların hayatta kalma oranının artmasına bağlanabilir (28). Araştırmalar MG hastalarında prevalansın yaşla birlikte arttığını göstermektedir (27). En sık başlangıç yaşı bimodal olmakla birlikte, kadınlarda genellikle 20-30 yaş arası ve 50 yaş üzerinde olmakla birlikte, 50 yaş üstü erkeklerde daha sık görülür. Yani genç kadınlarda daha sık görülürken, yaşlılarda bu olgunun her iki cinsiyette de eşit oranda görüldüğü ileri sürülebilir (29). Başlangıç yaşı yenidoğan döneminden geç erişkinlik dönemine kadar değişmekle birlikte, MG'nin bir yaşından önce ortaya çıkması beklenmez, ancak nadiren 1-10 yaş arasında ortaya çıkar (30). Diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde, hastaların aile bireylerinde hastalığa yakalanma olasılığı genel popülasyona göre yaklaşık 1000 kat daha fazladır. Vakaların %5-7'si aileseldir ancak Mendel kalıtım modeli kanıtlanmamıştır (29).

### **2.1.3. Etyopatogenezi**

Omuriliğin ön boynuzunda ve beyin sapında bulunan alfa motor nöronlarından kaynaklanan miyelinli aksonlar, periferik sinirler içindeki kaslara ulaşır ve her akson, birçok kas lifine giden dallara bölünür. Motor sinir lifleri sinir uçlarında miyelini kaybeder. Anatomik olarak NMK motor terminalleri, Schwann hücreleri ve motor son plaktan oluşur (31). Motor son plak üç ayrı parçadan oluşur:

1. Presinaptik membran
2. Sinaptik yarık
3. Post sinaptik membran

Sinir lifi terminallerinde Ach molekülleri veziküllerde depolanarak postsinaptik membrandaki nikotinik AchR'yi uyarır (31). NMK postsinaptik membranın derin kıvrımlarında sıkı bir şekilde paketlenmiş AchR'ler vardır (31). Sinirdeki bir aksiyon potansiyeli sinaptik terminale ulaştığında, presinaptik membrandaki voltaj kapılı kalsiyum kanalları açılır ve kalsiyumun hücre içine akmasına izin verilir. Sinaptik veziküller Ach ile doludur ve bu veziküller presinaptik membranla birleşir. Sinaptik yarığa Ach salınır. Bu Ach molekülleri postsinaptik membrandaki nikotinik AchR'ye bağlandığında lokal depolarizasyona neden olur ve son plak potansiyelleri üretilir. Lokal depolarizasyon, krista tabanındaki dinlenme membran potansiyelini, voltaj kapılı sodyum (Na) kanallarının açıldığı eşiğe yükseltir. Voltaj kapılı Na kanallarının açılması nedeniyle Na iyonları girdiğinde bir aksiyon potansiyeli oluşur. Postsinaptik membrandaki Ach reseptörden ayrılır ve sinaptik yarıқта bulunan asetilkolinesteraz tarafından parçalanır. Kasların gevşemesi için kalsiyum iyonlarının ortamdaki uzaklaştırılması gerekir (32).



A) Normal nöromusküler kavşak B) Miyastenia Gravis hastasında Ach reseptör sayısında azalma, postsinaptik kıvrımlarda düzleşme ve sinaptik aralıkta genişleme görülür. Sc: Schwann hücresi M: mitokondri (33)

**Şekil 1.** Miyastenia Gravis hastasında nöromusküler kavşaktaki morfolojik değişiklikler

Miyastenia Gravis, antikor aracılı bir otoimmün hastalıktır (34). İlgili antikorlar büyük orada AchR, MuSK ve LRP4'tür (28). AchR molekülü, fetal kasta  $2\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ve  $\delta$  ve yetişkin kasta  $2\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  ve  $\epsilon$  olmak üzere 5 alt birimden oluşan oligomerik bir membran proteindir. Miyastenia Gravis hastalarındaki antikorların ana hedefidir (34). AchR antikorları IgG (IgG1, IgG2, IgG3) grubuna aittir. Kompleman aracılı mekanizma altında postsinaptik membran 2 ve antikora bağlı reseptörler hızla hasar görür, reseptör sayısı azalır ve AchR'ye bağlanamazlar. Generalize MG'li hastaların %80-85'i ve oküler MG'li hastaların %60'ında AchR antikorları pozitifdir. Antikor titreleri, hastalığın ciddiyetiyle ilişkili değildir (3). Kas nikotinik AchR'leri aynı zamanda timik epitel hücreleri tarafından da üretilir (35). Miyastenia Gravis hastalarının %60'ında timik hiperplazi, %10'unda ise timoma saptanır. Miyastenia Gravis'in klinik ve immünolojik sonuçları hiperplastik timik doku çıkarıldığında düzelir (34).

MuSK antikorları IgG4 tipindedir ve AchR antikorlarının aksine patojenik etkilerini komplemandan bağımsız bir mekanizma yoluyla gösterir. MuSK antikor düzeyleri MG'nin klinik şiddeti ile ilişkilidir (35).

MuSK antikorları pozitif olan hastalarda sıklıkla normal timus dokusuna sahiptir (36). Seronegatif MG tanımı AchR, MuSK ve LRP4 antikorları negatif olan hastalar için kullanılır (37). MG'nin ailesel bir eğilimi vardır ve HLA ile ilişkilidir. Ailesel hastalık görülme sıklığı %1-4 arasındadır (38). Erken başlangıçlı MG ile HLA-DR3, B8, A1; geç başlangıçlı MG ile HLADR2, DRB7; anti-MuSK MG ile HLA-DR14, DR16 ve DQ5 arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (39-42).

#### **2.1.4. Klinik özellikler**

Egzersizle artan, dinlenmeyle azalan kas güçsüzlüğü hastalığın karakteristik bir belirtisidir (43). Günün sonunda veya etkilenen kas tekrar tekrar kullanıldığında güçsüzlük daha da kötüleşebilir (44). Hastalar, sabahları kendilerini daha iyi hissettiklerini ancak geceleri artan yorgunlukla yakınmalarının arttığını bildirmektedir. Remisyon ve alevlenmelerle seyrederek. Hastalıkta dalgalanmalar en çok oküler ve orofaringeal kaslarda belirgindir (29).

MG'nin oküler ve jeneralize olmak üzere iki klinik formu vardır. Oküler formda güçsüzlük göz kapakları ve ekstraokuler kaslarla sınırlıdır. Jeneralize MG olan hastalarda, bulber, ekstremiteler ve solunum kaslarında da değişen derecelerde zayıflık vardır. Hastaların %50'sinden fazlasında ilk şikayet pitozis ve/veya diplopidir. Pitozis tek taraflı veya iki taraflı olabilir ve iki taraflı olduğunda asimetrik olması dikkat çeker. MG'nin genellikle pupili etkilemediği iyi bilinmesine rağmen, literatürde MG'nin pupil fonksiyon bozukluğu saptadığı vakalar da mevcuttur. Oküler semptomlar gelişen hastaların yaklaşık %50'sinde sonraki iki yıl içinde jeneralize tutulum gelişmektedir (45). Başvuru sırasında oküler anormalliği olmayan hastaların çoğunda yaşamın herhangi bir döneminde pitoz veya diplopi de gelişebilir.

Hastaların %60'ında bulber kas tutulumu görülür. Çiğneme ve yutma, konuşma ve nefes almada zorluklar ortaya çıkabilir (18). Katı yiyecekler yerken ağızlarını kapalı tutmakta zorluk çekerler. Bulber bulgusu olan hastalarda ilk yakınma ağrısız yutma güçlüğü ve dizartri olabilir (29). Hastalık nadiren bulber semptomlar ile başlar ve solunum semptomları ilk 2 yıl içinde ortaya çıkabilir. Solunum kaslarının zayıflığı nedeniyle mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulabilir ve beslenmenin sağlanması için nazogastrik tüpe ihtiyaç duyulabilir (46).

Yüz kaslarının zayıflığı nedeniyle hasta gülümsediğinde, ağzın dikey hareketi ile karakteristik bir gülümseme ortaya çıkabilir (46). Bulber tutulumu olan hastalarda boyun kaslarının zayıflığı ile "düşük boyun görünümü" ortaya çıkabilir. Masseter, dil ve yumuşak damak kaslarındaki zayıflığa bağlı olarak da nazone konuşma görülebilmektedir (29,46).

MG'de özellikle alt ve üst ekstremiteler proksimal kaslarını tutmaya meyillidir. Kişi saç taramada, yıkanmada, taşımada veya merdiven çıkarken zorlanmaya başladığını tarif eder. Nörolojik muayenede kişinin kol veya bacaklarını belli bir süre ekstansiyonda tutarak güçsüzlüğün ortaya çıkarılması sağlanır. Hastalık nadiren ekstremiteler güçsüzlüğü ile yani jeneralize başlangıç gösterir. MG atağı sırasında kısa süreli iyileşmeler ve nadiren uzun süreli iyileşmeler olabilir ancak hastalık genellikle ilerleyicidir. Hastalığın ilk yıllarında seyir daha şiddetlidir. Olguların yaklaşık %30'unda ilk 1 yıl en ağır dönem olup, hastaların %85'i 3 yıldan kısa sürede en ağır düzeye ulaşır (29,47).

Enfeksiyon, stres, hamilelik, uykusuzluk, karbonhidrat fazla beslenmesi, alkol tüketimi, aşılama, adet dönemleri, anestezi, bazı ilaçlar, hipotiroidizm veya hipertiroidizm MG'nin belirti ve semptomlarını kötüleştirebilir (15).

İmmünoterapi, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım hizmetlerindeki gelişmeler sayesinde MG mortalitesi %30'dan %5'e düşmüştür (29).

### 2.1.5. Sınıflandırılması

- **Kliniğine göre sınıflama**

MG'nin ilk klinik sınıflandırması Osserman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır

(Tablo 1).

**Tablo 1.** Osserman sınıflaması

---

<b>0. Asemptomatik</b>
<b>I.Oküler Miyastenia Gravis</b>
<b>II.Jeneralize Miyastenia Gravis</b>
<b>IIa Yavaş gidişli hafif jeneralize Miyastenia Gravis</b>
Miyastenik krizler yok
İlaça yanıt var
<b>IIb Orta derecede jeneralize Miyastenia Gravis</b>
İskelet ve bulber kaslarda tutulum
Miyastenik krizler yok
İlaça yanıt daha yetersiz
<b>III.Akut fulminan Miyastenia Gravis</b>
Klinik bulgular hızlı ilerler
Solunum yetmezliği krizleri var
İlaça yanıt daha az
Timoma ve ölüm oranı yüksek
<b>IV.Geç ve ciddi Miyastenia Gravis</b>
Hafif hastalıktan iki yıl içinde akut fulminan forma geçiş
Miyastenik kriz var
Mortalite yüksek

---

Amerika Miyastenia Gravis Birliği Sınıflandırması (MGFA) (Tablo 2) 1997 yılında geliştirilmiştir (48).

**Tablo 2.** MGFA klinik sınıflaması

1	Oküler form Pitozis ve diplopi var Diğer kaslarda güçsüzlük yok
2	Hafif jeneralize form Oküler kaslar dışı kaslarda hafif güçsüzlük Oküler güçsüzlük de olabilir
2a	Ağırlıklı olarak ekstremitte ve/veya aksiyal kaslar etkilenir Orofaringeal kas tutulumu daha az olabilir
2b	Ağırlıklı olarak orofaringeal ve/veya solunum kasları etkilenir
3	Oküler kaslar dışındaki kasları da etkileyen orta derecede güçsüzlük Herhangi bir şiddette oküler kas güçsüzlüğü olabilir
3a	Ağırlıklı olarak ekstremitte ve/veya aksiyel kaslar etkilenir Orofaringeal kas tutulumu daha az olabilir
3b	Ağırlıklı olarak orofaringeal ve/veya solunum kasları etkilenir
4	Oküler kaslar dışındaki kasları da etkileyen şiddetli güçsüzlük herhangi bir şiddette oküler kas güçsüzlüğü olabilir.
4a	Ağırlıklı olarak ekstremitte ve/veya aksiyel kaslar etkilenir Orofaringeal kas tutulumu daha az olabilir
4b	Ağırlıklı olarak orofaringeal ve/veya solunum kaslarının etkilenir, entübe değildir
5	Mekanik ventilasyon ya da entübasyon gerektiren güçsüzlük Entübasyonsuz beslenme tüpü kullanan hastalar 4b'de sınıflandırılmalıdır

• **Hastalık seyrine göre (tutulan kasa göre) sınıflaması**

Oküler MG (%15-20): İlk iki yıl hastalığı sadece göz kaslarını etkileyen hastalarda göz kasları dışındaki belirtiler görülme oranı düşüktür. AchR antikoru daha az sıklıkla saptanır ve MuSK antikoru da nadiren pozitifdir (49-51).

Jeneralize MG (%75-80): Jeneralize MG'de hem bulbar hem de ekstremitte kaslarında güçsüzlük olduğundan, ilişkili oküler semptomlarla veya semptomlar olmadan yaygındır. Birçok hastada AchR antikoru vardır ve sıklıkla timik anomali vardır. (51,52).

• **Hastalığın başlangıç yaşına göre sınıflaması**

Erken başlangıçlı MG: Bu hastalar 18-50 yaşları arasında başvururlar. Bu durum kadınlarda baskındır (K/E:3/1). MuSK antikor pozitifliği daha yaygındır (7,53).

Geç başlangıçlı MG: Başlangıç yaşı 50 ve üzeridir. Bu durum erkeklerde yaygındır. Timoma gelişme olasılığı daha fazladır (50,53). Hastaların çoğunda klinik jeneralizedir ve bulber tutulum gibi şiddetli semptomlar vardır.

- **Antikor özgüllüğüne göre sınıflaması**

Anti-AchR: %80-85'i jeneralize MG, %60'ı oküler MG ile ilişkilidir (24,52). Erken başlangıçlı olanlarda kadın cinsiyeti daha yaygındır ve ilişkili timus hastalığı genellikle timik hiperplazi iken, geç başlangıçlı olanlarda ise cinsiyet dağılımı genellikle eşittir ve ilişkili timus durumu genellikle timomadır.

MuSK: Tüm MG hastalarının %10'udur. AchR'ye karşı antikorları negatif olan hastaların %30-40'ında MuSK'a karşı antikorlar mevcuttur (36). Orta yaşlı ve genç kadınlarda daha sık görülür. Klinik oldukça şiddetlidir. Bulber tutulum ile karakterizedir. Timik patolojiler seyrek görülür (50).

LRP4: Bu antikorlar, genellikle yaşlı kadınlarda görülür. Hastalığın ilerlemesi hafif ve orta derecelidir. Timik patolojiler seyrek (50).

Seronegatif: Geriye kalan küçük hasta yüzdesinde, hiçbir antikor tanımlanmamıştır, bu popülasyona "seronegatif MG" denir. Seronegatif MG oranı, oküler MG'de jeneralize MG'den daha yüksektir.

- **Timus patolojisine göre sınıflaması**

Normal /Atrofik Timus: Geç başlangıçlı MG'de, erkek cinsiyette ve AchR antikorunu bulunmayan hastalarda timus patolojileri genellikle eşlik etmez. MuSK antikorunu ilişkili MG hastalarında da timus patolojileri eşlik etmez (50).

Timik hiperplazi: En sık anormallik timik hiperplazidir ve %60-70 oranında bulunur. Erken başlangıçlı, AchR antikorunu pozitif olan ve kadın cinsiyet birlikteliği sıktır (50).

Timoma: Timoma ilişkili MG paraneoplastik bir hastalıktır. Diğer hastalıklar ile de ilişkisi gösterilmiştir. Timoması olan hastaların %30'unda MG saptanır. Tüm MG hastalarının yaklaşık %10-15'inde timoma saptanır, çoğunluğunda AchR antikorunu pozitif ve hastalık jeneralizedir (50).

### **2.1.6. Tanı yöntemleri**

Miyastenia Gravis tanısı için öykü ve klinik bulgular çok önemlidir. Özellikle o güne özgü semptomlar ve bulgular tanıda faydalıdır. Pitozis varsa buz testi yapılabilir. Gözün yaklaşık 5 dakika buza maruz kalmasından sonra pitozis düzelir ise test pozitif kabul edilir (29).

#### ***Antikolinesterazlara yanıt***

Efronyum Klorür (Tensilon) Testi: Efronyum klorür, etkileri 30 saniye içinde başlayan ve yaklaşık 5 dakika süren bir antikolinesteraz (AKE) inhibitörüdür. İlaç, oküler MG'li hastaların %86'sında ve sistemik MG'li hastaların %95'inde yanıt üretir. Hipotansiyon ve kardiyak aritmiler gibi ciddi yan etkileri olabileceğinden, hastalar yakından izlenmeli ve atropin kullanılmalıdır (54).

Neostigmin (Prostigmin) testi: Etkisi daha sonra başlar (10-15 dakika) ve daha uzun sürer (1-2 saat). Bu nedenle klinik kullanıma daha uygundur. Neostigmin 2 mg intramüsküler olarak atropin 0.4 mg ile birlikte verilir. Bu nedenle mide bulantısı, kusma, bağırsak aktivitesinde artış, terleme, tükürük salgılanması gibi yan etkiler önlenbilir. Özellikle yaşlı hastalarda bu yan etkilerin ortaya çıkmasını önlemek için 120 mg oral piridostigmin denemesi daha uygundur (54).

#### ***İmmunolojik Testler***

Otoantikör testleri, genel olarak MG tanısında oldukça sensitif ve spesifik incelemelerdir ve sıklıkla AchR veya MuSK antikör varlığı araştırılarak tanı konulur. Jeneralize MG hastalarının %85'inde ve oküler MG hastalarının %50'sinde AchR antikör seviyeleri yüksek bulunmuştur. Titreleler klinik olarak anlamlı değildir (3,49,55). Başlangıçta negatif olan hastalarda AchR antikörleri ilk ölçümden 6 ay sonra tekrar test edilmelidir (15).

MG'li hastaların yaklaşık %8'inde, AchR antikörleri negatif olan hastaların ise yaklaşık %40'unda MuSK antikörleri saptanır. Genellikle jeneralize ve bulber tutulumun baskın olduğu daha ciddi semptomlar ortaya çıkar. Miyastenik kriz riski daha yüksektir. LRP4-pozitif MG , daha hafif jeneralize veya tamamen oküler formlar olarak ortaya çıkar. Bu durum kadınlarda daha yaygındır. Bu üç antiköründe negatif olduğu hastalar seronegatif olarak kabul edilir. Bu hasta grubunda postsinaptik membrana yönelik henüz

keşfedilmemiş bazı antikorların da pozitif olabileceği düşünülmektedir. Seronegatiflik oküler MG ile oldukça ilişkilidir.

### *Mediastinal Görüntüleme*

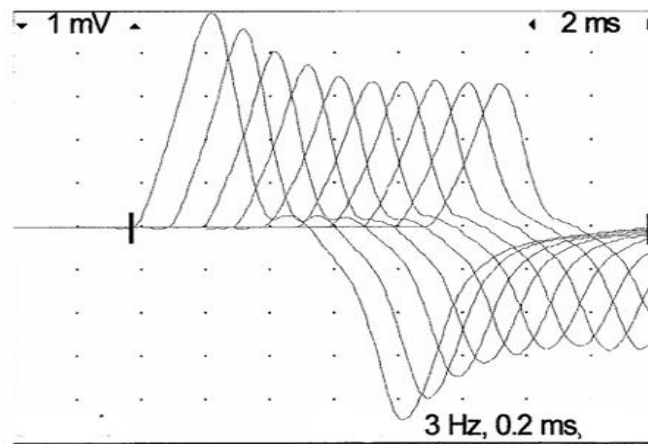
Timoma BT’de yumuşak dokudan oluşan, iyi sınırlı, oval şekilli bir kitle olarak gösterilir. MR’da T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens kitle benzeri lezyon ile karakterizedir (16).

### *Elektrofizyolojik testler*

MG tanısı koymak için kullanılan elektrofizyolojik testler arasında ardışık sinir uyarımı (ASU) ve tek lif elektromiyografi (TLEMg) yer almaktadır (16).

ASU’da sık kullanılan kaslar el bileği fleksörleri, deltoid, trapezius, orbikularis oculi, nazalis ve orbikularis oris kaslarıdır (56). Sinire supramaksimal olarak uygulanan düşük frekanslı (2 Hz veya 3 Hz) ardışık uyarım ile kas yanıtlarının amplitüdündeki değişiklikler değerlendirilmiştir (56,57). İlk BKAP (bileşik kas aksiyon potansiyeli) genliği ile dördüncü BKAP genliği arasındaki %10 dan fazla düşme miyastenik dekrement olarak tanımlanır (Şekil 2). Jenaralize MG’nin %75’inde, oküler MG’nin ise %50’sinde dekrement yanıtı oluşur (49,57,58).

Hastanın kullanmış olduğu asetilkolin esteraz inhibitörlerini en az 6 saat önceden kesmek gerekir. ASU incelemelerinde herhangi bir patoloji saptanmaması durumunda egzersiz testi uygulanır. Yaklaşık bir dakikalık egzersizler (ekstremitelerde izometrik kasılma) ile 3-4 dakika süresince ASU testi tekrarlanabilir ve %10’luk dekrement yanıt aranabilir.



**Şekil 2.** Ardışık sinir uyarımı (3Hz) dekrement yanıt (59)

TLEMG, MG tanısında en duyarlı tanı testidir. İstemli kası sırasında, aynı motor üniteden innerve edilen kas çifti arasındaki süreyi baz alır (49). Bu potansiyeller arasında geçen süredeki değişkenlik; jitter olarak tanımlanmıştır (56). Nöromusküler iletim aksadığı durumlarda jitter artar. MG hastalarının %95-99'unda TLEMG'de anormal jitter değerleri tespit edilir. Ancak motor nöron hastalığı, polimiyozit, periferik nöropati, Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu ve diğer nöromusküler bozukluklarda da jitter görülebilmektedir (49,60).



**Şekil 3.** Miyastenia Gravis hastasının TLEMG kayıtlaması, 116  $\mu$ s'lik jitter uzaması görülmekte (61)

### 2.1.7. Tedavi

**Antikolinesteraz ilaçlar:** NMK'da Ach'in yıkılmasını engeller. Semptomatik tedavide kullanılır. En sık kullanılan ilaç piridostigmin bromiddir (Mestinon)(62). Tedavinin başlangıcında günde 2-4 defa 60 mg alınır. Etki süresi 15-30 dakikadır. Başlar, 1-2 saatte maksimuma ulaşır ve 3-4 saat sürer (63). Antikolinesterazlar, otonomik sistemin muskarinik ve nikotinik reseptörleri ve NMK'daki kolinerjik reseptörleri de dahil olmak üzere vücuttaki tüm kolinerjik reseptörlerin aktivitesini artırabilir. Bu nedenle, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi gastrointestinal şikayetlerle karşılaşılabilir.

**İmmünsüpresif tedavi:** Semptomatik tedavinin yetersiz olduğu orta ve ağır dereceli MG hastalarında immünsüpresif tedavi uygulanır (63). İlk seçenek kortikosteroidlerdir. Tipik olarak prednizolon 0,75-1 mg/kg/gün dozunda başlanır ve hastanın klinik yanıtı varsa 50-60 mg/gün doza kadar artırılır. Uzun süre steroid kullanan hastalar, glukoz intoleransı, obezite, yüksek tansiyon ve osteoporoz gibi olası riskler açısından yakından izlenmelidir (15). Azatiyoprin, MG'de etkili olan başka bir immün baskılayıcıdır. Etkisi geç başlar (64). Sonuç olarak prednizolon ile kombinasyona dahil edilebilir. Azatiyoprinin etkileri maksimuma ulaştığında prednizolon dozu azaltılabilir. Tedavinin ilk aylarında lökopeni ve hepatotoksisite olasılığı vardır. Hastalar sık sık izlenmelidir (65). Hafif ila orta dereceli

MG hastalarında başlangıç tedavisinde sıklıkla prednizolon ile kombine edilir (66). Çalışmalar mikofenolat'ın azatiyoprinden daha kısa sürede daha etkili olduğunu göstermiştir. Etkisi genellikle 1-2 ay içinde başlar ve maksimum etki büyüklüğüne 6. ayda ulaşılır. Ancak genellikle ilk basamak yaklaşımı olarak kullanılmaz. Gastrointestinal yan etkiler, kemik iliği supresyonu ve hipertansiyon görülebilir (67).

Rituximab, IgG1'e özgü olan ve membrandaki CD20 antijenine bağlanan bir antikordur. İmmüsupresyonun başlangıç tedavisinden fayda görmeyen, klinik seyri genellikle orta veya ağır şiddette olan hastalarda kullanılabilecek oldukça etkili bir ilaçtır (57).

**Timektomi:** Genç hastalarda timektomiden fayda gözlenmektedir (58,68). Timoması olan hastalarda timektomi gereklidir. Ayrıca, timoması olmayan hastalarda da timektomi büyük önem taşır. Jenaralize tutulum gösteren genç MG hastalarında tedavinin temel bileşenlerinden biridir. 50 yaş üstü hastalarda karar, ameliyatın riskleri ve timektominin etkisi göz önünde bulundurularak verilmelidir. Geç başlangıçlı, MuSK pozitif, LRP4 pozitif ve oküler tipe sahip kişilere önerilmez (68).

**Miyastenik Kriz, Plazmaferez ve İntravenöz İmmünglobulin:** Miyastenik kriz, hastaların %15'inde görülen ve solunum sistemindeki kas güçsüzlüğü nedeniyle oluşan solunum yetmezliği sonucu mekanik ventilasyon ihtiyacı ile karakterize acil bir durumdur (69). İntravenöz immünglobulin (İVİG) ve plazmaferezin her ikisinin de kullanılması önerilmektedir. Hem plazmaferez hem de İVİG hastalığı stabilize etmede eşit derecede etkilidir (70). Akut alevlenmeleri önlemek için timektomiye hazırlık durumlarında İVİG ve plazmaferez kullanılır. Bu prosedürün aylık uygulamaları, diğer tedavilere iyi yanıt vermeyen hastalarda yıllarca devam ettirilebilir. Son yıllarda MG tedavisinde yeni tedavi ajanları geliştirilmektedir. Kompleman C5'e karşı bir monoklonal antikör olan eculizumab, refrakter MG'de yeni bir tedavi seçeneğidir.

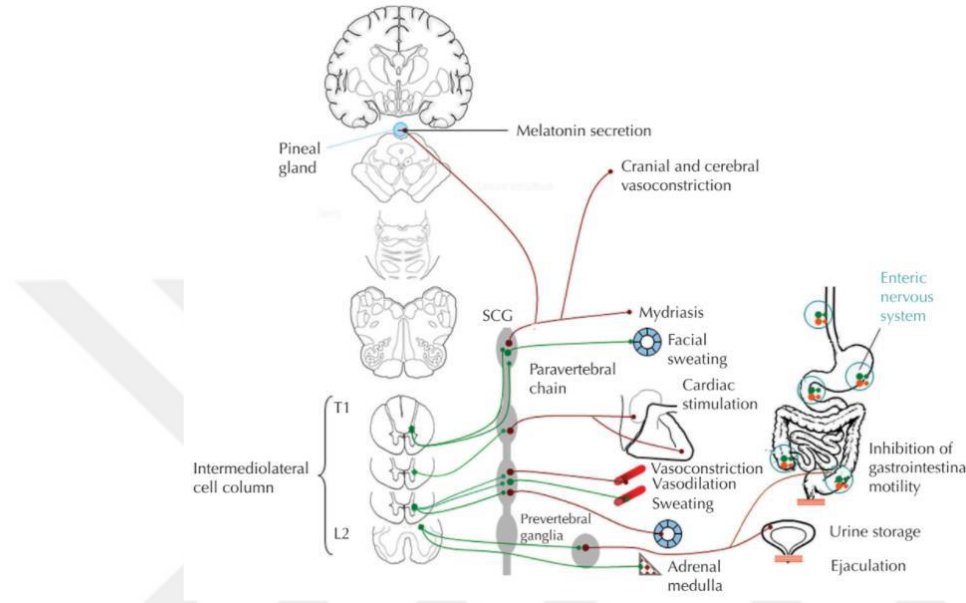
## **2.2. OTONOM SİNİR SİSTEMİ**

### **2.2.1. Otonom sinir sistemi anatomisi ve fizyolojisi**

Otonom sinir sistemi (OSS), sinir sisteminin bilinç kontrolü altında olmayan istem dışı gerçekleşen organların fonksiyonlarını düzenleyen ve kontrol eden sistemi tanımlamak için kullanılır. OSS, sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kraniosakral) ve enterik

sistem (nonadrenerjik nonkolinerjik) olmak üzere üç ayrı bölüme ayrılır. Bazı yazarlar ise enterik sinir sistemini OSS'nin bir bölümü olarak kabul etmeyip, OSS'yi iki bölüme ayırırlar.

### 2.2.1.1. Sempatik otonom sinir sisteminin anatomisi ve fizyolojisi



**Şekil 4.** Sempatik otonom sinir sisteminin anatomisi ve fonksiyonları (71)

Vücudu her türlü savaşa hazırlamak için öncelikle organ fonksiyonlarını “savaş ve kaç” mantığıyla yönlendirir. Bronkodilatasyon yaparak ventilasyonu, stres hormonu salınımını ve pozitif inotropi ve kronotropi yoluyla kalp debisini artırır. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemdeki sfinkterleri kasarak ve düz kasları gevşeterek bu organların fonksiyonlarını azaltır ve adrenal medullanın aktivitesini artırır. Sempatik sinir sisteminin preganglionik nöronları, medullanın T1 ve L2 segmentleri arasındaki intermediolateral hücre kolonunun lamina VII’inde bulunur. Preganglionik nöronların transmitteri Ach’dir. Postganglionik nöronlar ise uzun olup, vertebral kolonun iki yanına sıralanmıştır, Postganglionik nöronlardaki temel mediyatör noradrenalin (NA) dir alfa ve beta reseptörler üzerinden etki gösterir. Preganglionik nöronların aksonları ön kökten geçerek paravertebral sempatik gangliyon girer. Paravertebral gangliyonlar omurların hem üstünde hem de altında bulunur ve birbirlerine bağlıdır. Bu yapının paravertebral sempatik zincir olarak da bilinmesinin nedeni budur. Preganglionik nöronlar omurilikten köken aldıkları segment ile aynı seviyede, üst veya alt birkaç seviyedeki paravertebral gangliyon ile sinaps yapabilir (72).

Omurilik içinde dolaşan sempatik lifler uygun segmental bölgelere (servikal, torasik ve lomber) ulaşır ve o bölgede sudomotor, vazomotor ve pilomotoru içeren görevleri yerine getirir (73). Paravertebral gangliyonlarda innerve edilen postganglionik nöronların bazı aksonları, omurilik siniri ile iletişim kurmaz; bu aksonlar sempatik lifler yoluyla paravertebral bölgeden çıkarılır ve baş-boyun ve torasik bölgedeki iç organlara sempatik innervasyon sağlar (74).

Sempatik sinir sistemi, “Hipogastrik, çölyak, mezenterik plexus, pelvik ve abdominal organların düz kasları, salgı bezi, adrenal medullayı ve damarları” innerve edebilir. Ter bezleri, piloerektör kaslar ve bazı damarlar sempatik sistem tarafından innerve olmasına rağmen postsinaptik nöron ile hedef organ arasında açığa çıkan nörotransmitter madde Ach'dir.

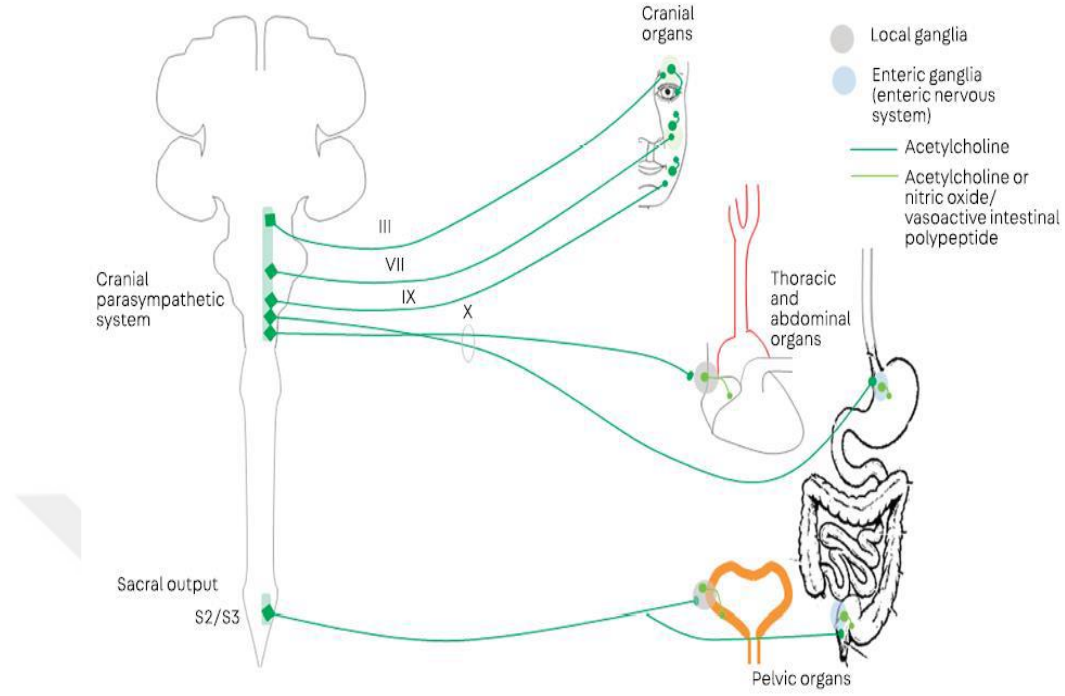
Tablo 3, hedef organlarda sempatik sinir sistemi tarafından tetiklenen tepkileri özetlemektedir.

**Tablo 3.** Sempatik otonom sinir sisteminin hedef organlarda oluşturduğu tepkiler (71, 75)

Spinal seviye	Gangliyon	Hedef Organ	Fonksiyon
T1-T3	Süperior servikal gangliyon	Baş boyun-spinal ve sempatik sinir, damar duvarları göz tükürük ve ter bezleri, pineal bez	Vazomotor ve sudomotor fonksiyon pupil dilatasyonu, tarsal kas kasılması tükürük salgısında protein artışı, melatonin salınması
T1-T8	Satellit gangliyon* Torakal Paravertebral gangliyon	Torakal ve üst ekstremitte spinal ter bezleri, piloerektör kas, kalp ve solunum sistemi damar duvarları	Vazomotor, pilomotor ve sudomotor fonksiyon, kalp hızında artış, bronkodilatasyon cilt ve organ damarlarında vazokonstriksiyon, koroner ve çizgili kas damarlarında vazodilatasyon
T5-L2	Prevertebral gangliyon (Çölyak, inferior, süperior mezenterik) Adrenal medulla (T5-T12)	Abdominal ve pelvik kavite splanknik sinirler, Abdominal ve pelvik viseral organlar	Gastrointestinal sistem motilitesinde azalma, karaciğer ve kasta glikojenoliz, rektal inhibisyon, üriner retansiyon, ejakülasyon, epinefrin salınımı
T10-L2	Lomber paravertebral gangliyon	Lomber spinal sinirler	Vazomotor pilomotor ve sudomotor fonksiyon

\*Satellit ganglion, inferior servikal ve 1. torakal paravertebral ganglionun birleşmesi ile oluşur, insanların %80'inde vardır.

### 2.2.1.2. Parasempatik otonom sinir sisteminin anatomisi ve fizyolojisi



**Şekil 5.** Parasempatik otonom sinir sisteminin anatomisi ve fonksiyonları (76)

Parasempatik aktivite enerjinin korunmasına ve yenilenmesine dayanır. Presinaptik nöronlar 3, 7, 9, 10 numaralı kranyal sinirlerde ve 2-4 numaralı sakral ganglionlarda bulunur. Kranyal sinirlerden kaynaklanan lifler gözün iris ve siliyer kaslarına, gözyaşı ve tükürük bezlerine, farinkse, gastrointestinal sistemin düz kaslarına ve bezlerine, kalbe, karaciğere ve safra kesesine girer. Sakral lifler kolonun, rektumun, mesanenin ve genital organları innerve eder. Parasempatik ganglionlar, hedef organın yakınındaki küçük gangliyonlarda veya hedef organdaki sinir pleksuslarında bulunur. Preganglionik lifler daha uzun, postganglionik lifler ise hedefe daha yakın olduğundan daha kısadır. Preganglionik seviyede salınan nörotransmitter Ach'dir ve reseptör tipi nikotiniktir. Postganglionik düzeyde salınan nörotransmitter, muskarinik reseptörler aracılığıyla etki eden Ach'dir (77,78). Enterik sinir sistemi gastrointestinal sistem, pankreas ve safra kesesini innerve eder. Genel olarak parasempatik sinir sistemi, gastrointestinal sistemin fonksiyonlarını hızlandırır ve kalp üzerinde negatif inotropik etki yaparak solunum hızını yavaşlatır ve periferik vazodilatasyona neden olur.

**Tablo 4.** Parasempatik otonom sinir sisteminin anatomik bağlantıları ve fonksiyonları (71)

Pregangliyonik Nöron	Gangliyon	Hedef organ	Fonksiyonu
Edinger Westpal çekirdeği 3. kranial sinir	Siliyer Gangliyon	İris sfinkter kası, Siliyer kas	Pupil konstriksiyonu, akomodasyon
Süperior Salivatuar Çekirdek 7. kranial sinir	Pterigoplatin gangliyon Submandibular gangliyon	Sublingual Lakrimal Submandibular bezler, mukoza, Nazal Damar duvarı	Salya artışı, lakrimasyon vazodilatasyon
İnferior Salivatuar çekirdek	Otik gangliyon	Parotis bezi Damar duvarı	Salya artışı, vazodilatasyon
Vagusun dorsal motor çekirdeği 10. kranial sinir	Özofageal Pulmoner Miyenterik Submokokozal	Gastrointestinal sistem Pulmoner yapılar	Bronkokonstriksiyon, sekresyonlarda artış, peristaltizmde artış, sfinkterlerde gevşeme
Ambiguus çekirdek, 10.kranial sinir	Kardiyak pleksus	Kalp	Kalp hızında azalma, atrioventriküler iletimde azalma
S2-S4 intermedial kolon	İntramural gangliyon	Mesane Rektum Penis	Detrusor kasta kasılma,mesane boyunda gevşeme, rektum boşaltımı, penil düz kasta gevşeme

### 2.2.2. Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi

Otonom sinir sistemi, değişken otonom sorunları tanımak ve bu sorunların hasta üzerindeki derecesini, süresini ve etkisini belirlemek için değerlendirilir. Otonom sinir sistemi sorunlarıyla ilişkili semptomlar arasında ortostatik hipotansiyon, senkop, kalp hızı değişkenliği, düzensiz solunum, uyku sırasında apne, terleme bozukluğu, vazomotor değişiklikler, kabızlık, ishal, nörojenik mesane, inkontinans, cinsel işlev bozukluğu, göz kuruluğu, ağız kuruluğu, akomodasyon kaybı, pupil asimetrisi ve pitozis bulunur (72,73). Disotonominin nedenleri arasında parkinson hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklar, travma, vasküler hastalık, neoplastik hastalık, metabolik hastalık ve multipl skleroz yer alır. Ayrıca diyabet, Guillain-Barré sendromu, Lyme hastalığı, HIV enfeksiyonu, lepra, akut idiyopatik otonomik disfonksiyon, amiloidoz, porfiri, üremi, alkolizm, Fabry hastalığı ve botulizm otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğunun nedenlerinden biridir. Son çalışmalar MG'nin otonom fonksiyon bozukluğuna neden olabileceğini düşündürmektedir (79,80). Son yıllarda otonom bozuklukları basit, noninvaziv, hızlı ve

tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirmek için etkili testler geliştirilmiş ve bu testlerin güvenilirliği geliştirilmiş ve çalışmalar arasında standardize edilmiştir (81).

### **2.2.2.1. Otonomik fonksiyonların değerlendirildiği klinik testler**

Otonom disfonksiyonun tespiti ve potansiyel klinik etkilerinin tanınması, hastadan alınan kapsamlı bir öykü ile gerçekleştirilebilir. Bunu anlamak için otonom fonksiyonu değerlendiren ölçekler kullanılmaktadır. Bu anketlerin en yaygın olanları kompozit otonomik semptom skoru (COMPASS-31), parkinson hastalığında seyir ölçeği-otonomik bölüm (SCOPA-AUT), ince lif nöropatisi semptom değerlendirme anketidir (SFN-SIQ) (82).

COMPASS-31, otonomik semptomların dağılımını, şiddet derecelerini ve işlevsellik ile ilişkilerini değerlendiren oldukça etkili bir ölçektir. İlk olarak Suarez ve arkadaşları tarafından 1996'da açıklanan 169 soru ve 11 bölümden oluşan otonomik semptom profili (ASP) geliştirilmiştir (83). Daha sonra bu anket baz alınarak 84 sorudan oluşan yeni bir anket geliştirilmiştir. Bu ankete COMPASS denilmiştir ve ortostatik intolerans, sekretomotor, erkek cinsel işlev bozukluğu, üriner sistem, gastroparezi, kabızlık, ishal, pupillomotor, vazomotor, senkop ve uyku olmak üzere 11 otonomik alanı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmıştır. Yıllardır bu anketle ilgili puanlamanın karmaşık olduğu, anketin tamamlanmasının uzun sürdüğü, bölümlerdeki soruların tutarlılığının dikkate alınmadığı ve bazı soruların sorulduğunda konuyla daha az ilgili olduğu yönünde tartışmalar olmuştur (84). Daha sonra 6 alanda 31 sorudan oluşan COMPASS-31 ölçeği diğer anketler baz alınarak geliştirilmiştir (85). COMPASS-31 kişinin kendisinin uygulayabildiği "baş dönmesi, göz kuruluğu, ağız kuruluğu, cilt renginde ve terlemede değişiklik, yemek yerken tokluk hissi, yemek sonrası kusma, ishal, kabızlık, karın ağrısı, idrar yapmada zorluk, mesaneyi boşaltmada zorluk, kilo kaybı, bulanık görme" gibi semptomları sormak ve her semptomun sıklığını ve günlük yaşam aktivitelerini ne ölçüde etkilediğini test etmek için tasarlanmış 31 soruluk bir ankettir. Bu şekilde otonom disfonksiyonun varlığı ve ciddiyeti, puanlar verilerek niceliksel olarak değerlendirilebilir. COMPASS-31 otonom sinir sistemini ortostatik intolerans, vazomotor, sekretomotor, pupillomotor, gastrointestinal ve mesane olmak üzere 6 alanda ele alarak otonomik fonksiyonu değerlendirmektedir. Ortostatik intolerans (4 madde), vazomotor (3 madde), sekretomotor (4 madde), gastrointestinal (12 madde), mesane (3 madde) ve pupillomotor

(5 madde) olmak üzere 31 sorudan oluşmaktadır. Her alandan alınabilecek maksimum ham puanlar; ortostatik intolerans için 10 puan, vazomotor için 6, sekromotor için 7, gastrointestinal için 28, mesane için 9 ve pupillomotor için 15'tir.

Her alanın yapılan çalışmayla belirlenmiş, ham puanların ağırlık faktörü ile çarpılması neticesinde 0-100 aralığında puan elde edilir. Toplam puan, otonom disfonksiyonun ciddiyetini gösterir; daha yüksek bir puan, otonom disfonksiyonun ağırlığına işaret etmektedir (84,85).

### **2.2.2.2. Otonomik fonksiyonların değerlendirildiği elektrofizyolojik çalışmalar ve diğer laboratuvar testleri**

#### **2.2.2.2.1. Sempatik deri yanıtı testi**

Ekrin bezleri sempatik sistemin postganglionik lifleri tarafından innerve edilir. Sempatik deri yanıtı (SDY) testi elektrodermal aktiviteyi ölçer. Ter bezlerini innerve eden sempatik sudomotor lifleri ve periferik sempatik kolinerjik fonksiyonu değerlendirir (86). Dışarıdan uygulanan bir elektrik akımına yanıt olarak ciltte oluşan geçici elektriksel potansiyel değişikliği olarak tanımlanır ve cilt potansiyeli olarak kaydedilir. Polisinaptik bir reflekstir.

İlk kez 1890'da Tachanoff tarafından tanımlanmıştır (87). Başlangıçta "galvanik deri tepkisi" veya "psikoelektrik refleks" olarak adlandırılıyordu. Shahani, SDY adını ilk kez 1984 yılında kullanmıştır (88).

SDY'nin santral yolağı premotor korteks, temporal korteks, frontal korteks, bazal ganglionlar, hipotalamus, limbik sistem ve retiküler formasyondan etkilenir (88).

SDY'nin efferent kısmı, omuriliğin T1-L2 mediolateral gri maddesindeki preganglionik nöronlardan ve paravertebral sempatik gangliyonlarda sinaps yapan miyelinli sempatik liflerden oluşur. Postganglionik lifler miyelinli veya miyelinsiz C tipi liflerdir. Bu lifler ter bezi dokusunun ter salgılamasını sağlayan düz kas hücrelerini innerve eder (89). Afferent yol ise değişkendir. Dış uyarının şekline göre değişebilir. Görsel, işitsel, taktil ve termal somatosensöriyel afferent sistemler SDY'nin aferent yolunu oluşturabilirler. Örneğin öksürme, gözlerin açılması veya inspiriyum ile ani değişimler görülebilir. Bu

nedenle kayıt, hastanın zaman kısıtlaması olmayan ve rahat bir ortamda yapılmalıdır. Cilt yüzey sıcaklığı 32°C civarında olmalı ve tüysüz cilt üzerinde kayıt alınmalıdır.

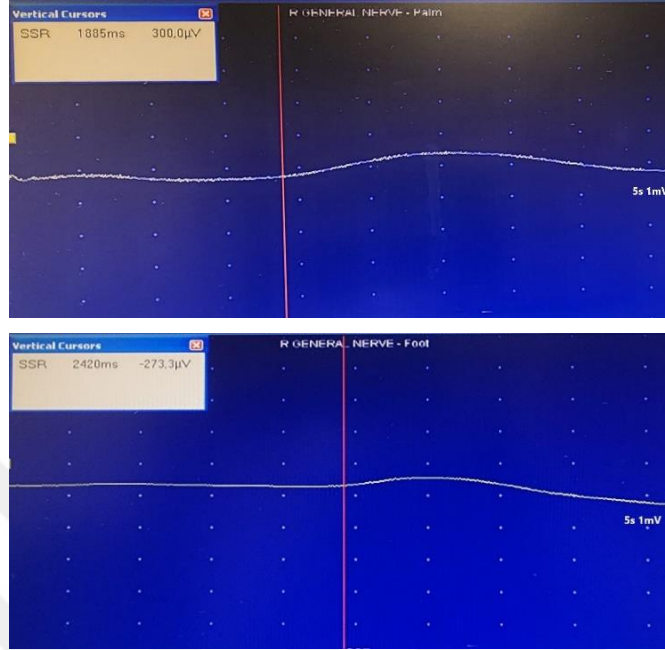
Standart SDY’de aktif yüzeysel gümüş klorür kayıt elektrotları, ter bezlerinin en yoğun olduğu ve cilt direncinin en düşük olduğu avuç içi ve ayaklara, referans elektrotları ise elin dorsal yüzü ve önkol anterior yüzeye yerleştirilir. Ayak için ise aktif elektrot ayak tabanının medial kısmına, referans elektrot ayağın dorsal yüzeyine yapıştırılır. Kayıt alanının yakınına bir toprak elektrotu yerleştirilir. En sık tercih edilen median veya tibial sinirden kayıt yapılırken elektriksel veya akustik stimülasyon uygulanabilir. Elektromiyografi (EMG) cihazının alt frekans limiti 0,1–2 Herz (Hz) ve üst limit 100–2000 Hz’e duyarlılığı 500 mikrovolt ( $\mu\text{V}$ )-2 milivolt (mV) ve süpürme hızı 5 veya 10 s olarak ayarlanmalıdır (90).

Ardışık 5 uyarıya yanıt alınamaması durumunda “yanıtsızlık” olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (91). Elektriksel stimülasyon, 0,2 ms süreli 10-30 miliamper (mA) şiddetine kadar supramaksimal düzeye kademeli olarak artırılır (90). Habitüasyonu önlemek için düzensiz aralıklarla ve farklı stimülasyon yoğunluklarında gerçekleştirilmesine dikkat edilmelidir (91). Uyarılar güçlü fakat tahammül edilebilecek şiddette olmalıdır.

SDY testinde latans genlik ve dalga formu değerlendirilir. Dalga formu monofazik, difazik veya trifazik olabilir. İlk ortaya çıkan pozitif veya negatif defleksiyon başlangıcı ile uyarı arasındaki süre “latans”tır. Ortaya çıkan defleksiyonun tepeden tepeye ölçümü genlik olarak adlandırılır. SDY’nin latans değerinin sudomotor yolların efferent iletimi, yani miyelinsiz C liflerinin iletimini yansıttığı, genlik ölçümü ise aktive olabilen ter bezlerinin yoğunluğunu gösterdiği bilinmektedir (92).

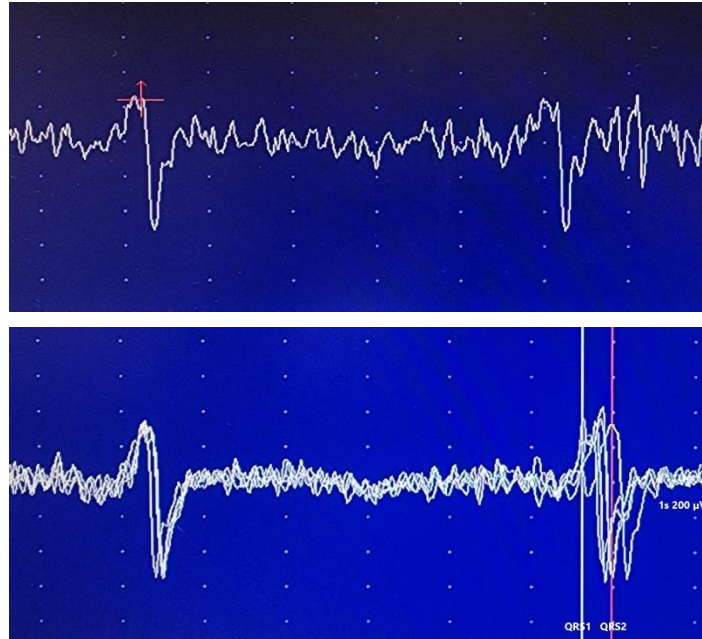
Farklı araştırma sonuçlarına göre ellerden elde edilen SDY’nin başlangıç latansının normal değeri  $1,46 \pm 0,04$  saniye; ayaklardan elde edilen ise  $2,2 \pm 0,06$  saniyedir. Ortalama genlik el için  $2,5 \pm 0,3$  mV, ayak için ise  $0,6 \pm 0,1$  mV idi. 60 yaşın üzerindeki sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda, SDY gecikmesinin uzadığı ve amplitüdünün azaldığı gözlemlenmiştir (90). Dört ekstremiteden birinin yanıt vermemesi veya sol ve sağ taraflar arasındaki genlik farkının %50’yi aşması durumunda SDY anormal olarak yorumlanır (92). Bazı araştırmacılar ise yalnızca yanıt alamamanın patolojik olduğuna inanmaktadır

(90). SDY kullanılan semptomimetik ilaçlardan, alkol ve kafeinden etkilenebilir (88, 93, 94). Bu ilaçlar, SDY'nin ortaya çıkışını engelleyebilir.



Şekil 6. Miyastenia Gravis hastasında el ve ayak sempatik deri yanıtı testi

Vertical Cursors		
QRS1	762,00ms	-363,5µV
QRS2	799,00ms	226,7µV
d	37,00ms	590,2µV



Şekil 7. Miyastenia Gravis hastasında R-R aralık değişkenlik ölçümü

(Kaynak göstermeden kullanılan şekiller ERÜTF nörofizyoloji laboratuvarından alınmıştır)

#### 2.2.2.2.2. R-R aralık ölçüm analizi

Otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğunu tanımlamak için kullanılan en yaygın testlerden biri kalp hızı değişkenliğinin ölçümüdür. Kardiyak otonom ritim, sinoatriyal düğümdeki peacemaker hücrelerinin intrinsik aktivitesi ile ilişkili olmasına rağmen çoğunlukla otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Parasempatik (veya vagal) uyarı kalp atış hızını yavaşlatır, sempatik uyarı ise kalp atış hızını hızlandırır. Kalp atış hızı değişkenliği, kalbin her atışta sergilediği değişiklikleri ifade eder. Sağlıklı insanlarda, normal günlük aktiviteler sırasında sürekli değişen kalp atışı aralıkları yaygın ve beklenen bir özelliktir. Kardiyak sinoatriyal düğüm, otonom sinir sisteminin parasempatik ve vagal bileşenlerinin aktivitesini yansıtır (95,96). Kalp ritmi değişikliklerinin analizi, kalbin otonomik fonksiyonu hakkında bilgi sağlar. Bu alandaki testler 1970'lerden bu yana esas olarak Ewing tarafından geliştirilmiştir (95, 97).

R-R aralığı değişkenliğinin oluşumu 4 farklı sistem etkisinin dengesini yansıtır:

- Otonom parasempatik sinir yavaşlatma etkisi (kalp ritminin yavaşlaması)
- Otonom sempatik innervasyonu hızlandırıcı etkisi (kalp atış hızını hızlandırır)
- Humoral mekanizma
- Kardiyak pacemaker dokusunun intrinsek ritmisitesi

Kalp atış hızındaki ana fizyolojik değişiklikler şunlardır:

- Solunum sıklığındaki değişiklikler. Buna "sinüs aritmisi" denir.
- Baroreflaks mekanizması kan basıncında dalgalanmalara ve ritim değişikliklerinin daha yavaş gerçekleşmesine neden olur.
- Hormonal değişiklikler
- Termoregülatör özellikler-anjiyotensin sistemi
- Sirkadiyen (gündüz/gece) etkisi.

Tüm bu fizyolojik durumlar dikkate alındığında kalp ritmini etkileyen çeşitli otonom refleks mekanizmalarından söz edilebilir (95, 96).

Sağlıklı bireylerde, istirahat halindeki R-R aralığı değişkenliği döngüsel değişiklikler gösterir. Bu ritmik olaya “solunum sinüs aritmisi” denir. Öncelikle kardiyak parasempatik aktiviteyi yansıtır (95). Kalp atış hızı değişkenliği yaşla birlikte azalır ve sirkadiyen bir ritim sergiler; yatariken maksimum kalp atış hızı değişkenliği görülür (95-97).

Derin nefes alma sırasında R-R aralığı sinüzoidal bir şekilde değişir: nefes alma sırasında uzar ve nefes verme sırasında kısalır. Bu değişikliklere öncelikle kardiyak parasempatik sinirler aracılık eder. Kalp atış hızı ayakta dururken farklı tepkiler verir. Önce tempoda ani ve hızlı bir artış olur, ardından oldukça hızlı bir yavaşlama gelir. Normal bireylerde kalp hızı ayakta durmanın 15. atımında maksimuma ulaşır ve 30. atım civarında nispeten yavaş bir bradikardi meydana gelir. Burada da yine parasempatik etki baskındır. Sempatik etki daha küçük bir rol oynar. Bu tepki yaşla birlikte yavaş yavaş zayıflar. Valsalva manevrası da kendine özgü kalp ritmi değişiklikleri yaratır. Valsalva manevrası kuvvetli nefes verme veya dirence karşı üflemeyle yapılabilir (98).

R-R aralığının EMG cihazı ile analizinde kayıt elektrotları göğüs üzerine veya alternatif olarak her iki elin dorsumuna yüzeysel elektrodu bir el bileği etrafında toprak elektrodu yerleştirilerek kayıt alınır. Frekans bandı 16-80 Hz hassasiyet 200-500  $\mu$ V olarak ayarlanır (88). Tetikleme modu ve gecikme hattı kullanılarak, osiloskop ekranı, ekranda iki QRS kompleksi görüntülenecek şekilde ayarlanır. İlk QRS kompleksi tetikleme potansiyeli olduğundan, ikinci QRS kompleksinin zamanlamasındaki değişiklik, R-R aralığındaki değişimi temsil eder. İstirahatte ve dk’da 6 frekanslı derin solunum sırasında 20 çift QRS kompleksi kaydedilir ve süperimpoze edilir. R- R aralık değişimi, Shahani ve arkadaşlarının tarif ettiği formüle göre hesaplanır (88).

$$RRAD=a/b \times 100$$

a=20’lik seride jitter yapan QRS kompleksindeki en kısa ve en uzun R-R farkı

b=Süperimpoze edilmiş ilk QRS’in ortalama başlangıcı ile jitter yapan QRS kompleksinin ortalaması(veya R tepesi)arasındaki zamandır.İstirahat halinde RRAD  $18,9 \pm 7,2$  hiperventilasyon sırasında  $31 \pm 9,3$  aralığındadır (90).

Genel olarak, R-R aralık değişkenliği birçok yanıt ve istirahatte kardiyak parasempatik sinir tutulumunun önemli bir göstergesidir. R-R aralığı istirahat, valsalva,

hiperventilasyon, postür değişiklikleri gibi testlerle incelenir. Tüm bunlarda R-R aralığı değişkenliğinin normal değerlerden %50'den fazla sapması durumunda kardiyak parasempatik otonomik tutulundan söz edilebilir. Bu sonuçların diğer otonomik semptomlar ve testlerle doğrulanması ve klinik nörolojik muayene sonuçlarıyla karşılaştırılması gerekir (99).

### **2.2.2.2.3. Oftalmolojik değerlendirme**

Oküler otonomik innervasyon fasiyal sinirin pterigopalatin (parasempatik) ganglionu ve superior servikal (sempatik) gangliyonlardan gelen postganglionik lifler ve trigeminal sinirin duyuşal lifleri tarafından sağlanır. Esas olarak trigeminal sinirin duyuşal oftalmik dalı otonom sinir sistemine ait olmamasına rağmen, çeşitli reflekslerin aferent kontrolünde trigeminal parasempatik yol uyarımı ile, pupil dilatasyonunu kontrol eden sempatik sinir lifleri ile ve peptit aracılı lokal efektör etkileriyle otonom sistem ile ilişkilidir (100,101).

Otonom sinir sistemi çok sayıda oküler fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar. Bunlar kornea, iris, lakrimal bez, retina ve koroid tabakasıdır. Kornea, zengin duyuşal ve otonom sinir lifleri kaynağı ile insan vücudunun en yoğun şekilde innerve edilmiş kısımlarından biridir (102,103). Esas olarak trigeminal sinirin oftalmik dalından kaynaklanan duyuşal lifler, kornea tabakasındaki sinirlerin çoğunu oluşturur. Kornea epiteli vücuttaki en yüksek Ach konsantrasyonlarından birine sahiptir. Çoğu kornea Ach'ni korneal epitel hücreleri tarafından endojen olarak eksprese edilir, Chernyavsky ve arkadaşları, kornea epitelinin kolin asetiltransferaz, asetilkolinesteraz, iki muskarinik AchR alt tipi ve birkaç nikotinik AchR eksprese ettiği ve kornea epitel hücrelerinin hem muskarinik hem de nikotinik sinyal yolları ile sürekli uyarılmasının kornea epitel hücrelerinin hayatta kalması ve migrasyonu için vazgeçilmez olduğu bildirilmiştir (104). Başka bir çalışmada korneal Ach disfonksiyonuna bağlı MG hastalarında bazal epitel ve subbasal sinir yoğunluğunun kontrollere kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir (105).

İris, merceğin önünde bulunan dairesel pigmentli zardır, kornea ve mercek arasındaki boşluğu ön bölme ve arka bölme olarak ayırır. İris, pupil boyutunu ayarlayarak göze giren ışık miktarını ayarlar. Okulamotor sinirin Edinger-Westphal çekirdeğinden kaynaklanan preganglionik parasempatik aksonlar, kısa siliyer sinir aracılığıyla pupil sfinkterini

innerve eder. Bu aksonlar, muskarinik reseptörler üzerinden etki eder ve miyozise aracılık eder. Sempatik innervasyon superior servikal ganglionlardan kaynaklanır ve uzun siliyer sinirler aracılığıyla pupil dilatasyonuna neden olarak zıt bir işlev sağlar (106).

Bu anatomik işlevlere ve sinirlere dayanarak, pupil çapı değerlendirmesi otonomik bozuklukları tespit etmek için basit ve kullanışlı bir yöntem olduğu söylenebilir. Lakrimal glandlar, göz yüzeyindeki hücrelerin (konjonktiva, kornea epiteli) sağlığı ve bakımı için hayati öneme sahiptir. Gözyaşı üretimi hem sempatik hem de parasempatik sinirler tarafından düzenlenir. Genel olarak sempatik sistem kan akışını artırarak ve bazı sempatik nörotransmitterlerin salgılanmasını artırarak etkiler. Gözyaşı salgısı esas olarak parasempatik sinirler tarafından kontrol edilir. Bu sinirler, Ach salgılayarak ve M3 muskarinik Ach reseptörlerini aktive ederek gözyaşı salgısını artırır (107).

Sempatik ve parasempatik lakrimal gland fonksiyonları gösteren testler, otonom sistem değerlendirilmesinde kullanılabilecek non-invaziv testlerdir. Nöral retina, fotik aydınlatmayı görsel bilgiye dönüştüren ve daha sonra bu sinyali beyne ileten katmanlı bir yapıdır. Her ikisi de oftalmik arterden kaynaklanan retina dolaşımı ve koroidal dolaşım, retina oksijen ve besin sağlamaktan sorumludur. Memelilerde santral retinal arterin intraoküler dalında otonomik innervasyona dair sınırlı ve yetersiz kanıt olmasına rağmen kuşlarda yapılan bir çalışmada parasempatik innervasyonun koroid kan akışını artırdığına dair kanıtlar mevcuttur. Benzer şekilde maymun ve sıçanlarda yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda retinal arterde sempatik ve parasempatik liflerin varlığını göstermiştir. Bu durum şuan için belirsizliğini korumaktadır (107).

Otonom sistemin değerlendirildiği oftalmolojik testler arasında; alkainsiz schirmer testi, pupillometri, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı (NİBUT) ve in-vivo korneal konfal mikroskobideki korneal sinir lifi uzunluğu (CNFL), sinir lifi yoğunluğu (CNFD) ve sinir lifi dallanma yoğunluğu (CNBD) parametreleri yer almaktadır.

#### Alkainsiz Schirmer testi

Göz yaşı üretim miktarını dolayısıyla sempatik ve parasempatik lakrimal fonksiyonları değerlendiren bir testtir. Test şerit kağıdı alt göz kapağının içine yerleştirilir ve bu süre boyunca hastanın karşıya bakması ve göz kapaklarını normal kırpması söylenir. Süre

dolunca kağıt çıkartılır ve üzerindeki ıslanmanın boyutu ölçülür. Eğer 5 dakika sonunda kağıt üzerinde 10 mm'den daha fazla ıslanma izlenirse gözyaşı üretimi miktar bakımından normal olarak değerlendirilir. Daha düşük değerler anormal kabul edilir (105).

#### Non-İnvaziv Gözyaşı Kırılma Zamanı

Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı filminin stabilitesini ve dayanıklılığını ölçerek gözün otonom sisteminin işleyişi hakkında bilgi vermektedir. Gözyaşı filmi, göz yüzeyini koruyan ve nemlendiren bir tabakadır. Bu filmin stabilitesi, gözyaşı bezlerinin ve göz kapaklarının düzgün çalışmasına bağlıdır, ki bu da otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir (125).

#### Pupillometri

Pupil çapı sempatik sinir sistemi kontrolünde midriyazis, parasempatik sinir sistemi kontrolünde miyozise uğrar. Dolayısı ile otonom sinir sistemi kontrolü altındadır. Pupil yanıtının kızılötesi aydınlatma ve yüksek çözünürlüklü kamera sistemi aracılığıyla ölçülmesine izin veren otomatik pupillometri cihazı ile pupil çapı noninvazif bir şekilde ve nicel olarak ölçülebilmektedir. Pupillometri kullanılarak her iki göze (S) skotopik, (M) mezopik veya (P) fotopik görsel koşullar altında statik ölçümler yapılabilmektedir (124).

#### In-Vivo Korneal Konfokal Mikroskopi

Bu test otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla; subbazal plexus sinir yoğunluğu, sinir dallanması ve sinir morfolojisi gibi parametrelerin analiz edilmesine dayanmaktadır (105).

### **2.2.2.3. Cinsel işlev bozukluğu ve otonom sinir sistemi**

#### **2.2.2.3.1. Miyastenia Gravisli hastalarda cinsel işlev bozukluğu**

Cinsel işlev tanımı sağlıklı erkeklerde anatomik olarak, emisyon (sempatik sistem ve somatik afferentler), expulsiyon (parasempatik sistem ve somatik efferentler) ve ereksiyonu (parasempatik sistem ve somatik afferentler) içeren mix somatik-otonomik devrelerdir. Cinsel işlev, her iki sistem de aynı işleve pozitif katkı sağlayan iki ayrı ve zıt

otonomik merkez tarafından kontrol edilir. Hem erkekde hem kadında östrojen hormonu sempatik, androjen hormonu parasempatik cinsel fonksiyonu düzenler (108).

CİB fiziksel semptomlardan, emosyonel ve kognitif durumdan, hormonal dengesizlikten, otonomik bozukluklardan ve ilaç yan etkilerinden kaynaklanabilen çok yönlü bir durumdur (109).

Erkeklerde sık görülen CİB şikayetleri erektil disfonksiyon, ejakülasyon disfonksiyonu ve/veya orgazm disfonksiyonu, libido azalması ve anorgazmi, kadınlarda sık tanımlanan şikayetler; libido azalması, orgazma ulaşmada zorluk, uyluk ve genital bölgelerden kaynaklanan dokunma duyularında azalma ve buna bağlı disparoni ve vaginal kuruluktur (110). CİB MG'li bireyler arasında yaygın bir sorundur ancak hastalığın nispeten az çalışılmış ve yeterince anlaşılmamış bir yönüdür (111).

MG'nin çekirdek semptomları iyi bir şekilde belgelenmiş olsa da cinsel işlev bozukluğunun hasta yaşamının çeşitli yönleri üzerinde sahip olabileceği etki giderek daha fazla anlaşılmaktadır (12).

Araştırmalar, MG'li hastalarda yorgunluk, duygusal değişiklikler ve potansiyel depresyon riskinin arttığını ve tüm bunların cinsel istekte azalma yaratabileceğini göstermektedir. Ayrıca depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanlarında orgazma ulaşma gecikme yaratarak CİB'i şiddetlendirdiği bilinmektedir (11,111).

Cinsel işlevlerdeki bu bozulmalar, MG hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir ve zaten zorlu olan durumlarına ek bir yük getirebilir. Üstelik MG tedavisinin kendisi de bazen hastalarda cinsel işlev bozukluğuna etkide bulunabilir. Örneğin, MG yönetiminde yaygın olarak kullanılan bir ilaç olan metotreksat, libido azalması ve erektil disfonksiyon gibi nadir yan etkilerle ilişkilendirilmiştir (112).

MG'li bireylerde CİB yaygın olmasına rağmen, MG ile CİB arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır ve tanı ve tedavide zorluklara yol açmaktadır (13). MG'nin fiziksel semptomları, hastalığın psikolojik etkisi ve tedavinin potansiyel yan etkileri arasındaki karmaşık etkileşim, bu hasta popülasyonunda CİB'in tanımlanmasını zorlaştırmaktadır (13). Biz bu çalışmayı MG hastalarında CİB insidansını, hastalık şiddetini, psikiyatrik bozukluklarla ve otonom sistem ile ilişkisini göstermek için yapmaktayız. MG ve CİB'i

birbirine bağlayan altta yatan mekanizmaları daha iyi anlamak, hedefe yönelik müdahalelerin önünü açmak için daha fazla araştırmalara ihtiyaç vardır (13). MG hastalarında CİB'in yönetimi, fiziksel, duygusal ve psikolojik faktörlerin karmaşık etkileşimini ele alan kapsamlı ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Çalışmalar, MG'li bireylerin cinsel istekte, uyarılma, orgazm ve libido da azalma yaşayabileceğini göstermektedir. Bu da onların cinsel aktivitelerini desteklemek için özel müdahalelere olan ihtiyacı artırmaktadır (12).

Cinsel işlev bozukluğu tarifleyen her hasta, kapsamlı bir fizik muayene ve çeşitli testlere tabi tutulmalıdır. Hastanın tıbbi özgeçmişini ayrıntılı bir şekilde incelenmeli, psikososyal değerlendirme yapılmalı, hormon testleri ve diğer biyokimyasal parametreler gibi laboratuvar testleri uygulanmalıdır. Değerlendirme süreci, ayrıca uluslararası geçerlilik ve güvenilirliği olan ölçekler kullanılarak yapılmalıdır.

### **Psikometrik Değerlendirme**

#### **Beck Depresyon Ölçeği**

Ölçek duygusal, bilişsel, somatik ve motivasyonel bileşenleri ölçmek amacıyla Beck (1961) tarafından geliştirilmiştir (116). Hasta ve kontrol grubundaki her hastaya uygulanmıştır. Ölçekten alınabilecek puan 0-63 arasında değişmektedir. 0-9 arası minimal depresyon, 10-16 arası hafif depresyon, 17-29 arası orta depresyon ve 30 üzeri şiddetli depresyon şeklinde gruplanmıştır. Toplam puanın yüksekliği depresif belirtilerin fazla olduğunu gösterir (116).

#### **Beck Anksiyete Ölçeği**

Beck ve arkadaşları (1988) tarafından geliştirilmiş olup, bireylerde bulunan anksiyete belirtilerinin sıklığını değerlendirmektedir (117). Son bir haftayı dikkate alan, var olan anksiyete düzeyini ölçme amacıyla kullanılan ölçek 21 madden oluşmaktadır. Her maddesi 0-3 puan arasında puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 63'tür. 0-7 minimal düzeyde anksiyete, 8-15 arası hafif düzeyde anksiyete, 16-25 puan arası orta ve 26 ve üzeri puan yüksek düzeyde anksiyete varlığını göstermektedir (118).

### Uluslararası Erektıl Fonksiyon İndeksi

Cinsel işlevsizlik nedeniyle başvuran hastalarda en yaygın kullanılan formlardan birisidir. Erektıl disfonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılır. Bu test, hastaların son 6 ay içindeki cinsel işlevlerini değerlendiren 5 sorudan oluşur. 5 kategoride incelenir. Toplam puan 5-7 arası şiddetli, 8-11 arası orta, 12-16 arası hafif-orta, 17-21 arası hafif ve 21 üstü erektıl disfonksiyon yok şeklinde kategorilendirilir (119).

### Prematür Ejakülasyon Profili anketi

Prematür ejakülasyonu değerlendiren bir anketten oluşur. Katılımcının cinsel deneyimlerini ve ejakülasyon sürelerini değerlendirir. İlk 2 soru çok zayıf/kötü, zayıf/kötü, orta, iyi, çok iyi, son 2 soru ise hiç, biraz, orta derecede, oldukça fazla, aşırı derecede şeklinde değerlendirilmektedir. Her soru likert tarzı 1-5 arası puanlandığında alınabilecek total puan 16'dır. Puan, bireyin durumu hakkında bilgi verir; alınan puanın yüksekliği prematür ejakülasyon ihtimalinin düşük olduğunu göstermektedir (120).

### Kadın Cinsel İşlev Ölçeği

Rosen ve ark (2020) tarafından kadın katılımcıların cinsel işlevlerini değerlendirmek için geliştirilen bir ölçektir (123). Bu ölçek, cinsel işlev bozukluklarını tanımlamak ve tedavi sürecini izlemek amacıyla geliştirilmiştir. FSFI, cinsel istek, uyarılma, vajinal lubrikasyon, orgazm, cinsel tatmin ve disparoni gibi alt alanları değerlendirir. Ölçekte 3-13 ve 17-19. sorular 6'lı (0-5 puan arası), diğer sorular 5'li (1-5 puan arası) likert tip puanlamaya sahiptir. Alt boyutlardan alınan puanların faktör yükleri ile çarpımı sonucu ölçek puanı elde edilir (121).

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1. KLİNİK DEĞERLENDİRME**

18 yaşından büyük ve istikrarlı bir cinsel ilişki içinde olan, en az altı aydır düzenli bir cinsel partnere sahip olan 18-60 yaş aralığındaki hasta ve kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Dahil edilen tüm hastaların bilinç, kraniyal sinir, konuşma, görme alanı, kas gücü, tonus, refleks, duyu ve serebellar sistem muayenelerini içeren detaylı nörolojik değerlendirmesi yapılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, hastalık başlangıç yaşları, MGFA sınıflandırmasında hangi sınıfa girdiği, antikor durumları, timik patolojileri, daha önce ve çalışma esnasında aldığı tedaviler, özgeçmiş özellikleri kaydedilmiştir. Timik hiperplazi ve timoması olan hastalar “timomatöz”, normal timusa sahip hastalar “non-timomatöz” olarak gruplandırılmıştır. Dahil edilen tüm hastalar klinik olarak ve AKE’ye yanıt veren, ASU ve EMG testleri ile elektrofizyolojik olarak desteklenmiş bu sebeple ‘MG’ tanısı almıştır. Anamnez, nörolojik muayene, biyokimya incelemeleri, nörogörüntüleme tetkikleri, elektrofizyolojik incelemeler gibi tetkikler ile olası diğer hastalıklar dışlanmıştır. Çalışmamız, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış; hasta ve kontrol gruplarına uygulanacak işlemler hakkında bilgi verilerek gerekli onamlar alınmıştır.

### **3.2. HASTALAR**

Çalışmamıza, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler hastalıklar polikliniğinde 2022-2024 yıllarında izlenen ve/veya servis yatışı ile takip

edilen, dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan (Tablo 5,6 ) belirli şikayetlerle başvurup, AchR antikor, Musk antikor veya seronegatif gruba dahil edilen ASU'da anlamlı dekrementi olan 44 MG [23 kadın (%52,3 ), 21erkek (%47,7)] ile yaş ve cinsiyetleri uygun 50 sağlıklı gönüllü [28 kadın (%56 ), 22 erkek (% 44)] kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma Helsinki Deklarasyon şartlarına uyularak ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği kurulunun onayı alınarak yürütülmüştür. (Karar no: 2023/169 ) (Ek-1)

Bu çalışmada tüm hasta ve kontrol grubundaki katılımcılara çalışmanın amacı ve uygulanması hakkında bilgi araştırmacı tarafından verilmiş ve gönüllü olur formu (Ek-2 ve Ek-3) imzalatılmıştır.

#### Dahil edilme kriterleri:

- 18 – 60 yaş arasında olmak
- MG tanısı almış olmak (Hastanın öykü ve nörolojik muayene bulguları ile klinik olarak MG ile uyumlu olması serolojik ve/veya elektrofizyolojik testlerle MG tanısının desteklenmiş olması)
- Stabil durumda olan hastalar (MG atakta olmamak)
- İstikrarlı bir cinsel ilişki içinde olmak, en az altı aydır düzenli bir cinsel partnere sahip olmak
- Anketin içeriğini anlama becerisine sahip olmak
- İmzalı bilgilendirilmiş onam vermek
- Lokal anestezi altında yapılan ve korneaya direkt temas gerektiren konfokal mikroskopiye kooperasyon gösterebilmek

#### Dışlama Kriterleri:

- Günde 50 mgden fazla oral yolla glukokortikoid kullanan hastalar
- Hastalık başlamadan, diğer hastalıklardan veya MG'ye bağlı ciddi güçsüzlükten önce sakatlık nedeniyle cinsel aktiviteyi sürdüremeyen hastalar
- Son zamanlarda cinsel olarak aktif olmayan hastalar, özellikle en az dört haftadır aseksüel kadınlar ve en az altı aydır aseksüel erkekler
- Geçmişte kardiyak öyküsü olan hastalar
- Diabetes mellitus, depresyon, malignite, tütün ve alkol kötüye kullanımı

- Diyabetik olmayan bir nedene bağlı herhangi bir nöropati öyküsü
- Herhangi bir kornea travması veya ameliyatı öyküsü veya oküler hastalık öyküsü veya korneayı etkileyebilecek sistemik bir hastalık öyküsü
- Pupiller yanıtı etkileyebilecek sistemik ve/veya topikal ilaç alanlar, yoğun kataraktı olan, iris ve pupil anomalisi olan veya oküler travma öyküsü olan katılımcılar
- Katılmayı veya bilgilendirilmiş onam vermeyi reddeden hastalar
- Yapılacak testlere uyum gösteremeyecek seviyede dizabilitesi olan hastalar

### **3.3. VERİ TOPLAMA ARACI**

Araştırmada gerekli verilerinin toplanmasında; MGFA (Ek-4), COMPASS-31 (Ek-5) MQoL-15 (Ek-6), BDÖ (Ek-7), BAÖ (Ek-8), PEP (Ek-9), IIEF-5 (Ek-10) ve FSFI (Ek-12) anketleri uygulandı.

#### **3.3.1. Hastalık Derecelendirme Ölçekleri**

Çalışmaya alınan hastaların klinik durumlarını belirlemek ve sınıflandırmak amacıyla MGFA ve MGQoL-15 , otonom disfonksiyon derecesinin tespitinde hasta ve kontrol grubuna COMPASS-31 kullanıldı. Bu ölçekler aynı araştırmacı tarafından nörofizyoloji laboratuvarında elektrofizyolojik testler öncesinde uygulanmıştır.

##### **3.3.1.1. Amerika Miyastenia Gravis Birliği Sınıflandırması (MGFA)**

MGFA sınıflaması 1997’de geliştirilmiştir. MG’ nin etkilenme yeri ve şiddetine göre sınıflandırılmasını sağlamaya yarar (Tablo 3). Bu sınıflama, hastalığın prognoz ve tedaviye cevabını belirlemek için kullanılmaktadır (113).

##### **3.3.1.2. Miyastenia Gravis Yaşam Kalitesi Anketi-15 (MGQoL-15)**

Hastaların MG’ye bağlı yaşam kalitelerindeki son bir aydaki etkilenmeyi değerlendirmek için uygulanan bir ankettir. Amaç günlük işlevlerin, mesleki becerilerin, psikolojik ve sosyal becerilerin hastalığa bağlı olarak ne kadar etkilendiğini anlamaktır (114). Anket toplam 15 sorudan oluşmaktadır ve her bir soru 0 (hiç) ve 4 (çok fazla) arasında bir değerle puanlandırılmıştır. Toplam 0-60 arasındaki bir puanla sonuçlanır. Yüksek puan daha düşük yaşam kalitesini göstermektedir. Cevaplar hastaların kendi bildirimlerine

dayanır. Anketin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Taşçılar ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve çalışmamızda bu anket hasta grubunda kullanılmıştır (115).

### **3.3.1.3. Kompozit Otonom Semptom Skoru**

Otonomik tutulumun olduğu tüm hastalıklarda otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan bu anket, hasta ve kontrol grubuna uygulanıp karşılaştırılması yapılmıştır. Otonomik fonksiyonu ortostatik intolerans, vazomotor, sekretomotor, pupillomotor, gastrointestinal ve mesane olmak üzere toplam 6 alanda ele alarak değerlendirmektedir. Test sonucundan elde edilecek puanlar 0 ile 100 arasında değişir ne kadar yüksek puan alınırsa otonom semptomlar o kadar fazladır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Efe ve arkadaşları tarafından yapılmış, anketin geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı olduğu gösterilmiştir (152).

### **3.3.2. Elektrofizyolojik Çalışmalar**

Elektrofizyolojik çalışmalar, Erciyes Üniversitesi Nöroloji Kliniği Elektrofizyoloji Laboratuvarı'nda, Medelec Synergy EMG cihazı (Oxford Instruments Medical, U.K.) ile değerlendirilmiştir. Sessiz bir odada, ortam ısı 23°C -25°C arasında, hasta rahat ve gevşek bir şekilde supin pozisyonunda muayene sedyesinde uzanırken uygulanmıştır. Elektrofizyolojik testler hasta grubunda hastalık sürecinde kolinesteraz inhibitörü (piridostigmin) etkisi elektrofizyolojik bulguları maskeleyebileceğinden, pridostigmin kullanımından en az 6 saat sonra yapılmıştır.

#### **3.3.2.1. Sempatik deri yanıtı ölçümü**

Yüzeyel disk elektrodları (EEG elektrotları), avuç içine aktif, el sırtına referans elektrodu iletken pasta kullanılarak yapıştırılmıştır. Ayak içinse aktif elektrod ayak tabanının medial kısmına referans elektrod ayağın dorsal yüzeyine iletken pasta yardımıyla yapıştırılmıştır. Toprak elektrodu elde ön kola ayakta ise ayak bileğine sarılmıştır. Uyarım, elde aynı ekstremitte bilek seviyesinde median sinir trasesine ayakta peroneal sinir trasesine stimülatör yardımı ile elektrik uyarımı verilerek yapılmıştır. Yanıtın habituasyon fenomeni nedeni ile kaybını önlemek için uyarı monoton ve ardışık şekilde verilmemiştir. Uyarı süresi 0,1 ms uyarı şiddeti maksimum 30 mA olacak şekilde tutulmuştur. Frekans filtre ayarları 0,1- 3000 Hz, duyarlılık 1 mV ve süpürme hızı 5 sn olarak ayarlanmıştır.

Elde edilen SDY latansları, ilk defleksiyonun başladığı ölçülerek milisaniye (ms) cinsinden hesaplanmıştır. Meydana gelen defleksiyonun tepeden tepeye (peak to peak) mesafesi genlik olarak değerlendirilmiş,  $\mu\text{V}$  cinsinden hesaplanmıştır. SDY ölçümleri her ekstremitede en az 5 kez yapılmış, bunlardan en kısa latanslı ve en büyük genlikli olan yanıt alınmıştır. Hasta grubunun kontrol grubu ile SDY'leri el ve ayaktan olmak üzere sağ ve sol ekstremitelerde, latans ve genlik değerleri ile ayrıntılı olarak mukayese edilmiştir. Değerlendirme parametreleri olarak latans ve genlik olarak belirlenmiştir.

### **3.3.2.2. R-R aralık değişkenlik ölçümü**

Bu test öncesi ritim bozukluğu olup olmadığını saptamak açısından hasta ve kontrol grubuna rutin EKG çekimi yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunda RRAD karşılaştırılmıştır. RRAD, kalp ritmi varyasyonunu değerlendirmek için kullanılan bir ölçüttür ve bu çalışmada iki temel oran üzerinden değerlendirilmiştir. RRAD istirahat halinde ve hiperventilasyon manevrası ile bakılmış, sonuçlar hasta grubu ile karşılaştırılmıştır. Yüzeysel disk elektrodları (EEG elektrotları) her iki el bileğine yapıştırılmıştır. İki bilekten birine toprak elektrodu sarılarak iki ardışık QRS kompleksi ekrana sıgacak şekilde ayarlanmıştır. En az 20 QRS kompleksi tetiklenip diğer QRS kompleksindeki değişkenlik incelenmiştir. Bu değişkenlik, öncesinde bahsedilen  $RRAD = a/b \times 100$  formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Kayıt istirahat ve hiperventilasyon manevrası (6/dk) sırasında ayrı ayrı yapılmıştır. Filtre ayarları 10-100 Hz, sensitivite 200-500  $\mu\text{V}$ , tarama zamanı 1 sn. olarak ayarlanmıştır.

### **3.3.3. Psikometrik Değerlendirme**

Psikometrik testler aynı psikolog tarafından sessiz sakin bir odada uygulanmıştır. Bu testleri uygularken katılımcının yalnız olmasının özen gösterilmiştir.

#### **3.3.3.1. Beck Depresyon Ölçeği**

Toplam puan 0-63 arasında değişmektedir. Toplam puanın yüksekliği depresyon belirtilerinin yüksekliğini göstermektedir. Türk toplumu için geçerliliği ve güvenilirliği Hisli (1988) tarafından yapılmıştır. Ölçeğin kesme puanı geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında 17 kabul edilmiştir. 17 puan ve altı alan katılımcılar depresif belirtileri yok olarak kabul edilmiştir. Cronbach Alfa katsayısı 0.80 olarak bulunmuştur (116).

### **3.3.3.2. Beck Anksiyete Ölçeği**

Toplam puan 0-63 arasında değişmektedir. Toplam puanın yüksekliği kaygı belirtilerinin yüksekliğini göstermektedir. Kılavuza göre 16 ve üzeri puanlar kaygının ön planda olduğunu göstermektedir (117). 16 puan altı alan katılımcıların kaygı belirtileri yok olarak kabul edilmiştir. Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır. Ölçeğin Cronbach Alfa iç tutarlılık katsayısı 0.93 olarak tespit edilmiştir (118). BDÖ ve BAÖ hasta ve kontrol grubuna uygulanmış hem puan hem de kesme noktası üzerinden karşılaştırılmıştır.

### **3.3.3.3. Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi**

Türk toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Turunç ve arkadaşları (2007) tarafından yapılmıştır. Kılavuzda testin kesme değeri 21 dir. Bu değer altında erektile disfonksiyon var kabul edilmektedir. Ölçeğin iç tutarlılık analizinde Cronbach Alpha katsayısını 0,96 olarak bulunmuştur (119).

### **3.3.3.4. Prematür Ejakülasyon Profili anketi**

Ülkemizde Şereföglü ve arkadaşları (2009) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Ölçeğin cronbach alfa katsayısı 0.76'dır (120). Kılavuzda anketin kesme noktası bulunmamaktadır. IIEF-5 ve PEP, hasta ve kontrol grubundaki erkek katılımcılara uygulanmıştır. Erkeklerde ejakülasyon ve/veya ereksiyon fonksiyonlarından biri bozuk ise cinsel işlev bozukluğu olarak kabul edilmiştir.

### **3.3.3.5. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği**

Ülkemizde Aygün ve Aslan (2005) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Testin kesme noktası 26,55 olarak belirlenmiştir. İç tutarlılık analizinde cronbach alfa katsayısı 0,98'dir. Ölçekten alınabilecek en düşük puan 2,4 en yüksek puan ise 36'dır. Daha düşük değerler cinsel fonksiyon bozukluğunu göstermektedir (121). FSFI hasta ve kontrol grubundaki kadın katılımcılara uygulanmıştır.

### **3.3.4. Oftalmolojik Değerlendirme**

Hem alışma hem kontrol grubundaki katılımcıların kapsamlı oftalmolojik muayeneleri yapılmış ve kırma kusuru değerlendirilmiştir. Tüm katılımcıların oftalmolojik muayene sırası aşağıda anlatılan sırayla uygulanmıştır.

#### **3.3.4.1. Alkainsiz Schirmer Testi**

Tüm katılımcılara Schirmer testi uygulanmıştır. 35 mm'lik strip kağıdı katılımcıların her iki alt göz kapağına yerleştirilmiş ve kağıdın ıslanması beklenilmiştir. 5 dk kadar sonra ıslanma miktarı not edilmiştir.

#### **3.3.4.2. Pupillometri**

Pupillometri lmleri tüm katılımcılara ön segment analizi yapan Scheimpflug kamera sistemli Sirius topografi cihazı (Sirius; Costruzione Strumenti Oftalmici [CSO] , Floransa, İtalya) ile otomatik olarak değerlendirilmiştir. Tüm katılımcıların test esnasında, pupilla fiksasyonunun korunabilmesi için test alanının ortasındaki hedefe odaklanmaları istenmiştir. Statik testler; belirli aydınlatma seviyesinde pupilla büyüklüğünü ölçmek üzere kullanılmıştır. Loş bir odada skotopik (0.04 lu/x.), mezopik (4 lu/x) ve fotopik (40 lu/x) pupilla ölümleri yapılmıştır.

#### **3.3.4.3. Non-İnvaziv Gözyaşı Kırılma Zamanı**

Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı ölümünde Scheimpflug kamera sistemli Sirius topografi cihazı (Sirius; Costruzione Strumenti Oftalmici [CSO], Floransa, İtalya) kullanılmıştır. Bu cihaz gözyaşı film tabakasının kırılmasını noninvaziv olarak ölçebilmekte ve haritasını çıkarabilmektedir. Ölüm yapılırken, olguların gözlerini mümkün olabilen en uzun süre kırpmadan açık tutmaları istenmiştir. Topografi sistemi ile gözyaşının ilk kırılma zamanı ve kırılma zamanının ortalaması analiz edilmiştir.

#### **3.3.4.4. In-Vivo Korneal Konfokal Mikroskopisi**

Tüm hasta ve kontrol gruplarının tek gözünün Heidelberg Retina Tomografi 3 (HRT) /Rostock Kornea Modülü ile kornea görüntülemesi yapılmıştır. Hastalara konfokal mikroskop ile görüntüleme sırasında korneal anestezi amacıyla % 0,5 proparakain

hidroklorid damla (Alcaine 0.5% damla, Alcon) damlatılmıştır. Subbazal sinir liflerinin olduğu görüntülerden kıstas olarak derinlik, odaklama pozisyonu ve kontrast belirlenerek seçim yapılmıştır. Görüntüler sinir liflerinin işaretlemesinin otomatik olarak yapıldığı analiz yöntemi “Automated CCMetrics Image Analysis Tools v 0.6” (M.A. Dabbah, Manchester Üniversitesi, Manchester, İngiltere) ile analiz edilmiştir. CNFL; görüntü alanında milimetre kare başına düşen ana sinir liflerinin ve dallarının toplam uzunluğunu CNFD; görüntü alanında milimetre kare başına düşen ana sinir lifi sayısını CNBD; görüntü alanında milimetre kare başına düşen ana sinir lifi dalı sayısını göstermektedir. Görüntüler analiz edilirken 3 kornea sinir lifi parametresi ile hasta ve kontrol grupları karşılaştırılmıştır.

### 3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Veri analizleri, TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd.Şti.,Türkiye [www.turcosa.com.tr](http://www.turcosa.com.tr)) yazılım paketi kullanılarak yapılmıştır. Histogram ve Shapiro-Wilk testiyle veri dağılımlarının normalliği hasta ve kontrol grupları için test edilmiştir. Nicel veri analizlerinde parametrik veriler için Student t testi, non-parametrik veriler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik nitelikteki demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri parametrik değerler için ortalama  $\pm$  standart sapma non-parametrik değer için ise medyan (minimum - maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise hasta sayısı n ve %'ler şeklinde özetlenmiştir. İstatistiksel açıdan  $p \leq 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Varyans analizlerinde Shapiro-Wilk testiyle normallik analizi yapılmış. Normal dağılan verilerde Levene's testi ile dağılım varyanslarının homojenliğine bakılmış; homojen dağılan varyanslarda ( $p > 0.05$ ) Anova testi, homojen dağılım göstermeyen varyanslarda ( $p < 0.05$ ) Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman veya Pearson korelasyon analizleri ile değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısı 'r' değeri ile gösterilmiştir. Pozitif r değeri ilişkinin aynı yönde olduğunu, negatif r değeri ise ilişkinin ters yönlü olduğunu gösterir.

PEP değerinin kesme puanının bulunması için erkek örneklem üzerinde ROC analizi yapılmıştır. Bu çalışmada IIEF-5 değerlerine dayalı olarak PEP kesme noktası 12 olarak belirlenmiştir. Duyarlılık için 0,76 ve özgüllük için 0,71 değerleri elde edilmiştir. ROC

eğrisi altında kalan alan istatistiksel olarak anlamlıdır ve 0,79 olarak bulunmuştur ( $z=3.924$ ;  $p<0.001$ ).

Cinsel işlev bozukluğunun yaş, depresyon, anksiyete ve otonom testler gibi parametrelerden bağımsız olup olmadığını araştırmak için, ikili (binary) lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Analizde 'Enter' yöntemi kullanılarak tüm bağımsız değişkenler aynı anda modele dahil edilmiştir. Her bir parametrenin CİB üzerindeki etkisi araştırılmış, birbirleri ile olan ilişkileri düzeltilmiş (adjusted) şekilde değerlendirilmiş ve bağımsız etkisi belirlenmiştir. Bağımlı değişken erkeklerde PEP ve IIEF-5 kadınlarda ise FSFI'dır.



## 4. BULGULAR

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

Değişkenler	Kontrol (n=50)	MG (n=44)	p	
Yaş Med (Min-Max)	40.5(30- 60)	46(22-60)	0.199 <sup>u</sup>	
Cinsiyet	28(56)	23(52.3)	0.717 <sup>k</sup>	
Kadın           n (%)	22(44)	21(47.7)		
Erkek           n (%)				
MG Başlangıcı(Erken)	n (%)	-	33(75)	-
Eğitim Düzeyi	n (%)			
İlkokul	6(12)	13(29.5 )	<0.001 <sup>k</sup>	
Ortaokul	1 (2)	12 (27.3)		
Lise	13 (26)	7(15.9)		
Üniversite	30 (60)	12 (27.3)		
BAÖ Med (Min-Max)	4.5(0-30)	12(0-39)	0.001 <sup>u</sup>	
16< anksiyete yok   n (%)	43(86)	28 (63.7)	0.012 <sup>k</sup>	
16> anksiyete var   n (%)	7(14)	16 (36.3)		
BDÖ Med (Min-Max)	6(0-23)	13.5(0-29)	<0.001 <sup>u</sup>	
17<depresyon yok   n (%)	44(88)	27(61.4)	0.003 <sup>k</sup>	
17>depresyon var   n (%)	6(12)	17(38.6)		

BAÖ:Beck Anksiyete Ölçeği,BDÖ:Beck Depresyon Ölçeği,<sup>u</sup>::Mann-Whitney U testi ,<sup>k</sup>:Chi Kare testi

Değerler,n (%) ve medyan (min-max) olarak ifade edilir. Anlamlı p değerleri kalın harflerle gösterilmiştir.

44 katılımcıdan oluşan hasta grubunun %47,7'si (n=21) erkek ve %52,3'ü (n=23) ise kadındır. 50 katılımcıdan oluşan kontrol grubunun %44,0'ı erkek (n=22) ve %56,0'ı (n=28) ise kadındır. Hasta grubunun yaş medyan değeri 40.5 (min 30- max 60) arasında

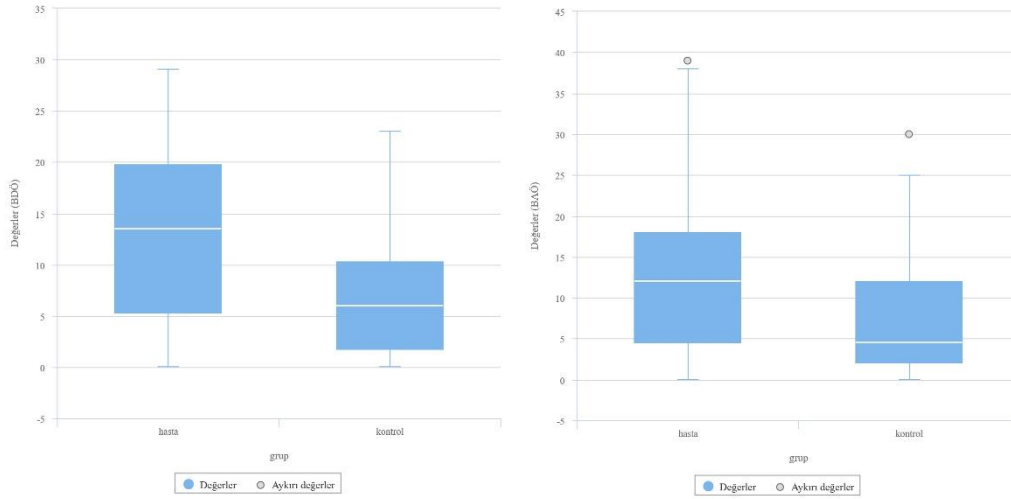
ve kontrol grubunun yaş medyan değeri ise 46 (min 22-max 60) arasındadır. Hasta grubu katılımcıları ile kontrol grubu katılımcıları arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Hastalar başlangıç yaşına göre 50 yaş öncesi erken başlangıçlı ve 50 yaş sonrası geç başlangıçlı olarak sınıflandırılmış; 33 kişi (%75) erken başlangıçlı, 11 kişi (%25) geç başlangıçlı olarak sınıflandırılmıştır.

Hasta ve kontrol grupları eğitim düzeyleri bakımından sınıflandırılmış, hasta grubunda 13 kişi (%29.5) ilkokul, 12 kişi (%27.3) ortaokul, 7 kişi (%15.9) lise ve 12 kişi (%27.3) üniversite mezunudur. Kontrol grubunda 6 kişi (%12) ilkokul 1 kişi (%2) ortaokul 13 kişi (%26) lise ve 30 kişi (%60) üniversite mezunudur. Hasta grubunda ilkokul mezunu kişi sayısı daha fazla bulunurken, kontrol grubunda üniversite mezunu kişi sayısı daha fazladır. Eğitim durumu değişkeninde her iki grupta anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

Hasta grubu BAÖ puanı medyan değeri 12 (0-39) ve kontrol grubu BAÖ puanı medyan değeri 4 (0-30) olarak ölçülmüş ve hasta grubunun BAÖ düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür ( $p = 0.001$ ). Literatürdeki kesme puanı ile de kıyaslandığında MG'li grupta 16 kişide (%36.3) kontrol grubunda ise 7 (%14) kişide anksiyete belirtileri görülmüştür. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmiştir ( $p = 0.012$ ).

Hasta grubu BDÖ puanı medyan 13,5 (0-29) ve kontrol grubu BDÖ puanı medyan değer 6 (0-23) olarak ölçülmüş ve hasta grubunun BDÖ düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür ( $p < 0.001$ ). Literatürdeki kesme puanı ile de kıyaslandığında MG'li grupta 17 (%38.6) kişide kontrol grubunda ise 6 (%12) kişide depresyon belirtileri görülmüştür. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlenmiştir ( $p = 0.003$ ).



**Grafik 1.** Hasta ve kontrol gruplarında BAÖ ve BDÖ değerleri karşılaştırılması

**Tablo 6.** Miyastenia Gravis hastalarının özellikleri

Değişkenler	MG (n=44)
Hastalık Başlangıç Yaşı Ortalama±SD	39.18±11.81
Hastalık Süresi Med (Min-Max)	5(0-17)
MGQoL-15 Med (Min-Max)	20(3-52)
MGFA n (%)	
Sınıf 1	9(20.5)
Sınıf 2a	9(20.5)
Sınıf 2b	11(25)
Sınıf 3a	10(22.7)
Sınıf 3b	5(11.4)
Timoma n (%)	
Timomatöz	23(52.3)
Non-Timomatöz	21(47.7)
Antikor Durumu n (%)	
Ach pozitif	35(79.5)
Musk pozitif	4(9.1)
Seronegatif	5(11.4)

MGFA:Amerika Miyastenia Gravis Birliği Sınıflandırması MGQoL-15:Miyastenia Gravis Yaşam Kalitesi Anketi-15  
SD:Standart Deviasyon

Değerler;n (%),ortalama±SD veya medyan (min-max) olarak ifade edilir

Hastaların hastalık başlangıç yaşı ortalaması 39.18±11.81'dir. Hastalık süresi medyanı 5(0-17) arasında değişmektedir.

Hastaların MGQoL-15 ölçeği medyanı 20 (3-52) puanları arasındadır. Hastalarda MGFA sınıflamasına bakıldığında ;9 kişi (%20.5) sınıf 1, 9 kişi (%20.5) sınıf 2a, 11 kişi (%25) sınıf 2b,10 kişi (%22.7) sınıf 3a ve 5 kişi (%11.4) sınıf 3b grubunda yer almaktadır. Çalışmaya katılan hastalar içinde sınıf 4 ve 5 grubunda hasta bulunmamaktadır.

Timus durumları incelendiğinde; 23 kişinin (%52.3) timoma veya timüs hiperplazisine sahip olduğu, 21 kişide (%47.7) ise timusta herhangi bir patoloji bulunmadığı tespit edilmiştir.

Antikor durumları incelendiğinde; 35 kişinin (%79.5) Ach antikor pozitif, 4 kişinin (%9.1) Musk antikor pozitif, kalan 5 kişinin ise (%11.4) Ach ve Musk antikor negatif bulunmuş ve bu grup ‘seronegatif’ olarak isimlendirilmiştir.

**Tablo 7.** Demografik verilerin hastalık başlangıç yaşına göre sınıflandırılması

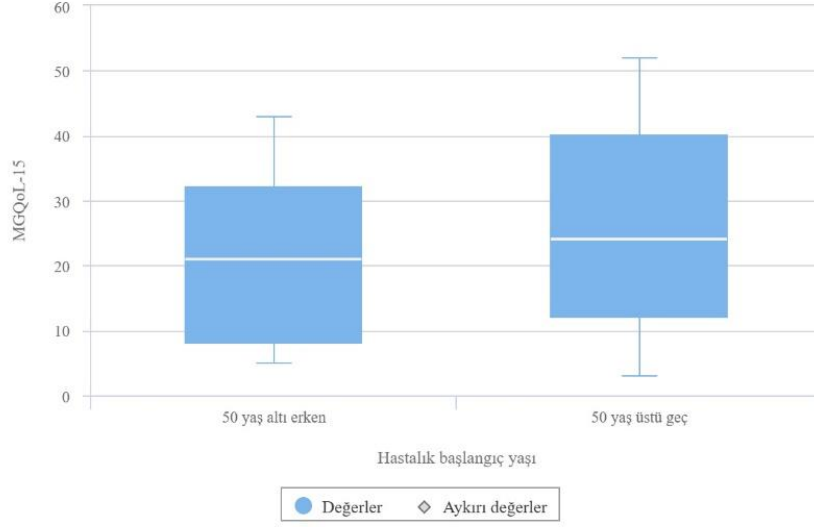
Değişkenler	Erken Başlangıçlı MG (n=33)	Geç Başlangıçlı MG (n=11)	p
MGQoL-15 Med (Min-Max)	21(5-43)	24(3-52)	0.342 <sup>u</sup>
MGFA n (%)			0.431 <sup>k</sup>
Sınıf 1	6(18.2)	3(27.3)	
Sınıf 2a	8(24.2)	1(9.1)	
Sınıf 2b	7(21.2)	4(36.4)	
Sınıf 3a	9(27.3)	1(9.1)	
Sınıf 3b	3(9.1)	2(18.1)	
Timoma n (%)			0.223 <sup>k</sup>
Timomatöz	19(57.6)	4(36.4)	
Non-timomatöz	14(42.4)	7(63.6)	
Antikor durumu n (%)			0.379 <sup>k</sup>
Ach	26(78.8)	9(81.8)	
Musk	4(12.1)	0(0)	
Seronegatif	3(9.1)	2(18.2)	

MGFA:Amerika Miyastenia Gravis Birliği Sınıflandırması, MGQoL-15:Miyastenia Gravis Yaşam Kalitesi Anketi-15,  
<sup>u</sup>:Mann-Whitney U Testi , <sup>k</sup>:Chi Kare Testi

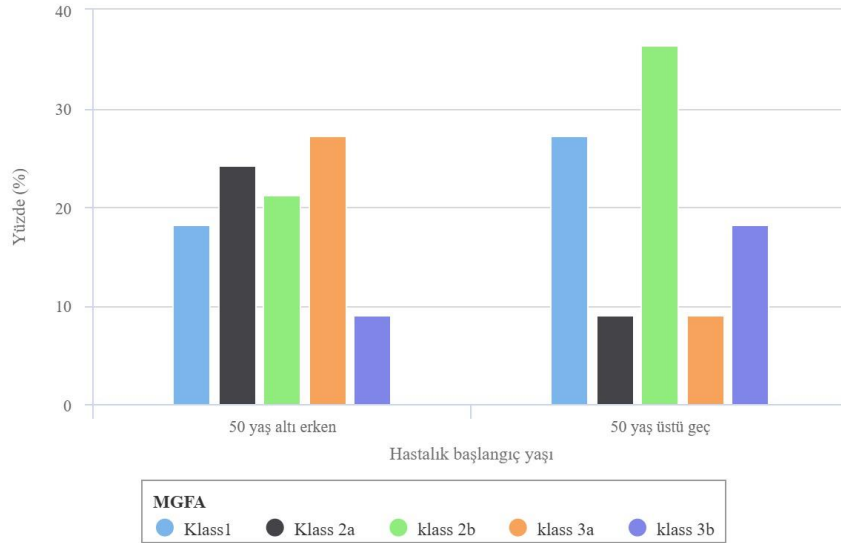
*Değerler,n (%) ve medyan (min-max) olarak ifade edilir.Anlamli p değerleri kalın harflerle gösterilmiştir.*

Hasta verileri hastalık başlangıç yaşına göre gruplandırıldığında; MGQoL-15 medyan değerleri, erken başlangıçlı grupta 21 (5-43) iken geç başlangıçlı grupta 24 (3-52) olarak saptanmış gruplar arasında yaşam kalitesi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.342).

**Grafik 2.** Hastalık başlangıç yaşına göre MGQoL-15 sınıflandırılması



MGFA sınıflamasına bakıldığında; sınıf 1, erken başlangıçlı 6 kişide (%18.2) geç başlangıçlı 3 kişide (%27.3) sınıf 2a, erken başlangıçlı 8 kişide (%24.2) geç başlangıçlı 1 kişide (%9.1) sınıf 2b, erken başlangıçlı 7 kişide (%21.2) geç başlangıçlı 4 kişide (%36.4) sınıf 3a, erken başlangıçlı 9 kişi (%27.3) geç başlangıçlı 1 kişide (%9.1) sınıf 3b, erken başlangıçlı 3 kişi (%9.1) geç başlangıçlı 2 kişide (%18.1) izlenmiştir. Bu sonuçlar, MG'nin klinik sınıflandırmasında gruplar arasında belirgin bir fark olmadığını göstermektedir ( $p=0.431$ ).



**Grafik 3.** Hastalık başlangıç yaşına göre MGFA sınıflandırılması

Erken başlangıçlı MG hastalarında 19 kişide (%57.6) timomatöz lezyon görülürken, geç başlangıçlı hastalarda ise 4 kişide (%36.4) görülmüştür. Normal timus dokusu erken başlangıçlılarda 14 kişide (%42.4), geç başlangıçlılarda 7 kişide (%63.6) görülmüştür. Bu da timoma ve timik hiperplazi varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını göstermektedir (p=0.223).

Antikor durumu incelendiğinde; erken başlangıçlı MG hastalarında 26 kişi (%78.8), geç başlangıçlılarda 9 kişide (%81.8) Ach antikoru saptanmıştır. Musk antikoru erken başlangıçlı hastalarda 4 kişide izlenirken (%12.1), geç başlangıçlı hastalarda görülmemiştir. Erken başlangıçlı grupta 3 kişi (%9.1), geç başlangıçlı grupta 2 kişide (%18.2) hem Ach antikoru hem Musk antikoru negatif saptanmış seronegatif olarak gruplandırılmıştır. Antikor durumları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.379).

#### **Elektrofizyolojik değerlerin karşılaştırılması:**

##### **Hasta ve kontrol grubunda SDY latans ve genlik karşılaştırması**

SDY, hastalarda 43 (%97,7) kişide mevcuttur, bir kişide (%2,3) ise tüm ekstremitelerde yanıt alınamamıştır. Kontrol grubundaki 50 kişide de yanıt alınabilmiştir.

Sol el latans değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında medyan değer 1500 ms (min: 720, max: 1950), MG grubunda medyan değer 1570 ms (min: 970, max: 3145) olarak bulunmuştur (p=0.177). Sol el genlik değerine bakıldığında; kontrol grubunda medyan değer 4525  $\mu$ V (min: 1025, max: 10300), MG grubunda medyan değer 3275  $\mu$ V (min: 601.7, max: 10075) olarak bulunmuştur (p=0.090). Bu değerler sol elde latans ve genlik değerleri açısından hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir.

Sağ el latans değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında medyan değer 1497.5 ms (min: 935, max: 2225), MG grubunda medyan değer 1520 ms (min: 1030, max: 2900) olarak bulunmuştur (p=0.040). Sağ el genlik değerine bakıldığında; kontrol grubunda medyan değer 5117.5  $\mu$ V (min: 1297, max: 9750), MG grubunda medyan değer 3550  $\mu$ V (min: 650, max: 9800) olarak bulunmuştur (p=0.013). Hasta grubunun kontrol grubuna göre sağ el latansı uzun genliği daha düşük saptanmış, her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmiştir.

Sol ayak latans değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında medyan değer 2023 ms (min: 1152, max: 3900), MG grubunda medyan değer 2380 ms (min: 1490, max: 3700) olarak bulunmuştur (p=0.003). Sol ayak genlik değerine bakıldığında; kontrol grubunda medyan değer 1918  $\mu$ V (min: 925, max: 5600), MG grubunda medyan değer 1400  $\mu$ V (min: 503.3, max: 6650) olarak bulunmuştur (p<0.001). Hasta grubunun kontrol grubuna göre sol ayak latansı uzun genliği daha düşük saptanmış, her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmiştir.

Sağ ayak latans değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama değeri 2185.18 $\pm$ 492.4 MG grubunun ortalama değeri 2448.48 $\pm$ 549.7 'dir (p=0.017). Sağ ayak genlik değerine bakıldığında; kontrol grubunun medyan değeri 2040.5  $\mu$ V (min: 980, max: 5975), MG grubunun medyan değeri 1243  $\mu$ V (min: 500, max: 6300) olarak bulunmuştur (p=0.002).

Sağ ayakta hem latans ve hem genlik değerlerinde hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık görülmektedir (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hasta ve kontrol grubunda SDY değerlerinin karşılaştırılması

Sempatik deri yanıtları	Kontrol (n=50)	MG (n=43)	p
<b>Latans:msn</b>			
Sol el-latans Med (Min-Max)	1500(720-1950)	1570(970-3145)	0.177 <sup>u</sup>
Sağ el-latans Med (Min-Max)	1497.5(935-2225)	1520(1030-2900)	<b>0.040</b> <sup>u</sup>
Sol ayak-latans Med (Min-Max)	2023(1152-3900)	2380(1490-3700)	<b>0.003</b> <sup>u</sup>
Sağ ayak-latans Ortalama $\pm$ SD	2185.18 $\pm$ 492.4	2448.48 $\pm$ 549.7	<b>0.017</b> <sup>t</sup>
<b>Genlik:<math>\mu</math>v</b>			
Sol el-genlik Med (Min-Max)	4525(1025-10300)	3275(601.7-10075)	0.090 <sup>u</sup>
Sağ el-genlik Med (Min-Max)	5117.5(1297-9750)	3550(650-9800)	<b>0.013</b> <sup>u</sup>
Sol ayak-genlik Med (Min-Max)	1918(925-5600)	1400(503.3-6650)	<b>&lt;0.001</b> <sup>u</sup>
Sağ ayak-genlik Med (Min-Max)	2040.5(980-5975)	1243(500-6300)	<b>0.002</b> <sup>u</sup>

ms:milisaniye,  $\mu$ v:mikrovolt, <sup>u</sup>:Mann-Whitney U testi, <sup>t</sup>:Student-t testi, SD:Standart Deviasyon

Değerler ortalama $\pm$ SD ve medyan (min-max) olarak ifade edilir.Anlamlı p değerleri kalın harflerle gösterilmiştir.

### R-R Aralık Değişkenliği Değerlendirilmesi

RRAD istirahat (i) oranı, kontrol grubunda ortalama değeri  $15.41 \pm 5.59$  MG grubunda ise  $11.77 \pm 5.71$  olarak bulunmuştur ( $p=0.002$ ). RRAD-hiperventilasyon (hv) oranı, kontrol grubunda ortalama değeri  $22.67 \pm 7.90$  MG grubunda ise  $17.25 \pm 7.38$  olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Bu bulgular, MG hastalarının kalp ritmi değişikliğinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük olduğunu göstermektedir (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hasta ve kontrol grubunda kalp ritim değişikliğinin karşılaştırılması

R-R aralık değişkenliği	Kontrol (n=50)	MG (n=44)	p
RRAD-i oranı Ortalama±SD	15.41±5.59	11.77±5.71	<b>0.002<sup>t</sup></b>
RRAD-hv oranı Ortalama±SD	22.67±7.90	17.25±7.38	<b>&lt;0.001<sup>t</sup></b>

RRAD: RR aralık değişkenliği, i: istirahat, hv:hiperventilasyon, SD:Standart Deviasyon, <sup>t</sup>:Student-t testi  
Değerler ortalama±SD olarak ifade edilir. Anlamli p değerleri kalın harflerle gösterilmiştir.

### **COMPASS-31 ve alt ölçekleri değerlendirilmesi:**

#### Toplam Puan

Kontrol grubunda medyan değer 11.5 (min: 0, max: 45), MG grubunda medyan değer 16.5 (min: 2, max: 53) olarak bulunmuştur ( $p=0.003$ ). Bu sonuç, MG hastalarının kontrol grubuna kıyasla COMPAS-31 toplam puanlarının yüksek olduğunu göstermektedir.

#### Alt Ölçekler

Ortostatik İntolerans: Kontrol ve MG gruplarında medyan değer 0 (min: 0, max: 24) olup gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0.226$ ).

Vazomotor: Kontrol ve MG gruplarında medyan değer 0 (min: 0, max: 3) olup, MG hastalarının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek vazomotor puanlara sahip olduğunu ve bu farkın anlamlı olduğunu göstermektedir ( $p=0.001$ ).

Sekretomotor: Kontrol grubunda medyan değer 2 (min: 0, max: 11), MG grubunda medyan değer 4 (min: 0, max: 11) olup, MG hastalarının kontrol grubuna kıyasla daha

yüksek sekretomotor puanlara sahip olduğunu ve bu farkın anlamlı olduğunu göstermektedir (p=0.021).

Gastrointestinal: Kontrol grubunda medyan değer 4 (min: 0, max: 13), MG grubunda medyan değer 6 (min: 0, max: 14) olup, MG hastalarının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek gastrointestinal puanlara sahip olduğunu ve bu farkın anlamlı olduğunu göstermektedir (p=0.004).

Mesane: Kontrol grubunda medyan değer 0 (min: 0, max: 6), MG grubunda medyan değer 2 (min: 0, max: 10) olup, MG hastalarının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek mesane puanlara sahip olduğunu ve bu farkın anlamlı olduğunu göstermektedir (p<0.001).

Pupillomotor: Kontrol grubunda medyan değer 2 (min: 0, max:5), MG grubunda medyan değer 2 (min: 0, max: 4) olup, bu sonuçlar gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (p=0.301)(Tablo 10).

**Tablo 10.** Hasta ve kontrol grubunda COMPASS-31 ölçeği karşılaştırılması

Compass-31 Ve Alt Ölçekleri	Kontrol (n=50)	MG (n=44)	p
Toplam Puan Med (Q1-Q3)	11.5(5.75-20.5)	16.5(11-39)	<b>0.003</b> <sup>u</sup>
Ortostatik İntolerans Med (Q1-Q3)	0(0-8)	0(0-16)	0.226 <sup>u</sup>
Vazomotor Med (Q1-Q3)	0(0-0)	0(0-2)	<b>0.001</b> <sup>u</sup>
Sekromotor Med (Q1-Q3)	2(0-4)	4(2-6)	<b>0.021</b> <sup>u</sup>
Gastrointestinal Med (Q1-Q3)	4(1-6)	6(3-9)	<b>0.004</b> <sup>u</sup>
Mesane Med (Q1-Q3)	0(0-1)	2(0.25-3)	<b>&lt;0.001</b> <sup>u</sup>
Pupillomotor Med (Q1-Q3)	2(1-2.25)	2(1-3)	0.301 <sup>u</sup>

Compass-31:Kompozit otonom semptom skoru, <sup>u</sup>:Mann-Whitney U testi

*Değerler medyan, Q1:birinci çeyrek ve Q3:üçüncü çeyrek olarak ifade edilir.Anlamlı p değerleri kalın harflerle gösterilmiştir.*

## **Oftalmolojik testler ve değerlendirilmesi:**

### ***1.Schirmer Testi:***

Sağ göz Schirmer, kontrol grubunda medyan değeri 35 mm (min: 4, max: 35), MG grubunda medyan değeri 30 mm (min: 4, max: 35) olarak saptanmıştır (p=0.032).

Sol göz Schirmer, kontrol grubunda medyan değeri 35 mm (min: 3, max: 35), MG grubunda medyan değeri 32.5 mm (min: 5, max: 35) olarak saptanmıştır (p=0.060).

Sağ göz schirmer değerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmiştir.

### ***2.Pupillografi:***

Sağ göz S değeri, kontrol grubunda ortalama  $5.35 \pm 0.88$  mm, MG grubunda ortalama  $4.90 \pm 0.77$  mm olarak bulunmuştur (p=0.011).

Sağ göz M değeri, kontrol grubunda ortalama  $4.51 \pm 0.92$  mm, MG grubunda ortalama  $4.23 \pm 0.80$  mm olarak bulunmuştur (p=0.119).

Sağ göz P değeri, kontrol grubunda ortalama  $3.58 \pm 0.77$  mm, MG grubunda ortalama  $3.38 \pm 0.78$  mm olarak bulunmuştur (p=0.230).

Sağ göz için skotopik ışık altında hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklılık gözlenirken, mezopik ve fotopik ışıkta farklılık izlenmemiştir.

Sol göz S değeri, kontrol grubunda ortalama  $5.23 \pm 0.84$  mm, MG grubunda ortalama  $4.95 \pm 0.80$  mm olarak bulunmuştur (p=0.103).

Sol göz M değeri, kontrol grubunda ortalama  $4.43 \pm 0.79$  mm, MG grubunda ortalama  $4.15 \pm 0.77$  mm olarak bulunmuştur (p=0.094).

Sol göz P değeri, kontrol grubunda medyanı 3.36 mm (min: 2.04, max: 5.56), MG grubunda medyanı 3.2 mm (min: 2.22, max: 5.02) olarak bulunmuştur (p=0.090).

Sol göz için her üç aydınlatma koşullarında da hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık izlenmemiştir.

### ***3.Non-invaziv Gözyaşı Kırılma Zamanı:***

Sağ göz ilk ölçümde, kontrol grubunun medyanı 12.45 s (min: 1.6, max: 20), MG grubunun medyanı 10.15 s (min: 2.8, max: 20) olarak bulunmuştur (p=0.078).

Sağ göz ortalama değeri, kontrol grubunun medyanı 13.25 s (min: 6, max: 20), MG grubunun medyanı 12.05 s (min: 3.3, max: 20) olarak bulunmuştur (p= 0.172).

Sol göz ilk ölçümde, kontrol grubunun medyanı 12.55 s (min: 3.4, max: 20), MG grubunun medyanı 10.2 s (min: 1.2, max: 20) olarak bulunmuştur (p=0.187).

Sol göz ortalama değeri, kontrol grubunun medyanı 12.95 s (min: 4.8, max: 20), MG grubunun medyanı 12.25s (min: 2.2, max: 20) olarak bulunmuştur (p=0.519).

Her iki göz içinde gözyaşı kırılma zamanlarında hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklılık izlenmemiştir.

#### ***4.Korneal Sinir Yoğunluğu Değişkenlikleri:***

CNFD (sinir lifleri/mm<sup>2</sup>), kontrol grubunda medyanı 26.2 (min: 12.4, max: 45.8), MG grubunda medyanı 20.6 (min: -1, max: 37.4) olarak bulunmuştur (p=<0.001).

CNBD (sinir lifleri/mm<sup>2</sup>), kontrol grubunda medyanı 27.4 (min: 6.2, max: 53.1), MG grubunda medyanı 21.25 (min: -1, max: 81.2) olarak bulunmuştur (p=0.012).

CNFL (sinir lifleri/mm<sup>2</sup>), kontrol grubunda medyanı 15.25 (min: 10.8, max: 24.3), MG grubunda medyanı 13.55 (min: -1, max: 21.5) olarak bulunmuştur (p=<0.001).

MG hastalarında mm<sup>2</sup> başına düşen konfokal mikroskopi parametrelerinde (CNFD, CNBD, CNFL) kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde azalma olduğu gözlenmiştir

(Tablo 11).

**Tablo 11.** Hasta ve kontrol grubunda oftalmolojik parametrelerin karşılaştırılması

Oftalmolojik Testler	Kontrol (n=50)	MG (n=44)	p
Schirmer Sağ (mm) Med (Min-Max)	35(4-35)	30(4-35)	<b>0.032</b> <sup>u</sup>
Schirmer Sol (mm) Med (Min-Max)	35(3-35)	32.5(5-35)	0.060 <sup>u</sup>
Pupillografi Sağ-S (mm) Ortalama±SD	5.35±0.88	4.90±0.77	<b>0.011</b> <sup>t</sup>
Pupillografi Sağ-M (mm) Ortalama±SD	4.51±0.92	4.23±0.80	0.119 <sup>t</sup>
Pupillografi Sağ-P (mm) Ortalama±SD	3.58±0.77	3.38±0.78	0.230 <sup>t</sup>
Pupillografi Sol- S (mm) Ortalama±SD	5.23±0.84	4.95±0.80	0.103 <sup>t</sup>
Pupillografi Sol-M (mm) Ortalama±SD	4.43±0.79	4.15±0.77	0.094 <sup>t</sup>
Pupillografi Sol-P (mm) Med (Min-Max)	3.36(2.04-5.56)	3.2(2.22-5.02)	0.090 <sup>u</sup>
Nibut-Sağ İlk (s) Med (Min-Max)	12.45(1.6-20)	10.15(2.8-20)	0.078 <sup>u</sup>
Nibut-Sağ Ort.(s) Med (Min-Max)	13.25(6-20)	12.05(3.3-20)	0.172 <sup>u</sup>
Nibut-Sol İlk (s) Med (Min-Max)	12.55(3.4-20)	10.2(1.2-20)	0.187 <sup>u</sup>
Nibut-Sol Ort.(s) Med (Min-Max)	12.95(4.8-20)	12.25(2.2-20)	0.519 <sup>u</sup>
CNFD(sinir lifleri/mm <sup>2</sup> ) Med (Min-Max)	26.2(12.4-45.8)	20.6(-1-37.4)	<b>&lt;0.001</b> <sup>u</sup>
CNBD (sinir lifleri/mm <sup>2</sup> ) Med (Min-Max)	27.4(6.2-53.1)	21.25(-1-81.2)	<b>0.012</b> <sup>u</sup>
CNFL (sinir lifleri/mm <sup>2</sup> ) Med (Min-Max)	15.25(10.8-24.3)	13.55(-1-21.5)	<b>&lt;0.001</b> <sup>u</sup>

Nibut: Non-İnvaziv gözyaşı kırılma zamanı, CNFD:Kornea sinir lifi yoğunluğu, CNBD:Kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu, CNFL:Kornea sinir lifi uzunluğu, Ort:Ortalama ,Pupillografi S:Skotopik, Pupillografi M:Mezopik,Pupillografi P:Fotopik, <sup>t</sup>:Student-t testi, <sup>u</sup>:Mann-Whitney U testi

*Değerler, med(min-maks) ve ortalama±SD olarak ifade edilir.Anlamli p değerleri kalın harflerle gösterilmiştir.*

## Cinsel işlev testleri ve değerlendirilmesi:

**Tablo 12.** Hasta ve kontrol grubunda cinsel işlev bozukluğu sıklığı

Cinsel İşlev Bozukluğu (CİB)	Kontrol (n=50)	MG (n=44)	p
CİB YOK	17(60.7)	4(17.4)	<b>0.001<sup>k</sup></b>
Kadın n(%)	8(36.4)	4(19)	
Erkek n(%)			
CİB VAR	11(39.3)	19(82.6)	
Kadın n(%)	14(63.6)	17(81)	
Erkek n(%)			

CİB:cinsel işlev bozukluğu, <sup>k</sup>:Ki kare testi

Değerler, n(%) olarak ifade edilir.Anamlı p değerleri kalın harflerle gösterilmiştir.

MG grubunda toplam 44 kişinin 36'sında (%81.8) CİB semptomları saptanırken ,kontrol grubunda 50 kişinin 25'i (%50) CİB semptomları tarif etmiştir.

Bu sonuçlar, MG hastalarının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda cinsel işlev bozukluğu yaşadığını göstermektedir (p=0.001).

Ayrıca MG hastalarında CİB oranı; kadınlarda (%82.6) erkek hastalara (%81) göre daha fazla saptanmıştır. Aynı zamanda bu oran kontrol grubundaki kadın (%39.3) ve erkeklerde (%63.6) görülen CİB oranından da daha yüksek bulunmuştur.

Kadın ve erkek gruplarında yapılan testlere ayrı ayrı bakıldığında;

PEP skorunun kontrol grubunda ortalaması 13±2.64, MG grubunda ortalaması 10.57±3.30 olarak bulunmuştur. MG grubunun PEP skoru kontrol grubuna göre daha bozuk saptanmıştır (p=0.011). Kesme değerine bakıldığında kontrol grubunda 9 erkek (%41), MG grubunda ise 16 erkek (%76) ejakülasyon problemi yaşamaktadır (p=0.019).

IIEF-5 skorunun kontrol grubunda medyan değeri 20.5 (min: 12.45, max: 25) , MG grubunda medyan değeri 20 (min: 5, max: 25) dir (p=0.392). Literatürdeki kesme değerleri üzerinden karşılaştırıldığında, kontrol grubunda 13 erkek (%59), MG grubunda 13 erkek (%62) ereksiyon problemi yaşamaktadır (p=0.85).

Erkeklerde ejakülasyon fonksiyonunda her iki grup arasında farklılık izlenirken, ereksiyon fonksiyonunda fark gözlenmemiştir.

FSFI skorunun kontrol grubunda medyan değeri 28.8 (min: 1.2, max: 33.6), MG grubunda medyan değeri 20.2 (min: 2.3, max: 31.3) dir ( $p<0.001$ ). Literatürdeki kesme değerleri üzerinden karşılaştırıldığında, kontrol grubunda 11 kadında (%39.3), MG grubunda 19 kadında (%82.6) CİB saptanmış olup, her iki grup arasında anlamlı farklılık vardır ( $p=0.002$ ).

**Tablo 13.** Hasta ve kontrol grubunda cinsel işlev ölçeklerinin karşılaştırılması

<b>Cinsel İşlev Testleri</b>			<b>p</b>
<b>Erkek</b>	<b>Kontrol (n=22)</b>	<b>MG (n=21)</b>	
PEP	13±2.64	10.57±3.30	<b>0.011<sup>t</sup></b>
Ortalama±SD	9(41)	16(76)	<b>0.019<sup>k</sup></b>
<12 patolojik n (%) >12 normal n (%)	13(59)	5(24)	
IIEF-5	20.5(12.45-25)	20(5-25)	0.392 <sup>u</sup>
Med (Min-Max)	13(59)	13(62)	<b>0.85<sup>k</sup></b>
<21 patolojik n (%) >21 normal n (%)	9(41)	8(38)	
<b>Kadın</b>	<b>Kontrol (n=28)</b>	<b>MG (n=23)</b>	
FSFI	28.8(1.2-33.6)	20.2(2.3-31.3)	<b>&lt;0.001<sup>u</sup></b>
Med (Min-Max)	11(39.3)	19(82.6)	<b>0.002<sup>k</sup></b>
<26,55 patolojik n (%) >26,55 normal n (%)	17(60.7)	4(17.4)	

PEP:Prematür ejakulasyon profili ,IIEF-5:Uluslararası erektil fonksiyon indeksi, FSFI:Kadın cinsel işlev ölçeği, <sup>t</sup>:Student-t testi, <sup>u</sup>:Mann-Whitney U testi

*Değerler n (%), ortalama±SD ve medyan (min-max) olarak ifade edilir.Anlamlı p değerleri kalın harflerle gösterilmiştir.*

**Tablo 14.** Erken ve geç başlangıçlı MG’de otonom testlerin ve cinsel işlev bozukluğunun incelenmesi

<b>Değişkenler</b>	<b>Erken Başlangıçlı MG (n=33)</b>	<b>Geç Başlangıçlı MG (n=11)</b>	<b>p</b>
<b>Elektrofizyolojik testler</b>			
<b>SDY latans:msn</b>			
Sol el-Latans Med (Min-Max)	1570(970-3145)	1710(1000-2895)	0.559 <sup>u</sup>
Sağ el-Latans Med (Min-Max)	1510(1030-2900)	1700(1280-2500)	0.568 <sup>u</sup>
Sol ayak-Latans Ortalama±SD	2477.18±527.56	353.18±639.04	0.528 <sup>t</sup>
Sağ ayak-Latans Ortalama±SD	2457.03±534.81	2423.64±617.71	0.864 <sup>t</sup>
<b>SDY genlik:µv</b>			
Sol el- Genlik Med (Min-Max)	3312(620-10075)	3075(601.7-5900)	0.396 <sup>u</sup>
Sağ el- Genlik Med (Min-Max)	3625(650-9800)	3050(650-6675)	0.568 <sup>u</sup>
Sol ayak- Genlik Med (Min-Max)	1437.5(565-5400)	1351(503.3-6650)	0.626 <sup>u</sup>
Sağ ayak- Genlik Med (Min-Max)	1321.5(550-6300)	1225(500-4725)	0.956 <sup>u</sup>
<b>RRAD oranları</b>			
RRAD-i oranı Ortalama±SD	13.04± 5.79	7.99±3.44	<b>0.009<sup>t</sup></b>
RRAD-hv oranı Ortalama±SD	18.83± 7.3	12.54± 5.54	<b>0.013<sup>t</sup></b>
<b>Compass-31 Ve Alt Ölçekleri</b>			
Toplam Puan Med (Min-Max)	16(3-46)	41(2-53)	0.356 <sup>u</sup>
Ortostatik İntolerans Med (Min-Max)	0(0-20)	16(0-24)	0.056 <sup>u</sup>
Vazomotor Med (Min-Max)	0(0-3)	0(0-3)	0.950 <sup>u</sup>
Sekromotor Med (Min-Max)	2(0-9)	6(0-11)	0.117 <sup>u</sup>
Gastrointestinal Med (Min-Max)	6(1-12)	7(0-14)	0.683 <sup>u</sup>
Mesane Med (Min-Max)	2(0-10)	2(0-4)	0.368 <sup>u</sup>
Pupillomotor Med (Min-Max)	2(0-4)	2(0-4)	0.427 <sup>u</sup>

<b>Oftalmolojik Testler</b>				
Schirmer Sağ (mm) Med (Min-Max)	Med	30(4-35)	25(15-35)	0.122 <sup>u</sup>
Schirmer Sol (mm) Med (Min-Max)	Med	35(5-35)	30(10-35)	0.134 <sup>u</sup>
Pupillografi Sağ-S (mm) Ortalama±SD		5.02±0.79	4.56±0.66	0.086 <sup>t</sup>
Pupillografi Sağ-M (mm) Ortalama±SD		4.32±0.88	3.96±0.38	0.198 <sup>t</sup>
Pupillografi Sağ-P (mm) Ortalama±SD		3.52±0.83	3.01±0.43	0.061 <sup>t</sup>
Pupillografi Sol-S (mm) Ortalama±SD		5.14±0.82	4.37±0.42	<b>0.005<sup>t</sup></b>
Pupillografi Sol-M (mm) Ortalama±SD		4.27±0.81	3.81±0.54	0.092 <sup>t</sup>
Pupillografi Sol-P (mm) Ortalama±SD		3.40±0.75	2.92±0.40	<b>0.046<sup>t</sup></b>
Nibut-Sağ İlk (s) Med (Min-Max)		10.3(2.8-20)	9.8(3.3-16.8)	0.903 <sup>u</sup>
Nibut-Sağ Ortalama±SD	Ort.(s)	11.97±4.50	11.27±4.33	0.656 <sup>t</sup>
Nibut-Sol İlk (s) Ortalama±SD		11.83±5.25	9.26±6.78	0.199 <sup>t</sup>
Nibut-Sol Ortalama±SD	Ort.(s)	12.94±4.35	10.31±6.08	0.124 <sup>t</sup>
CNFD(sinir lifleri/mm <sup>2</sup> ) Ortalama±SD		21.67±7.20	15.53±7.38	<b>0.019<sup>t</sup></b>
CNBD (sinir lifleri/mm <sup>2</sup> ) Med (Min-Max)		24.9(3.2-81.2)	15.6(-1-43.7)	<b>0.027<sup>u</sup></b>
CNFL (sinir lifleri/mm <sup>2</sup> ) Med (Min-Max)		14(6-21.5)	10.2(-1-14.3)	<b>0.034<sup>u</sup></b>
<b>Cinsel İşlev Testleri</b>				
<b>Erkek</b>		<b>(n=14)</b>	<b>(n=7)</b>	
PEP Med (Min-Max)		12(1-16)	9(8-15)	0.273 <sup>u</sup>
IIEF-5 Med (Min-Max)		21.5(6-25)	18(5-24)	0.115 <sup>u</sup>
<b>Kadın</b>		<b>(n=19)</b>	<b>(n=4)</b>	
FSFI Med (Min-Max)		21.5(2.3-31.3)	16.55(11.3-23.1)	0.156 <sup>u</sup>

RRAD:RR aralık değişkenliği,SDY:sempatik deri yanıtı,Compas-31:Kompozit otonomik semptom skoru,PEP:Prematür ejakulasyon profili,IIEF-5:Uluslararası erektil fonksiyon indeksi,FSFI:Kadın cinsel işlev ölçeği,Nibut:Non-İnvaziv gözyaşı kırılma zamanı,CNFD:Kornea sinir lifi yoğunluğu,CNBD:Kornea sinir lifi dallanma yoğunluğu,CNFL:Kornea sinir lifi uzunluğu,Pupillografi S:Skotopik, Pupillografi M:Mezopik,Pupillografi P:Fotopik<sup>t</sup>:Student-t testi, <sup>u</sup>:Mann-Whitney U testi Değerler ortalama±SD ve medyan (min-max) olarak ifade edilir.Anlamlı p değerleri kalın harflerle gösterilmiştir

Erken ve Geç Başlangıçlı MG'de Elektrofizyolojik Testlerin Yorumlanması:

RRAD-i oranı erken başlangıçlıda ortalama  $13.04 \pm 5.79$  iken geç başlangıçlıda ortalama  $7.99 \pm 3.44$ 'dir ( $p=0.009$ ). RRAD-hv oranı erken başlangıçlıda ortalama  $18.83 \pm 7.3$  iken geç başlangıçlıda ortalama  $12.54 \pm 5.54$ 'dir ( $p=0.013$ ).

Bu sonuçlar, erken başlangıçlı MG hastalarının geç başlangıçlı MG hastalarına göre daha yüksek kalp ritim varyasyonuna sahip olduğunu göstermektedir.

SDY testi erken başlangıçlı gruptan 1 hastada yanıt alınamamış ve 43 hasta üzerinden değerlendirilmiştir. Erken ve geç başlangıçlı MG hastalarını mukayese ettiğimizde SDY latans ve genlik değerlerinde anlamlı farklılık elde edilememiştir.

Erken ve Geç Başlangıçlı MG'de Oftalmolojik Testlerin Yorumlanması:

Pupillometride sol göz S değeri için erken başlangıçlı grup ortalaması  $5.14 \pm 0.82$ , geç başlangıçlı grubun ise ortalaması  $4.37 \pm 0.42$  olarak bulunmuştur ( $p = 0.005$ ). Aynı şekilde, pupillografi sol göz P değeri için de anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p = 0.046$ ).

Korneal sinir yoğunlukları karşılaştırıldığında iki grup arasında; CNFD ortalaması erken başlangıçlıda  $21.67 \pm 7.20$ , geç başlangıçlıda ise  $15.53 \pm 7.38$  olarak bulunmuştur ( $p=0.019$ ). CNBD ve CNFL'de her iki grup arasında anlamlı farklılık gözlemlenmiştir ( $p = 0.027$  ve  $p = 0.034$ ).

MGFA evresi ile oftalmolojik testler: Hastaların MGFA evreleri ile oftalmolojik testler karşılaştırılmıştır. Tek yönlü varyans analizinde (ANOVA) hastalarda MGFA evreleri ile sağ göz pupillografi değerleri açısından bakıldığında, M ve P değerlerinde anlamlı farklılıklar bulunmaktadır ( $p=0.041$ ,  $p=0.011$ ). Sağ göz S değeri ise MGFA evresine göre farklılık göstermemektedir ( $p=0.539$ ) Hastalarda MGFA evreleri ile sol göz pupillografi değerleri açısından bakıldığında, farklı MGFA evrelerinde P değerinde anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür ( $p=0.086$ ). Sol göz M ve S değerleri için Kruskal-Wallis H analizi yapılmıştır. Sol göz M ve S değerlerinde evreler arası anlamlı farklılık izlenmemiştir ( $p=0.120, x^2(4)=7.33$ )( $p=0.550, x^2(4)=3.05$ ).

**Tablo 15.** MGFA evreleri ve Pupillografi değerlerinin ilişkisi: Post-Hoc analiz

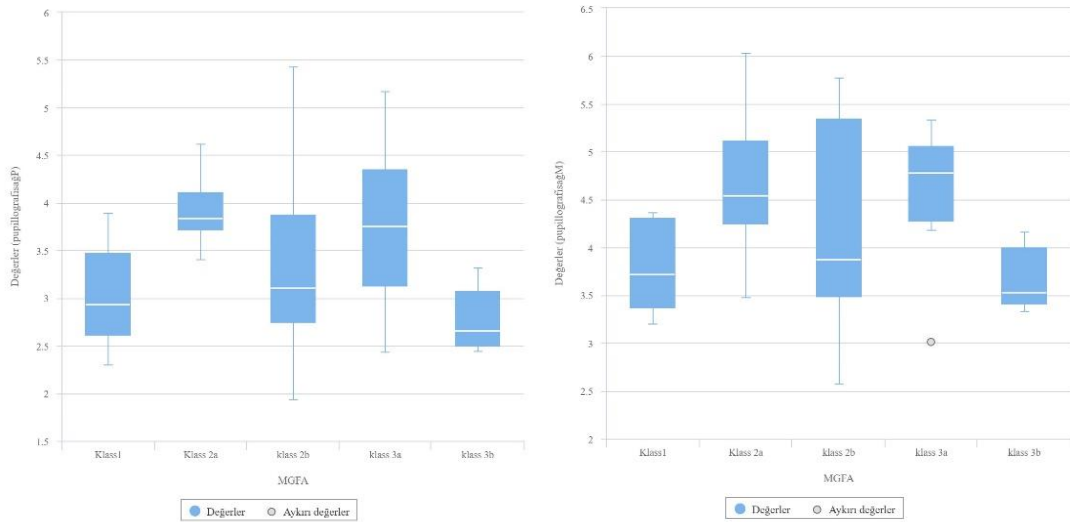
Değişkenler	Gruplar					p
	Sınıf 1	Sınıf 2a	Sınıf 2b	Sınıf 3a	Sınıf 3b	
Pupillografi Sağ-M	3.83±0.47 <sup>a</sup>	4.65±0.74 <sup>b</sup>	4.14±1.02 <sup>ab</sup>	4.60±0.68 <sup>b</sup>	3.67±0.33 <sup>a</sup>	<b>0.041</b>
Pupillografi Sağ-P	3.01±0.52 <sup>a</sup>	3.91±0.36 <sup>b</sup>	3.25±0.94 <sup>a</sup>	3.73±0.84 <sup>b</sup>	2.75±0.34 <sup>a</sup>	<b>0.011</b>

Aynı satırdaki farklı üst simgeler, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı göstermektedir. Anlamlı p değerleri kalın harflerle gösterilmiştir.

Anlamlı farklılığın kaynağını belirlemek için tamamlayıcı post hoc analizi yapılmıştır. Fisher LSD (Fisher least significant difference) analizinde;

Sağ göz M değeri için çoklu karşılaştırmada, sınıf 1-sınıf 2a (p=0.023), sınıf 1-sınıf 3a (p=0.030), sınıf 2a-sınıf 3b (p=0.022), sınıf 3a-sınıf 3b (p=0.028) arasında anlamlı farklılıklar izlenmiştir.

Sağ göz P değeri için çoklu karşılaştırmada, sınıf 1-sınıf 2a (p=0.009), sınıf 1-sınıf 3a (p=0.028), sınıf 2a-sınıf 2b (p=0.040), sınıf 2a-sınıf 3b (p=0.005), sınıf 3a-sınıf 3b (p=0.014) arasında anlamlı farklılıklar izlenmiştir.



**Grafik 4.** MGFA evrelerinde pupillografi değerlerinin farklılıkları

MGFA evresi ile elektrofizyolojik testler: Hastaların MGFA evreleri ile SDY değerleri karşılaştırılmıştır. ANOVA tek yönlü varyans analizinde MGFA evreleri ile SDY latans ve genlik ortalamaları açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

Hastaların MGFA evreleri ile RRAD değerleri karşılaştırılmıştır. ANOVA tek yönlü varyans analizinde MGFA evreleri ile RRAD istirahat ve hiperventilasyon ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

MGFA evresi ile cinsel işlev testleri: Erkek hastaların MGFA evreleri ile PEP ve IIEF-5 değerleri, kadın hastaların MGFA evreleri ile FSFI değerleri karşılaştırılmıştır. ANOVA testinde hastalarda MGFA evreleri ile cinsel işlev testlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 16.** Hasta ve kontrol grubunda yaş ile psikometrik testlerin korelasyonu

Grup			BAÖ	BDÖ	IIEF-5	PEP	FSFI
Hasta	Yaş	r	-0.0596	0.0484	<b>-0.5115</b>	-0.1799	<b>-0.5043</b>
		p	0.701	0.755	<b>0.018</b>	0.435	<b>0.014</b>
		n	44	44	21	21	23
Kontrol	Yaş	r	-0.0144	-0.0548	-0.1649	-0.3695	<b>-0.4303</b>
		p	0.921	0.706	0.463	0.091	<b>0.022</b>
		n	50	50	22	22	28

*Değerler n, r ve p ile belirtilmiştir. n: örneklem büyüklüğü r: korelasyon katsayısı ve p: anlamlılık düzeyini göstermektedir. Anlamlı r ve p değerleri kalın harflerle gösterilmiştir.*

Bu tabloda hasta ve kontrol grubundaki psikometrik testlerin yaş ile ilişkisi incelenmiştir. Hasta ve kontrol grubunda BAÖ ve BDÖ puanlarının yaş ile korelasyonu izlenmemiştir. MG erkeklerinde yaş arttıkça IIEF-5 skorları düşmektedir. Aralarında negatif yönlü ve orta dereceli bir korelasyon bulunmaktadır ( $r=-0.5115, p=0.018$ ). MG ve kontrol grubundaki kadınlarda yaş arttıkça FSFI skorları düşmektedir. Her iki grupta da negatif yönlü ve orta dereceli korelasyon bulunmaktadır ( $r=-0.5043, p=0.014; r=-0.4303, p=0.022$ ).

**Tablo 17.** Hasta ve kontrol gruplarında anksiyete ve depresyon ölçeklerinin cinsel işlev testleri ile korelasyonu

Grup			IIEF-5		PEP		FSFI		
Hasta	BAÖ	BDÖ	r	0.218	-	-0.1164	-0.1192	-0.1717	-0.1547
			p	0.342	0.0315	0.615	0.607	0.434	0.481
			n	21		21		23	
Kontrol	BAÖ	BDÖ	r	-0.102	-0.002	-0.0026	-0.0219	-0.3173	-0.1263
			p	0.652	0.992	0.991	0.923	0.100	0.522
			n	22		22		28	

*Değerler n,r ve p ile belirtilmiştir. n:örneklem büyüklüğü r:korelasyon katsayısı ve p:anlamlılık düzeyini göstermektedir. Anlamlı r ve p değerleri kalın harflerle gösterilmiştir.*

Bu tabloda hasta ve kontrol grubunda BAÖ ve BDÖ puanlarının IIEF-5,PEP ve FSFI skorları ile ilişkisi incelenmiştir. Her iki grupta ve cinsiyette BAÖ ve BDÖ ile cinsel işlev testlerinin korelasyonu görülmemiştir.

**Tablo 18.** Hasta grubunda cinsel işlev testleri ile otonom testlerin karşılaştırılması

MG		RRAD-i	RRAD-hv	CNFL	CNBD	CNFD
IIEF-5	r	0.2352	<b>0.5141</b>	<b>0.4966</b>	0.4179	<b>0.4712</b>
	p	0.305	<b>0.017</b>	<b>0.022</b>	0.059*	<b>0.031</b>
	n	21				
PEP	r	0.4067	0.4085	0.2015	0.3716	0.0311
	p	0.067*	0.066*	0.381	0.097	0.894
	n	21				
FSFI	r	0.1695	0.2191	0.0157	0.0171	0.1159
	p	0.440	0.315	0.943	0.938	0.599
	n	23				

*Değerler n,r ve p ile belirtilmiştir. n:örneklem büyüklüğü r:korelasyon katsayısı ve p:anlamlılık düzeyini göstermektedir. Anlamlı r ve p değerleri kalın harflerle gösterilmiştir.*

\*:Sınırdan anlamlılık

Hasta grubunda IIEF-5,PEP ve FSFI ile diğer otonom testler karşılaştırılmış anlamlı değerler ile tablo oluşturulmuştur. Erkek hastalarda IIEF-5 skoru ile RRAD-hv arasında pozitif yönde korelasyon izlenmiştir (r=0.5141,p=0.017). Konfakal parametrelerine bakıldığında CNFL ve CNFD değerlerinde pozitif yönde korelasyon izlenirken (r=0.4966 p=0.022, r=0.4712 p=0.031) CNBD değerinde sınırda anlamlılık izlenmiştir (r=0.4179 p=0.059).

PEP skoruna bakıldığında erkek hastalarda RRAD-i ve RRAD-hv değerlerinde pozitif yönde sınırda anlamlılık izlenmiştir ( $r=0.4067$   $p=0.067$ ,  $r=0.4085$   $p=0.066$ ).

FSFI skoruna bakıldığında, kadın hastalarda diğer otonom parametreleri ile korelasyon göstermemektedir ( $p>0.05$ ).

Hasta grubunda CİB'in yaş, depresyon, anksiyete ve otonom testler gibi parametrelerden bağımsız olup olmadığını araştırmak için lojistik regresyon analizi uygulanmıştır.

Yaş, BAÖ, BDÖ, SDY latans ve genlik değerleri, RRAD-i oranı ve RRAD-hv oranı, COMPASS-31 ve oftalmolojik parametreler modele bağımsız değişken olarak dahil edilmiştir.

Regresyon analizi sonuçlarına göre, erkek hasta grubunda yaş, depresyon ve anksiyete değerleri için düzeltme yapıldığında, RRAD-hv oranındaki 1 birimlik artışın prematür ejakülasyon gelişme riskini 1,5 kat artırdığı tespit edilmiştir ( $p=0,044$ ,  $OR=1,597$ ). Bunu yanı sıra, CİB'in hasta grubunda varlığı, BDÖ, BAÖ, yaş ve diğer otonom parametrelerden bağımsız olarak anlamlıdır.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda MG hasta grubunda OSS tutulumu ilk kez sistematik bir şekilde ve çok yönlü olarak değerlendirilmiştir. MG hastalarında hem sempatik hem de parasempatik otonom sistemlerin etkilendiği ortaya konulmuştur. Bunun yanı sıra, MG hastalarında CİB'in sağlıklı kontrollere kıyasla yaygın olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, psikososyal faktörlerin CİB gelişiminde belirgin bir etkisi bulunmazken, yaşın ilerlemesiyle birlikte CİB insidansında anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, MG'de otonom disfonksiyonu ve cinsel fonksiyon üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamız için önemli bir bakış açısı sağlamaktadır.

MG, antikorların neden olduğu bir otoimmün hastalıktır. Otoimmün hastalıkların seyri sırasında otonom sinir sisteminin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, otonom sinir sistemi ile immün sistem arasında karşılıklı bir ilişki olduğu bilinmektedir. İmmün sistem, otonom sinir sisteminin hem sempatik hem de parasempatik bölümlerini, çeşitli organ ve dokularda farklı antikorlar aracılığıyla etkileyebilir (122). Aynı şekilde, otonom sinir sistemi de immünitinin sağlanmasında rol oynamaktadır. Bu iki sistem arasında karşılıklı bir etkileşim vardır.

MG hastalarında, kaslardaki nikotinik AchR ile reaksiyona giren antikorlar, nöromüsküler kavşaktaki sinaptik iletimi bozmaktadır. Normalde, nikotinik AchR hem sempatik hem de parasempatik sinir sistemlerindeki otonomik ganglionlar aracılığıyla hızlı sinaptik iletimi sağlar. MG'de olduğu gibi, otonomik ganglionlardaki nöronal nikotinik AchR'ye özgü otoantikorlar, kolinerjik sinaptik iletimi bozabilir ve otonomik

disfonksiyona yol açabilir. Literatürde, MG ve otonomik tutulumunu inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (8,10). Günümüzde MG ile OSS disfonksiyonu ilişkisi halen net değildir.

Hasta ve kontrol grubu SDY latans ve genlik açısından değerlendirildiğinde, çalışmamızda MG hastalarında sağ el ve bilateral ayak SDY latanslarının daha uzun ve genliği daha küçük bulunmuştur. Sol el SDY latansı da hastalarda daha uzun ve genliği daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir.

Erken ve geç başlangıçlı MG hastalarını mukayese ettiğimizde SDY latans ve genlik değerlerinde anlamlı farklılık elde edilememiştir. Literatürde SDY değerlendirilmesi konusunda ortak bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar, SDY'nin yalnızca varlığı ya da yokluğuna odaklanan kalitatif değerlendirme yöntemlerini önermektedir. Buna karşılık, diğer bir grup araştırmacı ise SDY'nin kantitatif değerlendirilmesi gerektiğini savunmaktadır. Kantitatif değerlendirme yöntemlerini benimseyenler arasında da bir ayrışma gözlemlenmektedir; bir kısım araştırmacı yalnızca latans değişkenliği üzerine yoğunlaşırken, diğerleri yalnızca genlik değişkenliği üzerinde durulması gerektiğini ifade etmektedir (90,92,126). Genlik yorumlanmasında, iki ekstremitede arasındaki değerler arasında %50'den fazla bir fark olması durumunu patolojik olarak değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır (92). Bu çeşitlilik, SDY'nin değerlendirilmesine yönelik standart bir yaklaşım geliştirilmesini güçleştirmekte ve araştırmalarda kullanılan yöntemlerin heterojenliğine yol açmaktadır. MG hastalarında SDY değerlendiren birkaç çalışma bulunmaktadır. Wang Xiao-ming'in çalışmasında 30 MG hastası 30 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış MG hastalarında SDY anormallik oranı %36.7 (11/30) bulunmuş, SDY latansı daha uzun, genliği kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (127). Shukla ve arkadaşlarının 61 MG hastası ve 241 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada, SDY latansları değerlendirilmiş üst ekstremitelerde ortalama latansı  $1175 \pm 435,15$  ms ve alt ekstremitelerde  $1766 \pm 704,81$  bulunmuştur. Bu çalışmada hasta ve kontroller arasında SDY latansları açısından anlamlı fark izlenmemiştir. SDY genliğinin değişkenlik göstermesi nedeniyle, çalışma sonuçlarında yanıt alınamayan durumlar anormal olarak kabul edilmiş olup, 2 hastada SDY yanıtı alınamamıştır ve bu durum hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık yaratmamıştır. Elektrofizyolojik testler hastalara pridostigmin altında yapılmıştır ve deltakortil dozu

10 mg'ye kadar kullanan hastalar bulunmaktadır. Hastalar pridostigmin altında olduğu için gruplar arasında farklılık gözlenmemiş olabilir. Çalışmada ayrıca izometrik el kavrama testi ve ortostatik testler de yapılmış ve hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha uzun sürede ve daha belirgin yanıtlar elde edilmiştir. Bu bulgular, MG hastalarında sempatik hiperreaktivite varlığına işaret etmekte ve bunun kriz dönemlerinde görülen ciddi hemodinamik instabiliteye katkıda bulunabileceği öne sürülmekte olduğu bildirilmiştir (128). Nalbantoğlu ve arkadaşlarının 30 MG hastası ve 30 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada ise, SDY latans ve genlik açısından incelendiğinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ancak pridostigminsiz geçen süre arttıkça SDY latanslarında uzama gözlenmiştir (122). Amplitüdlere ise küçülme görülmekle birlikte bu istatistiksel anlamlılık derecesine ulaşmamıştır. Bunlar göz önünde bulundurulduğunda piridostigminin sempatik sistem üzerine de etkisi olduğu akla gelmektedir. MG' de sempatik hiperaktivite olduğu varsayıldığında, piridostigminsiz geçen süre uzadıkça, piridostigmin etkisi ortadan kalkmakta ve sempatik kolinerjik etkinin giderek azalması ile SDY latansında kısalma beklenen yanıttır. Burada ilaç etkisinin ortadan kalkması sonrasında SDY latansının uzaması, MG hastalarında sempatik bir disfonksiyon olasılığını da akla getirmiştir.

R-R aralık değişkenliğine bakıldığında, MG grubunda RRAD oranı hem istirahatde hem de hiperventilyasyonda kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur. Ayrıca erken ve geç başlangıçlı MG hastalarında RRAD karşılaştırıldığında, geç başlangıçlı MG hastalarında kalp ritim değişkenliğinin anlamlı derecede azaldığı gözlemlenmiştir. Shukla ve arkadaşlarının 61 MG hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, yaşa göre ayarlanmış RRAD ve valsalva oranında MG hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Vagal otonomik fonksiyonları değerlendiren bu testlerde fark bulunmamasının, hastaların kullandığı piridostigminden kaynaklandığı düşünülmüştür (128). Douchet MP ve arkadaşlarının çalışmasında 18 MG hastası üzerinde yapılan 24 saatlik holter kayıtları incelenmiş sonuçlar hem zaman bağımlı parametreler hem de frekans bağımlı parametreler kullanılarak hesaplanmıştır. Parasempatik indekslerde MG hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptanmıştır. MG'de nokturnal bradikardinin olmaması ve ortalama kalp hızının, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın bulguları, düşük vagal tonusa karşı gelişen bir adaptasyonun varlığını işaret etmekte olup, elde edilen sonuçlar parasempatik

disfonksiyon lehine yorumlanmıştır (129). Puneeth ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada da 30 MG hastasının 6 saat pridostigminsiz süreden sonra EKG ile değerlendirilen kalp hızı değişkenliği parametrelerinin hem zaman hem de frekans parametreleri analiz edilmiştir. Çalışmada vagal tonusu temsil eden yüksek frekanslı (HF) değerlerin düşüklüğü, sempatovagal dengenin sempatik tonusa doğru kaydığı görülmektedir (130). Ayrıca AchR pozitifliğinin parasempatik disfonksiyonla korelasyon gösterdiği sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde parasempatik disfonksiyonun görülmesi hastaların pridostigmin etkisi altında olmadan yapılmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu çalışmada R-R aralık değişkenliği EKG ile incelenmiş, bizim çalışmamızda ise EMG cihazı ile incelenmiş aynı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada Osserman evre 1 ve 2a hastaları dahil edilmişken, bizim çalışmamızda MGFA evre sınıflaması kullanılmış ve bulber semptomları bulunan hastalar da çalışmaya alınmıştır. Bunun yanı sıra, çalışmamızda hasta sayısı daha yüksek olup daha ağır MG hastalarını da içermektedir. Bu durum, hastalık şiddetinin artmasıyla birlikte parasempatik disfonksiyonun belirgin hale gelebileceğine dair bir yorum yapılmasını mümkün kılmaktadır. Peric ve arkadaşları timoması bulunan 21 MG hastasında kardiyak otonomik profili kalp hızı değişkenliği ve Ewing test bataryasıyla değerlendirmiştir. Kalp hızı değişkenliği 24 saatlik holter kaydı kullanılarak spektral analiz yapılmasıyla incelenmiştir. HF'de azalma gözlenmiş, sonuçları Puneeth ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde sempatovagal dengenin artmış sempatik tonus yönüne doğru bozulduğunu ve aritmi gelişme riskinin arttığını öne sürmüşlerdir (131). Ayrıca otonomik tutulum timoma ile ilişkilendirilmiştir. Kunikowska ve arkadaşlarının çalışmasında da 38 MG hastası ve 30 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış, derin solunum testine kalp hızı değişkenliğinin önemli ölçüde azaldığı görülmüş önceki çalışmalara benzer şekilde parasempatik yetmezlik ve sempatovagal dengenin sempatik sistem yönüne doğru kaydığı yorumuna varılmıştır (132). Kocabaş ve arkadaşlarının çalışmasında MG de parasempatik yetmezliğin belirgin olduğunu desteklemektedir. Bu çalışmada 30 MG ve yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı kontrol üzerinde yapılmıştır. MG'de istirahatte ve tilt testi sırasında kalp hızı değişkenliğinin azaldığını, baroreflaks duyarlılığının azaldığını ve tilt testi sırasında hem sistolik hem de diyastolik basıncın kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu görülmüştür. Yüksek kan basıncı, sempatik aktivitenin daha belirgin olduğunu göstermekte, kalp hızı değişkenliği ve baroreflaks duyarlılığının

azalması parasempatik disfonksiyonu desteklemektedir. Ayrıca Ewing test bataryası yapılmış, sınırda parasempatik bozukluğu olan 17 ve sınırda sempatik bozukluğu olan 17 hasta saptanmıştır. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (133). Benjamin ve arkadaşları 16 MG'de kriz sırasında ortaya çıkan otonomik disfonksiyonu tespit etmek için COMPASS-31 skorunu ve kalp hızı değişimini spektral analiz yöntemi ile incelemişlerdir. COMPASS-31 anketinde otonomik disfonksiyonu ve kalp hızı değişiminde vagal tonusu gösteren HF değerinin düşüklüğünü saptamışlardır. Diğer çalışmalara benzer şekilde MG'de parasempatik disfonksiyon olduğu ve bozulmuş kolinerjik iletimin otonomik disfonksiyonun temeli olduğu yorumuna varmışlardır. Kolinerjik iletimin azalması, MG hastalarında otonomik disfonksiyonun patofizyolojisinin temelinde yer almakta ve bu durum özellikle parasempatik sistemde daha belirgin hale gelmektedir (134). Öte yandan Nikolic ve arkadaşlarının çalışması, bu konuda çok sayıda hasta üzerinde yapılan en kapsamlı çalışma olmuştur, otonomik disfonksiyon timomalı 27 AchR pozitif, timomasız 25 AchR pozitif ve 23 MuSK pozitif MG sağlıklı kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. AchR-pozitif timoma ile ilişkili grupta %86'sı en sık idrar ve cinsel işlev bozuklukları ile sıcaklık intoleransı olmak üzere bazı otonomik yetmezlik bulguları olduğunu belirtmişleridir. Bu grupta el sıkma testi ve ortostaz testi kontrol grubuna göre daha sık patolojik bulunmuştur. Bu bulgular sempatik disfonksiyonu doğrulamaktadır. Ayrıca bu grupta Ewing test bataryasında yapılmış, hem sempatik hem parasempatik disfonksiyonu kaydedilmiştir. AchR-pozitif timoma-negatif grupta %57'sinde idrar, cinsel işlev bozuklukları ve aşırı terleme olmak üzere bazı otonomik yetmezlik bulguları gözlenmiştir. MuSK-pozitif MG grubunun %88'inde en sık ortostatik baş dönmesi, sıcak intoleransı, ağız kuruluğu ve cinsel işlev bozuklukları gibi otonomik bulgular gözlenmiştir. Bu grupta da sempatik disfonksiyonu gösteren el sıkma testi kontrol grubuna göre patolojiktir ve hastaların %78.9'unda sempatik disfonksiyon bildirilmiştir. İstirahat halindeki barorefleks duyarlılığı hastalarda kontrollere kıyasla azalmıştır (135). Önceki çalışmalarda barorefleks duyarlılığı daha çok parasempatik disfonksiyon lehine yorumlanmıştır ancak yalnızca parasempatik outputu değil aynı zamanda sempatik inputuda içeren bir mekanizma olması nedeniyle OSS'nin her iki kolunu da ilgilendirmektedir. 1991 yılında Stoica ve arkadaşlarının çalışmasında, ön kol iskemisi, ayağa kalkma ve egzersiz testleri kullanılarak MG ve kontrol grubunun sempatik yanıtları değerlendirilmiştir. Çalışmada,

kontrol grubunda bu testler sırasında idrarda norepinefrin atılımında artış gözlenirken, MG hastalarında epinefrin atılımında artış saptanmıştır. Bu bulgu, MG’de sempatik disfonksiyon ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (136). Lechin ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışma ise 52 MG hastalarında yapılan nörokimyasal, nörotonomik ve nörofarmakolojik testler yapılmış bu hastalarda düşük noradrenalin/adrenalin oranı sempatik yetersizlik ile aşırı adrenal-sempatik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu anormallikler hem dinlenme durumunda hem de ortostaz, egzersiz, oral glukoz ve buspiron sırasında kaydedilmiştir. Sempatomimetik bir ajanın verilmesini takiben klinik iyileşmeler, EMG sonuçları ve immünolojik göstergeler üzerinden izlenmiştir. Sempatomimetik bir ajan ile iyileşme görülmesi, MG ve sempatik sinir sistemi bağlantısını göstermektedir (137).

OSS için bir klinik sorgulama formu olan COMPASS-31 anket sonuçlarına bakıldığında, MG grubunun toplam COMPASS-31 skoru 16.5 (11-39) arasında iken kontrol grubunda ise 11.5 (5.75-20.5) saptanmıştır. Toplam COMPASS-31 skorlarında iki grup arasında anlamlı düzeyde farklılık izlenmiştir. COMPASS-31 skoru alt grupları değerlendirildiğinde; vazomotor, sekremotor, gastrointestinal ve mesane gruplarında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Benjamin ve arkadaşlarının çalışmasında miyastenik krizde olan 16 hasta değerlendirilmiş ve 15’inde COMPASS-31 skorunda otonomik disfonksiyon izlenmiştir. Alt gruplarına bakıldığında en sık gastrointestinal olmak üzere, ortostatik intolerans, pupillomotor alanlarda tutulum belirgindir. Bu çalışmada MG’de gözlenen gastrointestinal semptomların, parasempatik disfonksiyondan kaynaklanan bağırsak hipomotilitesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Gecikmiş mide boşalmasının, bakteriyel aşırı üreme ve safra asitlerinin dekonjugasyonu yoluyla diyare ve malabsorpsiyona neden olabileceği belirtilmiştir (134). Ayrıca, MG’de yaygın olarak gözlenen  $\alpha$ -3 ganglionik AchR antikoru ile gastrointestinal dismotilite arasındaki ilişki literatürde Vernino ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (8). Çalışmamızda, gastrointestinal tutulumun MG’de anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Piridostigminin farmakokinetik özellikleri göz önüne alındığında, ilacın etkisinin 15-30 dakika içerisinde başladığı, 1-2 saat içinde maksimum düzeye ulaştığı ve yarılanma ömrünün 3-4 saat sürdüğü bilinmektedir (63). Bu bilgiler doğrultusunda, olası farmakolojik etkilerinin sınırlı olması için testler, hastalarda piridostigmin alımından en az 6 saat sonra yapılmıştır. Bununla birlikte, ilacın asetilkolinesteraz üzerindeki

inhibisyon etkisinin bireysel farklılıklara bağlı olarak uzayabileceği ve hastaların immünmodölatör ilaçlar kullanıyor olması göz önüne alındığında, özellikle gastrointestinal ve sekremotor alanlarda antikolinesteraz ilaçlara bağlı kolinerjik hiperaktivitenin gelişmiş olabileceği düşünölmektedir. Benjamin ve arkadaşlarının çalışmasında hasta sayısı çalışmamıza kıyasla daha az olmasına rağmen, toplam COMPASS-31 skorları bizim çalışmamıza göre daha yüksektir. Ayrıca, pupillomotor alan puanlarının hastalarda daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Bu durumun, çalışmanın MGFA sınıf 5 (miyastenik kriz) hastaları üzerinde gerçekleştirilmiş olmasından ve miyastenik kriz sırasında okömotor semptomların bulber semptomlara ek olarak sıkça görülmesinden kaynaklandığı düşünölmektedir. Campos ve arkadaşlarının çalışmasında, otonomik sempatik disfonksiyonun varlığını değerlendirmek amacıyla sudomotor fonksiyonlar analiz edilmiş ve ek olarak COMPASS-31 anketi uygulanmıştır. Çalışmanın sonuçları, MG hastalarında COMPASS-31 skorlarının otonom semptomların varlığını anlamlı şekilde yansıttığını göstermiştir. Ancak, sudomotor testlerle otonom disfonksiyon varlığı doğrulanamamıştır. Ayrıca, COMPASS-31’de en yüksek skorların gastrointestinal ve pupillomotor alanlarda göröldüğu tespit edilmiştir. Çalışmamızla paralel olarak, bu durumun antikolinesteraz ilaç kullanımına bağlı olabileceği düşünölmektedir (138).

Kunikowska ve arkadaşlarının 2024 yılında yayımladığı, 53 MG ve 30 kontrol üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, kardiyovasköler otonomik testler, kompozit otonom skalası (CASS) ve COMPASS-31 anketi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, MG hastalarının %38’inde kardiyovasköler otonom nöropati (CASS  $\geq$  2) saptanmış, ayrıca bu hastaların ortostatik intolerans, sekretomotor ve pupillomotor alanlarda kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek COMPASS-31 skorlarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Özellikle sekretomotor ve pupillomotor puanlardaki artışın, hastalar tarafından kullanılan antikolinerjik tedavilerin etkisiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın bulguları, adrenerjik ve kardiyovagal alanlarda disfonksiyonun varlığı açısından bizim çalışmamızdaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular, COMPASS-31 ile MG’de kontrollere kıyasla OSS’nin sempatik ve parasempatik bileşenlerinde seçici bozukluklar sergileyebileceğini göstermektedir (139). Literatürde, normal parasempatik yanıtlarla birlikte gecikmiş ancak aşırı aktif bir sempatik aktivitenin varlığını bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte, sempatovagal dengenin LF/HF oranı üzerinden yorumlanması konusunda bazı eleştiriler bulunmaktadır

(129-133). Bu eleştiriler, LF ve sempatik sistem arasında sınırlı düzeyde korelasyon görülmesi ve sempatik-parasempatik sistem arasındaki doğrusal olmayan etkileşimler gibi faktörlere dayanmaktadır. Bu nedenle, kalp hızı değişkenliği bileşeni olan LF/HF oranının sempatovagal dengeyi değerlendirmede sınırlamaları olduğu belirtilmektedir (139). Literatürde, otonomik fonksiyonların yaşla birlikte bozulduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, Kunikowska'nın çalışmasında, bizim çalışmamızda da olduğu gibi COMPASS-31 skorları ile yaş arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (139). Bu bulgu, MG'ye bağlı otonom tutulum varlığını destekleyen bir gösterge olarak değerlendirilebilir.

Oftalmolojik testlere bakıldığında, sağ göz Schirmer değeri hasta grubunda anlamlı olarak düşüktür. Sol göz için sınırda anlamlılık saptanmıştır. Erken ve geç başlangıçlı MG gruplarında ise anlamlı farklılık izlenmemiştir. Elde edilen verilere göre, hasta grubunda sağ göz için medyan değer 30 mm, sol göz için ise medyan değer 32.5 mm olarak bulunmuştur. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olsa da bu sonucun klinik açıdan anlamlı bir karşılığı bulunmamaktadır. Literatürde Schirmer testi için genellikle 10 mm'nin altı, gözyaşı üretimi yetersizliği açısından kesme değeri olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda, hasta grubunda 10 mm'nin altında Schirmer testi sonucu gösteren 7 kişi tespit edilmiştir. Bununla birlikte, her iki göz için kesme değerleri baz alındığında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). Ayrıca, Schirmer testini etkileyen çevresel faktörler (örneğin, ortamın nem oranı, uygulama standartları) de göz önünde bulundurulduğunda, test sonuçlarının güvenilirliği sorgulanabilir. Bu nedenle, Schirmer testi sonuçlarının yalnızca istatistiksel anlamlılık düzeyi ile değerlendirilmesi yerine, klinik bulgularla birlikte ele alınması önem arz etmektedir. Shukla ve arkadaşlarının 2013 yılında MG hastalarında otonom fonksiyonları değerlendirdiği çalışmada, Schirmer değerinde anlamlı farklılık görülmemiştir ve hiçbir hastada anormal değer elde edilmemiştir (128). Turan ve arkadaşlarının MG'de oküler yüzey değişikliklerini araştırdıkları çalışmada, Schirmer testi sonuçları açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (105).

Pupillografi değerleri incelendiğinde, sağ gözde skotopik ışık altında hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Ancak, mezopik ve fotopik ışık

koşullarında bu gruplar arasında bir farklılık gözlenmemiştir. Erken ve geç başlangıçlı MG grupları karşılaştırıldığında, sol gözde skotopik ve fotopik değerlerin geç başlangıçlı MG grubunda daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Hastalığın klinik şiddetine göre yapılan değerlendirmelerde, sağ göz pupillografi değerlerinde mezopik ve fotopik ışık altında farklılıklar kaydedilmiştir. Her ne kadar MGFA sınıflaması arttıkça pupillografik değerlerin kötüleştiği gözlemlense de, oküler MG bu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Literatürde bu konuda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu durumun, oküler MG’de oftalmolojik otonomik sistemin daha fazla etkilenmesi ile mi ilişkili olduğu yoksa rastlantısal bir bulgu olarak mı değerlendirilmesi gerektiğini anlamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yamazaki ve Ishikawa’nın 1976 yılında gerçekleştirdikleri, bu alandaki ilk çalışmalardan biri olan araştırmada, MG hastalarının pupillerinin ışığa verdiği doğrudan tepki ve türev eğrileri (hızlanma ve yavaşlama) infraruj video pupillografi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada, MG hastalarında pupiller daralma amplitüdünde, maksimum hızda ve hızlanmada belirgin azalmalar gözlemlenmiştir. Bu anormalliklerin, intravenöz edrofonyum enjeksiyonu sonrasında normale döndüğü belirtilmiştir. Araştırmacılar, MG hastalarında pupil tutulumunun görülebileceği sonucuna varmışlardır (140). Çalışma, toplam 7 MG hastası üzerinde gerçekleştirilmiş olup bu hastaların 6’sının oküler MG olduğu bildirilmiştir. Bu durum, oküler MG’de pupil tutulumuna ilişkin bulguların daha belirgin olduğu yönündeki hipotezi desteklemektedir. Ayrıca, 7 hastanın 5’inin antikolinesteraz tedavisi almaması ve bu tedavi sonrası pupillografi değerlerinin normale dönmesi, çalışmamızda verilen 6 saatlik tedavi aralığına rağmen, antikolinesterazın pupillografi sonuçlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir. Tsipsios ve arkadaşlarının çalışmasında, 16 MG ve sağlıklı kontrol pupillometri ile incelenmiştir. MG hastalarında pupiller daralma hızı ve genliğinde anlamlı azalmalar gözlenirken redilatasyonda anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu bulguların post-sinaptik kolinerjik reseptörlerdeki bir eksikliğe işaret ettiği ve parasempatik pupilla disfonksiyonu yarattığı sonucuna varılmıştır (141). Diğer çalışmalar da, MG hastalarında pupiller daralma-genişleme döngüsünün uzadığını ve pupilla osilasyon frekansında azalma olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, nöromüsküler bileşkenin etkilenmesiyle ilişkilendirilmiş ve pupiller ışık refleksinin merkezi yollarında disfonksiyon olduğu sonucuna varılmıştır (142,143). Literatürde MG ve tonik pupil birlikteliği görülen, asetilkolinesteraz ile tedavi sonrası

düzelen vakalar bulunmaktadır. Bu vakalarda pilokarpin ve intravenöz edrofonyum enjeksiyonuna pupiller yanıtın, esas olarak parasempatik sinir sistemindeki postganglionik anormalliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (144,145). MG'de oftalmopleji, diplopi ve pitoz gibi bulgular daha sık rapor edilmesine rağmen, pupil disfonksiyon bozuklukları daha az bilinmektedir ve ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Pupilla ölçümleri birçok çevresel ve bireysel faktörlerden etkilenebileceği için tek başına değerlendirilmesi yerine yardımcı tanı aracı olarak kullanılması daha doğru bir yaklaşımdır.

Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanına bakıldığında, MG hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Benzer şekilde, erken başlangıçlı MG ile geç başlangıçlı MG hastaları arasında da NIBUT açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında, MG hastalarında gözyaşı kırılma zamanını araştıran az sayıda çalışma vardır. Çalışmalarda genellikle kuru göz teşhisinde gözyaşı kırılma zamanı ile birlikte Schirmer testini kullanmakta, kırılma zamanı < 10 sn altı değerler anlamlı kabul edilmektedir. Hyun Seok Roh ve arkadaşları oküler ve jeneralize MG hastalarını karşılaştırdıkları çalışmada, oküler MG hastalarının %21 ve jeneralize MG hastalarının % 28'inde kuru göz geliştiği rapor edilmiştir. Araştırma kuru göz gelişimini gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testi ile değerlendirmiştir. MG'de kuru göz gelişiminin temel nedenleri arasında lagoftalmi ve orbikülaris kas zayıflığına bağlı olarak göz kırpma refleksinin azalması gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışma, MG hastalarında sıkça kullanılan steroid tedavisinin başta kuru göz olmak üzere çeşitli oftalmolojik komplikasyonlara yol açabileceğini vurgulamaktadır (146). Turan ve arkadaşlarının 21 MG ve 20 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları çalışmasında, oküler yüzey değişiklikleri incelenmiş; gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testi skorları açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (105). Benzer şekilde, bir başka çalışmada, kuru göz hastalarında otonomik testler sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve otonom sinir sisteminin kuru göz semptomlarının altında yatan mekanizmayı açıklayabileceği ileri sürülmüştür. Kuru göz tanısı bu çalışmada gözyaşı kırılma zamanı ile konulmuştur (147). Otonom sinir sistemi ile kuru göz ilişkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır ve bugüne kadar miyastenik hastalar üzerinde bir çalışma yapılmamıştır. Bu açıdan bakıldığında, çalışmamız literatürde bu ilişkiyi araştıran ilk çalışma niteliğindedir. Gözyaşı salgısı, otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir ve bu bağlantıların daha iyi

anlaşılması, gözyaşı disfonksiyonunu anlamada yardımcı olacaktır. Çalışmamızda, lakrimal bez fonksiyonlarını değerlendiren NIBUT ve Schirmer testi skorları açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Aslında MG grubunda hastaların yarısında NIBUT skoru <10 sn olmasına rağmen, kontrol grubunda da <10 sn olan birçok hasta bulunmaktadır ve bu durum, istatistiksel anlamlılığa yol açmamaktadır. Bunun nedenleri arasında kontakt lens kullanımı, azalmış göz kırpma refleksi, MG hastalarında kullanılan immünsupresif ajanlar ve çeşitli çevresel faktörlerin gözyaşı kırılma zamanını etkilemesi sayılabilir. Sonuç olarak, NIBUT'un otonom fonksiyonları tek başına değerlendirme yeteneğinden ziyade, yardımcı bir test olarak kullanılması daha uygun görünmektedir.

Korneal konfokal mikroskopi parametrelerinde MG grubunda kornea sinir lifi yoğunluğu, sinir lifi uzunluğu, sinir kıvrımlılığında hasta grubuna kıyasla önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca erken ve geç başlangıçlı MG grupları karşılaştırıldığında, geç başlangıçlı grupta korneal sinir parametreleri anlamlı derecede düşüktür. Korneal konfokal mikroskopi, kornea sinir pleksusunu incelemek için kullanılır ve diyabet gibi sistemik hastalıklarda otonom sinir sistemi disfonksiyonlarına göstermek amacıyla birçok çalışmada kullanılmıştır (148). Bu çalışmalar, korneal konfokal mikroskobinin otonom disfonksiyonu değerlendirmek için non-invaziv bir test olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Buna rağmen MG'de kullanılan tek bir çalışma bulunmaktadır. Turan ve arkadaşlarının çalışması da korneal sinir parametrelerinin MG grubunda anlamlı derecede azaldığını göstermektedir. Çalışmamız literatürdeki bulgularla uyumludur. Özellikle, geç başlangıçlı MG grubunda korneal sinir parametrelerindeki daha belirgin azalmanın, daha kötü klinik seyir göstermesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nitekim Turan ve arkadaşlarının çalışması da MG süresi ile kornea sinirlerinin sayısı arasında orta derecede negatif korelasyonu göstermiştir (105). Bu sonuç, hastalığın şiddeti ve süresi ile korneal sinir parametrelerinin ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Cinsel işlev bozukluğuna bakıldığında, MG grubunun %82'si kontrol grubunun %50'si CİB semptomları tarif etmektedir. Miyastenik kadınlar (%82.6) erkeklere (%81) göre daha fazla CİB semptomları göstermiştir. Kadın hastalarda CİB açısından kontrollere kıyasla anlamlı farklılık gösterirken, erkek hastalar arasında ejakülasyon fonksiyonunda

anlamli farklilik gözlenmiş ancak ereksiyon fonksiyonları açısından istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunmamıştır. Bununla birlikte, 13 erkek hasta ereksiyon disfonksiyonu semptomları bildirmiştir. Ejakülasyon ve ereksiyon, sempatik ve parasempatik sinir sistemi tarafından düzenlenen karmaşık fonksiyonlardır ve bu fonksiyonların birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmesi güçtür. Örneğin, sempatik sistemin erken veya aşırı aktivasyonu prematür ejakülasyona neden olabilirken, parasempatik sistemin yetersiz çalışması ereksiyon problemlerine yol açabilir ve bu durum ejakülasyonun gerçekleşmesini zorlaştırabilir. Bu nedenle, ereksiyon ve ejakülasyon süreçlerini doğru bir şekilde anlamak ve değerlendirmek için sempatik ve parasempatik sistemlerin birlikte incelenmesi gerekmektedir.

Cinsel işlev bozukluğu testlerinin anketler üzerinden değerlendirilmesi, özellikle erkeklerde, psikolojik, kültürel ve sosyal faktörlere bağlı olarak yanıtlarda doğruluk sorunlarına yol açabilir. Cinsel sağlık, toplumsal tabularla çevrili bir konu olduğundan, erkek katılımcılar cinsel performans veya fonksiyon bozukluklarıyla ilgili soruları yanıtlarken toplumca kabul edilebilir yanıtlar verme eğiliminde olabilir. Bu durum, yanıtların gerçeği yansıtmaya olasılığını azaltmaktadır. Ayrıca, bireylerin eğitim düzeyleri de bu bağlamda önemli bir etkidir. Çalışmamızda, MG hastalarının eğitim düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Eğitim düzeyinin düşüklüğü ve farkındalık eksikliği, doğru yanıt verme oranını olumsuz etkileyebilir. Bu durum, bireylerin kendi sağlık durumlarını doğru bir şekilde algılayamamalarına ve anketlerde yanlış veya yanıltıcı bilgiler sunmalarına neden olabilir. Bununla birlikte, MG erkek örneklem büyüklüğünün 21 kişi olması, elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılığını sınırlandırmaktadır. Küçük örneklem, sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamakta ve yanıtların temsili olup olmadığını değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.

Erken ve geç başlangıçlı MG grupları incelendiğinde, CİB semptomları açısından her iki grup arasında anlamli farklilik gözlenmemiştir. Bu bulgu bize MG'de hastalık şiddeti ile CİB semptomlarının ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Literatürde, depresyon ve anksiyetenin CİB için en önemli risk faktörlerinden biri olduğu ve bu durumların libidoda azalma, anorgazmi ve cinsel tatminsizlik ile ilişkili olduğuna dair birçok çalışma bulunmaktadır (149,150). Ayrıca, yaş ilerledikçe cinsel işlevde doğal bir düşüş gözlemlendiği ve bu düşüşün depresyon ve anksiyete ile birleştiğinde daha

belirgin hale geldiği çalışmalarda belirtilmiştir. İleri yaş, depresyon ve anksiyete ile birleştiğinde, cinsel tatminsizlikle doğrudan ilişkilidir (151). Bizim çalışmamızda, MG hastalarında BDÖ ve BAÖ skorları kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksektir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaşın etkisini en aza indirmek amacıyla, yaş ile uyumlu sağlıklı bireyler kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Erkek hasta grubunda, yaş ile erektil fonksiyon arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon saptanmıştır; yani yaş arttıkça erektil fonksiyon bozukluğu daha da belirginleşir. Kontrol grubunda ise böyle bir korelasyon görülmemiştir. Bu sonuç bize yaş faktörünün haricinde MG'de CİB'i etkileyen diğer olası faktörlerin sorgulanması gerektiğini düşündürmektedir. Kadınlarda ise hem MG hem kontrol grubunda yaş ile cinsel işlev arasında orta derecece negatif korelasyon bulunmaktadır.

MG grubunda depresyon ve anksiyete puanlarının yüksek olduğu ve literatürde depresyon, anksiyete ve yaş faktörünün CİB'i etkileyebileceği belirtilmiş olmasına rağmen, çalışmamızda BDÖ ve BAÖ puanları ile hem yaş hem de CİB açısından herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Bu bulgu, literatürdeki verilerle çelişmektedir.

Bu durum, MG'de CİB'i etkileyen nedenin depresyon ve anksiyeteden ziyade OSS tutulumu ile ilişkili olabileceği sorusunu gündeme getirmektedir. Bu bağlamda, çalışmamızda CİB testleri ile OSS testleri arasındaki korelasyon analiz edilmiştir. Erkek hastalarda, erektil fonksiyon skorunun RRAD ve korneal sinir parametreleri ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Prematür ejakülasyon skoruna bakıldığında, RRAD ile istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sınırda bir anlamlılık gözlenmiştir. Bu durum örneklem büyüklüğünün sınırlılığı ile açıklanabilir. Sonuçlar, MG'de CİB'in OSS disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Hasta grubunda CİB'in yaş, depresyon, anksiyete ve otonom testler gibi parametrelerden bağımsız olup olmadığını değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Analiz sonucunda, modele dahil edilen yaş, depresyon, anksiyete ve otonom test sonuçlarından yalnızca bir değişkenin prematür ejakülasyon varlığı ile anlamlı bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. Erkek hasta grubunda, yaş, depresyon ve anksiyete değerlerine göre düzeltilindiğinde, RRAD-hv oranının artışı prematür ejakülasyon gelişme riskini anlamlı şekilde artırmaktadır. RRAD-hv oranında bir birimlik

artışın, prematür ejakülasyon riskini yaklaşık 1,5 kat artırdığı gözlenmiştir. Bu bulgu, RRAD-hv'nin prematür ejakülasyon ile ilişkili olabileceğini ve parasempatik sinir sistemi aktivitesinin bu fonksiyon üzerindeki potansiyel rolüne işaret ettiğini göstermektedir. Bununla birlikte, diğer otonom testlerin modelde anlamlı sonuç vermemesi, bu değişkenlerin CİB üzerindeki etkisinin yetersiz veya dolaylı olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, CİB'in gelişiminde rol oynayan farklı mekanizmaların incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, değişkenlerin etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ortaya çıkmasını engellemiş olabilir.

Lojistik regresyon analizi ile değerlendirilen yaş, depresyon ve anksiyete faktörlerinin CİB üzerindeki etkisinin bu çalışma özelinde sınırlı olduğu veya otonom disfonksiyonun daha belirgin bir belirleyici faktör olabileceği düşünülmektedir. Literatürde, depresyon ve anksiyetenin CİB ile ilişkili olduğu sıkça vurgulanmış olmasına rağmen, bu çalışmada anlamlı bir ilişki bulunamaması MG'de CİB'i etkileyen daha karmaşık ve çok yönlü mekanizmaların araştırılmasını gerektiğini düşündürmektedir.

MG'de CİB'i araştıran çalışmalara bakıldığında, literatürde yalnızca 2 çalışmada MG hastalarında CİB'den bahsedildiği görülmektedir. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında, 158 MG hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada kadın hastalar için FSFI, erkek hastalar için ise IIEF-5 ve Çin Erken Boşalma İndeksi-5 (CIPE-5) kullanılarak cinsel işlev değerlendirilmiştir. Ruh sağlığı değerlendirmesi, Hamilton depresyon ölçeği (HAMD) ve Hamilton anksiyete ölçeği (HAMA) kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmada MG'de CİB'in yaygın olduğu, yaş ve depresyonun CİB için risk faktörleri olduğu, ancak hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (111). Çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile bazı yönlerden uyurken, bazı yönlerden farklılık göstermektedir. Biz de bu çalışmada olduğu gibi MG'de CİB'in kontrol grubuna kıyasla daha sık görüldüğünü ve CİB'in hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığını ortaya koyduk. Ayrıca, benzer şekilde, cinsel işlevi değerlendirmek için yöntem olarak büyük ölçüde aynı anket formlarını (FSFI, IIEF-5) kullandık. Ancak, yaş ve depresyonun CİB ile ilişkisini gösterme konusunda farklı sonuçlara ulaştık. Çalışmamızda, MG'de BDÖ ve BAÖ skorlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı; bu da teorik olarak depresyon ve anksiyetenin CİB'i etkileyebileceği gerçeğini desteklemektedir. Bununla birlikte, yaş ve

depresyonun CİB üzerindeki etkisini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gösteremememizin nedeni, Wang ve arkadaşlarının çalışmasının 158 MG hastasını içermesine karşın, bizim çalışmamızın daha sınırlı bir örneklem büyüklüğü (44 MG) ile gerçekleştirilmiş olmasıdır. Bu durum, istatistiksel gücün azalmasına yol açarak bazı potansiyel ilişkilerin belirlenmesini engellemiş olabilir. Dolayısıyla, daha büyük örneklem ile yapılacak çalışmalar, bu ilişkilere dair daha kesin sonuçlar sağlayacaktır.

Nikolić ve arkadaşlarının çalışmasında da MG'de otonom disfonksiyonun klinik belirtilerini değerlendirmek amacıyla CİB varlığı sorgulanmıştır. Timomalı ve AchR pozitif olan grupta en yüksek olmak üzere, incelenen tüm gruplarda hastalar CİB varlığından bahsetmiştir. Çalışmada, CİB varlığı otonom disfonksiyonu değerlendirmek için bir ölçüt olarak kullanılmış ve MG hastalarında OSS tutulumunun mevcut olduğu sonucuna varılmıştır (135). Öte yandan CİB ile OSS arasındaki ilişki ayrıntılı olarak incelenmemiş ve yalnızca hastaların verdiği yanıtlar üzerinden değerlendirilmiştir. Bu durum, CİB ile OSS arasındaki potansiyel bağlantının daha kapsamlı araştırmalarla incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, hastalarımızın tamamının asetilkolinesteraz inhibitörleri ve immünmodülatör ilaçlar kullanmakta olduğunu belirtmek önemlidir. Bu ilaçların otoimmün otonomik ganglionopati ve diğer otonom yetmezlik türlerinde faydalı olduğu bilinmektedir (8). Özellikle piridostigmin, otonom sinir sistemindeki asetilkolin aracılı nöronlarda nörotransmisyonu iyileştiren bir kolinesteraz inhibitörü olduğundan, bu ilacın MG hastalarımızda otonomik fonksiyonları iyileştirebileceğini varsayıyoruz.

Çalışmanın tek bir merkezde yürütülmesi, farklı etnik köken ve topluluklardaki cinsel işlev algısındaki farklılıkların araştırılmasını engellemiş ve bu nedenle çalışmamızın tüm MG hasta popülasyonunu temsil etmesini sınırlamıştır. Ayrıca, çalışmanın kesitsel bir tasarıma sahip olması ve hasta beyanına dayalı ölçekler kullanılarak yapılması, sonuçların güvenilirliğini etkileyebilecek diğer bir kısıtlılıktır.

MG'nin nadir bir hastalık olması nedeniyle hasta sayısının sınırlı olması, MGFA gruplarındaki hasta sayılarını ve antikör profillerini değerlendirme açısından kısıtlamalar yaratmıştır. Bu durum, alt grup analizlerinde istatistiksel gücü azaltmış ve alt grup

farklarının anlaşılmasını engelleyerek, literatürdeki bazı sonuçlarla uyumsuz bulguların ortaya çıkmasına yol açmıştır. Diğer yandan, çalışmamızda literatürdeki birçok çalışmaya nazaran daha geniş bir örneklem ile değerlendirme yapılmış ve onaylanmış ölçekler kullanılmıştır. Bu durum, sonuçlarımızın geçerliliğini ve güvenilirliğini artıran bir avantaj olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri, OSS disfonksiyonunun sempatik ve parasempatik bileşenlerini bu denli kapsamlı bir şekilde ve çok sayıda test kullanarak değerlendiren başka bir çalışmanın bulunmamasıdır. Bu kapsam, çalışmamızın literatüre önemli bir katkı sağlamasına olanak tanımaktadır.

Özellikle CİB değerlendirmesi ve diğer OSS testlerinde yaşın belirleyici bir faktör olduğu göz önüne alındığında, hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet açısından uyumlu olarak seçilmiş olması, çalışmamızın metodolojik sağlamlığını artıran önemli bir unsurdur. Bu yaklaşım, sonuçların daha güvenilir ve genellenebilir olmasını sağlamıştır.

## 6. SONUÇLAR

- 1) Hasta grubunda SDY latansları daha kısa ve genliği daha küçük bulunmuştur. Ancak hastalığın klinik şiddeti ile SDY arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir
- 2) Hasta grubunda R-R aralık değişkenliği, hem istirahatde hem de hiperventilasyonda daha düşük bulunmuştur. Ayrıca erken ve geç başlangıçlı MG hastaları karşılaştırıldığında, geç başlangıçlı MG hastalarında kalp ritim değişkenliğinin anlamlı derecede azaldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu hastalığın şiddeti ile R-R aralık değişkenliğinin azalması arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Elektrofizyolojik bulgular, MG hastalarında kardiyak parasempatik bozukluğun yanı sıra sempatik sistem disfonksiyonu da olduğunu göstermektedir
- 3) Otonom sinir sistemini değerlendirmek için kullanılan elektrofizyolojik testler bize sempatik ve parasempatik sistemlerin işlevlerini objektif ve ayrıntılı bir şekilde analiz etme imkanı sunmaktadır
- 4) MG hastalarında OSS disfonksiyonu hastalığın çekirdek semptomları arasında yer almamaktadır. Ancak, COMPASS-31 anketi kullanılarak yapılan değerlendirmelerde, MG hastalarında otonomik yetersizlikle ilişkili klinik belirtiler gözlenmiştir. MG grubunda toplam COMPASS-31 skorları, vazomotor, sekremotor, gastrointestinal ve mesane alanlarında anlamlı farklılıklar göstermiştir. Özellikle sekretomotor ve gastrointestinal alanlardaki puan

artışlarının, hastalar tarafından kullanılan antikolinerjik tedavilerin etkisiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir

- 5) Lakrimal bez fonksiyonlarını değerlendiren NIBUT ve Schirmer testi skorları açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir
- 6) Pupillografi değerlerinde farklı ışık koşullarında hasta grubunda anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Ancak Pupillografi, Schirmer ve NIBUT testlerinin birçok çevresel ve bireysel faktörden etkilenmesi nedeniyle, bu testlerin tek başına değerlendirilmesi yerine yardımcı tanı araçları olarak kullanılması daha doğru bir yaklaşım olacaktır
- 7) Korneal konfokal mikroskopi sonuçlarında, MG hastalarında kornea sinir lifi yoğunluğu, sinir lifi uzunluğu ve sinir kıvrımlılığı anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca, erken ve geç başlangıçlı MG grupları karşılaştırıldığında, geç başlangıçlı MG grubunda korneal sinir parametreleri daha düşük saptanmıştır. Bu bulgu, hastalığın klinik şiddeti ile korneal sinir parametreleri arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Korneal konfokal mikroskopi, otonom disfonksiyonu değerlendirmek için non-invaziv bir yöntem olarak kullanılabilir
- 8) Hasta grubunun %82'si CİB semptomları tarif etmektedir. Ancak, hastalık klinik şiddeti ile CİB semptomları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. BDÖ ve BAÖ'nün hem yaş hem de CİB ile korelasyon göstermemesi literatürdeki mevcut verilerle çelişmektedir. CİB test sonuçlarının, RRAD ve korneal sinir parametreleri ile pozitif yönlü orta düzeyde bir korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Lojistik regresyon analizinde ise RRAD-hv oranındaki bir birimlik artışın prematür ejakülasyon riskini yaklaşık 1,5 kat artırdığı gözlenmiştir
- 9) Bu bulgular, MG'de CİB'in OSS disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu ilişki, OSS disfonksiyonunun MG'de daha kapsamlı bir şekilde araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır

## 7. KAYNAKLAR

1. Longo DL, Nils E, Gilhus, MD. N Engl J Med. 2016;375:2570-81.
2. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does this patient have myasthenia gravis? *Jama*. 2005;293:1906-14.
3. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature medicine*. 2001;7:365-8.
4. Basta I, Pekmezović T, Perić S, et al. Survival and mortality of adult-onset myasthenia gravis in the population of Belgrade, Serbia. *Muscle & Nerve*. 2018;58:708-12.
5. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *The lancet*. 2004;363:978-88.
6. Senda Y, Sugimura K, Koike Y, Matsuoka Y, Takahashi A. Concurrence of acute autonomic and sensory neuropathy and myasthenia gravis--a case report and pathogenetic considerations. *Rinsho Shinkeigaku= Clinical Neurology*. 1989;29:332-5.
7. Nikolić A, Perić S, Nišić T, et al. The presence of dysautonomia in different subgroups of myasthenia gravis patients. *Journal of neurology*. 2014;261:2119-27.
8. Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *New England Journal of Medicine*. 2000;343:847-55.
9. Lennon VA, Ermilov LG, Szurszewski JH, Vernino S. Immunization with neuronal nicotinic acetylcholine receptor induces neurological autoimmune disease. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111:907-13.
10. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clinical Cancer Research*. 2004;10:7270-5.
11. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *Jama*. 1999;281:537-44.
12. Flynn KE, Lin L, Bruner DW, et al. Sexual satisfaction and the importance of sexual health to quality of life throughout the life course of US adults. *The journal of sexual medicine*. 2016;13:1642-50.

13. Wang J, Yan C, Zhao Z, et al. Sexual dysfunction in patients with myasthenia gravis. *Journal of neuroimmunology*. 2021;358:577669.
14. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, et al. Bladder, Bowel, and Sexual Dysfunction in Parkinson' s Disease. *Parkinson' s Disease*. 2011;2011:924605.
15. S. Ş. Myasthenia Gravis hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri ve eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların araştırılması [Uzmanlık Tezi]: Karadeniz Teknik Üniversitesi 2017.
16. A. D. Myasthenia Gravisli olgularda T hücre subtiplerinde Trail/Trail Reseptörlerinin ekspresyonu [Uzmanlık Tezi]. Adana: Çukurova Üniversitesi 2015.
17. Hughes T. The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscular disorders*. 2005;15:878-86.
18. Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, Aarli JA. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. *Archives of Neurology*. 2005;62:442-6.
19. Blalock A, Mason M, Morgan HJ, Riven S. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. *Annals of surgery*. 1939;110:544.
20. Nastuk W, Strauss A, Osserman KE. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. *The American Journal of Medicine*. 1959;26:394-409.
21. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*. 1973;180:871-2.
22. Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science*. 1975;190:397-9.
23. Aharonov A, Tarrab-Hazdai R, Abramsky O, Fuchs S. Humoral antibodies to acetylcholine receptor in patients with myasthenia gravis. *The Lancet*. 1975;306:340-2.
24. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. 1998;51:933--a.
25. Guyon T, Levasseur P, Truffault F, Cottin C, Gaud C, Berrih-Aknin S. Regulation of acetylcholine receptor alpha subunit variants in human myasthenia gravis.

- Quantification of steady-state levels of messenger RNA in muscle biopsy using the polymerase chain reaction. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94:16-24.
26. Guyon T, Wakkach A, Poea S, et al. Regulation of acetylcholine receptor gene expression in human myasthenia gravis muscles. Evidences for a compensatory mechanism triggered by receptor loss. *The Journal of clinical investigation*. 1998;102:249-63.
  27. McGrogan A, Sneddon S, De Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*. 2010;34:171-83.
  28. Sathasivam S. Diagnosis and management of myasthenia gravis. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 2014;18:6-14.
  29. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2008;37:141-9.
  30. Zhang X, Yang M, Xu J, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78:386-90.
  31. Mazman S, Odabaşı Z. Nöromusküler Kavşak Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics*. 2019;12:1-5.
  32. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116:2843-54.
  33. Tunçbay T, and E. Tunçbay. Nöromusküler Hastalıklar: Motor Nöron, Periferik Sinir Sistemi ve Kas Hastalıkları: Akademisyen; 2004.
  34. Cataneo AJ, Felisberto Jr G, Cataneo DC. Thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis-systematic review and meta-analysis. *Orphanet journal of rare diseases*. 2018;13:1-11.
  35. TÜZÜN E. Nöromusküler Kavşak Hastalıklarında İmmünopatogenez. *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics*. 2019;12:6-14.
  36. Oh SJ. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. 2009;5:53.
  37. Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle & nerve*. 2007;36:651-8.

38. Bunday S. A genetic study of infantile and juvenile myasthenia gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1972;35:41-51.
39. Compston Das, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, Pathological, Hla Antigen and Immunological Evidence For Disease Heterogeneity in Myasthenia Gravis. *Brain*. 1980;103:579-601.
40. Maniaol AH, Elsaïs A, Lorentzen ÅR, et al. Late Onset Myasthenia Gravis Is Associated with HLA DRB1\*15:01 in the Norwegian Population. *PLOS ONE*. 2012;7:e36603.
41. Niks EH, Kuks JBM, Roep BO, et al. Strong association of MuSK antibody–positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology*. 2006;66:1772-4.
42. Alahgholi-Hajibehzad M, Yilmaz V, Gülsen-Parman Y, et al. Association of HLA-DRB1\*14, -DRB1\*16 and -DQB1\*05 with MuSK-myasthenia gravis in patients from Turkey. *Human Immunology*. 2013;74:1633-5.
43. PHILLIPS II LH. The Epidemiology of Myasthenia Gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;998:407-12.
44. COGAN DG. Myasthenia Gravis: A Review of the Disease and a Description of Lid Twitch as a Characteristic Sign. *Archives of Ophthalmology*. 1965;74:217-21.
45. Weinberg DH, Rizzo III JF, Hayes MT, Kneeland MD, Kelly Jr. JJ. Ocular myasthenia gravis: Predictive value of single-fiber electromyography. *Muscle & Nerve*. 1999;22:1222-7.
46. Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2004;29:484-505.
47. Grob D, Brunner NG, Namba T. The Natural Course Of Myasthenia Gravis And Effect Of Therapeutic Measures. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1981;377:652-69.
48. America TFotMSABotMGFo, Jaretzki A, Barohn RJ, et al. Myasthenia gravis. *Neurology*. 2000;55:16-23.
49. Jayam Trouth A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia Gravis: A Review. *Autoimmune Diseases*. 2012;2012:874680.
50. Nicolle MW. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2016;22:1978-2005.

51. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clinical and Experimental Immunology*. 2014;175:408-18.
52. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1985;48:1246-52.
53. Ha JC, Richman DP. Myasthenia gravis and related disorders: Pathology and molecular pathogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2015;1852:651-7.
54. Matney S, Huff D. Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis. *The Consultant Pharmacist*. 2007;22:239-48.
55. Verschuuren JJGM, Huijbers MG, Plomp JJ, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12:918-23.
56. Alibaş H TT. Nöromusküler kavşak hastalıklarında elektrofizyoloji. *Türkiye Klinikleri Neurology-Special Topics* 2019;12(1):27-33.
57. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology*. 2012;78:189-93.
58. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55:7-15.
59. Arslan Y, Tokuçoğlu F, Kaya A, Ünlü GD, Zorlu Y. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2016;30:85-8.
60. Benatar M, Hammad M, Doss-Riney H. Concentric-needle single-fiber electromyography for the diagnosis of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2006;34:163-8.
61. Tarlacı S. Miyastenik Kriz Güncel Tanı ve Tedavi. *Nobel Medicus Journal* 2007;3.2.
62. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010;17:893-902.
63. ZU. K. Myasthenia Gravisli hastalarda kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi ve kardiyak otonomik profil Antalya: Akdeniz Üniversitesi 2014.

64. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology*. 1998;50:1778-83.
65. Witte AS, Cornblath DR, Parry GJ, Lisak RP, Schatz NJ. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 1984;15:602-5.
66. Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med*. 2013;86:255-60.
67. Drachman DB, Adams RN, Hu R, Jones RJ, Brodsky RA. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:305-14.
68. Sonett JR, Jaretzki A, 3rd. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a critical analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:315-28.
69. Aydoğan MS EM, Yücel A, Özgül Ü, Konur H, Toğal T, et al. . Myastenik Krizde Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Kullanımı. *Türk Yagun Bakim Dernegi Dergisi* 2012;10(1):20-32.
70. Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Annals of Neurology*. 2010;68:797-805.
71. E B. Autonomic Neurology, Anatomy and Function of the Peripheral Autonomic System. In: E B, editor. New York: Oxford University Press; 2014. p. 15–30.
72. Bradley WG DR, Fenichel J. *Neurology in clinical practice*, : Veri medikal yayıncılık; 2008.
73. Harati Y MH. Bölüm 12: Otonom sinir sistemi. . In: LA. R, editor. *Nörolojinin Sırları Cilt 2: Nobel tıp kitabevleri*; 2009. p. 193-213.
74. PAL. *Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management*1993. 169-97 p.
75. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. *Localization in Clinical Neurology*, 7e: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2017.
76. Benarroch EE. *Physiology and Pathophysiology of the Autonomic Nervous System*. Continuum (Minneap Minn). 2020;26:12-24.
77. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5896-903.

78. Meyer C, Milat F, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and autonomic neuropathy in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004;21:746-51.
79. DB D. Autonomic “myasthenia”: the case for an autoimmune pathogenesis. *J ClinInvest* 2003;111:797-9.
80. Shukla G, Gupta S, Goyal V, Singh S, Srivastava A, Behari M. Abnormal sympathetic hyper-reactivity in patients with myasthenia gravis: a prospective study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115:179-86.
81. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1996;46:873-80.
82. Lauria G, Merkies IS, Faber CG. Small fibre neuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2012;25:542-9.
83. Suarez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien PC, Low PA. The Autonomic Symptom Profile: a new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology.* 1999;52:523-8.
84. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:1196-201.
85. M. B. Vazovagal senkop hastalarında otonom disfonksiyon skorlamasının (COMPASS-31) öngördürücülüğünün değerlendirilmesi. Kocaeli: Kocaeli Üniversitesi 2018.
86. Evlice AT. Obstruktif Uyku Apne Sendromunda Otonomik Disfonksiyonun Değerlendirilmesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2012;21:109-21.
87. Tarchanoff J. Ueber die galvanischen Erscheinungen in der Haut des Menschen bei Reizungen der Sinnesorgane und bei verschiedenen Formen der psychischen Thätigkeit. *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere.* 1890;46:46-55.
88. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol.* 1990;47:659-64.

89. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy*. 2004;105:108-16.
  90. Ertekin C, Ertekin N, Mutlu S, Almis S, Akçam A. Skin potentials (SP) recorded from the extremities and genital regions in normal and impotent subjects. *Acta Neurol Scand*. 1987;76:28-36.
  91. Akyüz G KP. Elektrodiagnoz. In: Akyüz G Yİ, Sendiç Hüner B, , editor. *Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017. p. 293-308.
  92. Schondorf R. The role of sympathetic skin response in the assessment of autonomic function. In: PA L, editor. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management*. Boston: Little, Brown and Company; 1993. p. 231-42.
  93. Claus D, Schondorf R. Sympathetic skin response. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:277-82.
  94. Öge A, Emre BB, Bilgiç Başar. *Otonom Sinir Sistemi Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2021.
  95. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet*. 1981;1:183-6.
  96. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Proper CJ, Zimmerman I. The effect of aging on cardiac autonomic and postganglionic sudomotor function. *Muscle Nerve*. 1990;13:152-7.
  97. Baron R, Ewing DJ. Heart rate variability. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:283-6.
  98. Cerutti F RF, Rabbone I, et al. . Impairment of cardiovascular autonomic pattern in obese adolescents with Type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2010;33:539-43.
  99. Schnell O, Kilinc S, Rambeck A, Standl E. [Insulin therapy improves cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients]. *Herz*. 2004;29:519-23.
  100. Huff T, Weisbrod LJ, Daly DT. *Neuroanatomy, Cranial Nerve 5 (Trigeminal)*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
101. Wirta D TG, Boehmer B, Hollander DA, Bendert E, Zeng LJ, ve diğerleri. ONSET-1 Faz 2b randomize denemesi, OC-01 (Vareniklin Solüsyonu) burun

- spreyinin kuru göz hastalığının belirti ve semptomları üzerindeki güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek. *Kornea*. 2022;41:1207–16.
102. Wu F, Zhao Y, Zhang H. Ocular autonomic nervous system: an update from anatomy to physiological functions. *Vision*. 2022;6:6.
  103. Yang AY, Chow J, Liu J. Corneal Innervation and Sensation: The Eye and Beyond. *Yale J Biol Med*. 2018;91:13-21.
  104. Chernyavsky AI, Galitovskiy V, Shchepotin IB, Jester JV, Grando SA. The acetylcholine signaling network of corneal epithelium and its role in regulation of random and directional migration of corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:6921-33.
  105. Erkan Turan K, et al. . Ocular surface alterations and in vivo confocal microscopic characteristics of corneas in patients with myasthenia gravis. *European Journal of Ophthalmology* 2018;28:541-6.
  106. Goadsby P. Autonomic nervous system control of the cerebral circulation. *Handbook of clinical neurology*. 2013;117C:193-201.
  107. Haładaj R. Anatomical variations of the ciliary ganglion with an emphasis on the location in the orbit. *Anatomical Science International*. 2019;95.
  108. Motofei IG. A dual physiological character for sexual function: the role of serotonergic receptors. *BJU international* 2008;101:531-4.
  109. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, et al. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011;2011:924605.
  110. S. Y. Multiple Skleroz Hastalarında Cinsel İşlev Bozukluğu: Sıklığı, Yordayıcıları ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi Sakarya: İnönü Üniversitesi; 2022.
  111. Wang J, Yan C, Zhao Z, et al. Sexual dysfunction in patients with myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2021;358:577669.
  112. Papadopoulos C, Papadimas GK. Erectile dysfunction and reduced libido in a myasthenia gravis patient treated with methotrexate. *Clin Case Rep*. 2021;9:e04245.
  113. Gravis M. Recommendations of clinical research standards. *Neurology*. 2000;55:16-23.

114. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Group MS. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle & nerve*. 2008;38:957-63.
115. Taşcılar NF, Saraçlı Ö, Kurçer MA, Ankaralı H, Emre U. Reliability and validity of the Turkish version of myastheniagravis-quality of life questionnaire-15 item. *Turkish journal of medical sciences*. 2016;46:1107-13.
116. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin gecerliligi uzerine bit calisma (A study on the validity of Beck Depression Inventory.). *Psikoloji Dergisi*. 1988;6:118-22.
117. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer R. Beck anxiety inventory. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1993.
118. Ulusoy M, Sahin N, Erkmén H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory. *Psychometric properties J Cognit Psychother*1996. 1996;46:125-32.
119. Turunc T, Devenci S, Güvel S, Peşkirioğlu L. The assessment of Turkish validation with 5 question version of International Index of Erectile Function (IIEF-5). *Turk J Urol*. 2007;33:45-9.
120. Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, et al. The comparison of premature ejaculation assessment questionnaires and their sensitivity for the four premature ejaculation syndromes: results from the Turkish society of andrology sexual health survey. *The journal of sexual medicine*. 2011;8:1177-85.
121. Aygin D, Aslan FE. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği'nin Türkçeye Uyarlaması. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2005;25:393-9.
122. Nalbantoglu M, Akalin MA, Gunduz A, Kiziltan M. Electrophysiological investigation for autonomic dysfunction in patients with myasthenia gravis: A prospective study. *Clin Neurosci*. 2021;74:33-40.
123. Meston, Cindy M., et al. "Scoring and interpretation of the FSFI: what can be learned from 20 years of use?." *The journal of sexual medicine* 17.1 (2020): 17-25.
124. Şekeroğlu HT, Şekeroğlu MA, Yılmazoğlu MÖ, Karakaya J. Duane Sendromu'nda Pupilla Etkilenmiş Olabilir mi? Statik ve Dinamik Pupillometri Özellikleri. *Turk J Ophthalmol*. 2023;53:18-22.


125. Penbe A, Gün RD. Nesofilcon A versus etafilcon A on the ocular comfort levels in patients with short non-invasive break-up time: A prospective comparative study. *Ege Tıp Dergisi*. 2022;61:192-201.
126. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratislavske Lekarske Listy*. 2004;105:108-16.
127. Xiao-ming W. A study on sympathetic skin response in patients with myasthenia gravis. *Journal of Clinical Electroneurophysiology*. 2008.
128. Shukla G, Gupta S, Goyal VK, Singh S, Srivastava AK, Behari M. Abnormal sympathetic hyper-reactivity in patients with myasthenia gravis: A prospective study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013;115:179-86.
129. Douchet M, Quiring E, Bronner F, et al. Paradoxal lowering of parasympathetic indices in myasthenic patients. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux*. 1999;92:711-7.
130. Puneeth CS, Chandra SR, Yadav R, Sathyaprabha TN, Chandran S. Heart rate and blood pressure variability in patients with myasthenia gravis. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2013;16:329-32.
131. Peric S, Rakocevic-Stojanovic V, Nisic T, et al. Cardiac autonomic control in patients with myasthenia gravis and thymoma. *Journal of the neurological sciences*. 2011;307:30-3.
132. Zawadka-Kunikowska M, Rzepiński Ł, Tafil-Klawe M, Klawe JJ, Zalewski P, Słomko J. Association of Cardiac Autonomic Responses with Clinical Outcomes of Myasthenia Gravis: Short-Term Analysis of the Heart-Rate and Blood Pressure Variability. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11:3697.
133. Kocabas ZU, Kizilay F, Basarici I, Uysal H. Evaluation of cardiac autonomic functions in myasthenia gravis. *Neurological research*. 2018;40:405-12.
134. Benjamin RN, Aaron S, Sivadasan A, Devasahayam S, Sebastin A, Alexander M. The spectrum of autonomic dysfunction in myasthenic crisis. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2018;21:42-8.
135. Nikolić A, Perić S, Nišić T, et al. The presence of dysautonomia in different subgroups of myasthenia gravis patients. *Journal of neurology*. 2014;261:2119-27.

136. Stoica E, Enulescu O. Deficiency of sympathetic nervous system function in myasthenia. *Journal of the autonomic nervous system*. 1992;38:69-76.
137. Lechin F, Van Der Dijks B, Pardey-Maldonado B, et al. Enhancement of noradrenergic neural transmission: an effective therapy of myasthenia gravis: a report on 52 consecutive patients. *Journal of medicine*. 2000;31:333-61.
138. Campos CF, Viana PF, Castro Id, Castro J, Carvalho Md, Conceição I. Non-invasive evaluation of sudomotor function in patients with myasthenia gravis. *Neurophysiologie Clinique*. 2019;49:81-6.
139. Zawadka-Kunikowska M, Cieślicka M, Klawe JJ, Tafil-Klawe M, Kaźmierczak W, Rzepiński Ł. Frequency and severity of autonomic dysfunction assessed by objective hemodynamic responses and patient-reported symptoms in individuals with myasthenia gravis. *Frontiers in Neuroscience*. 2024;18:1415615.
140. Dr c, Robinson DA, Ishikawa DS. Abnormal pupillary responses in myasthenia gravis. A pupillographic study. *British Journal of Ophthalmology*. 1976;60:575 - 80.
141. Tsiptsios D, Fotiou D, Haidich A-B, et al. Evaluation of pupil mobility in patients with myasthenia gravis. *Electromyography and clinical neurophysiology*. 2008;48 5:209-18.
142. Lepore FE, Sanborn GE, Slevin JT. Pupillary dysfunction in myasthenia gravis. *Annals of Neurology*. 1979;6.
143. Dutton GN, Garson JA, Richardson RB. Pupillary fatigue in myasthenia gravis. *Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom*. 1982;102 (Pt 4):510-3.
144. Valmaggia C, Gottlob IM. Cocaine abuse, generalized myasthenia, complete external ophthalmoplegia, and pseudotonic pupil. *Strabismus*. 2001;9:9-12.
145. Hagihara A, Sahashi K, Ibi T, Tsuchiya I, Mitsuma T. Myasthenia gravis associated with tonic pupil. *Rinsho Shinkeigaku= Clinical Neurology*. 1990;30:845-8.
146. Roh HS, Lee SY, Yoon JS. Comparison of clinical manifestations between patients with ocular myasthenia gravis and generalized myasthenia gravis. *Korean journal of ophthalmology: KJO*. 2011;25:1.

147. Kaido M, Arita R, Mitsukura Y, Ishida R, Tsubota K. Variability of autonomic nerve activity in dry eye with decreased tear stability. *PLOS ONE*. 2022;17.
148. Misra SL, Craig JP, Patel DV, et al. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves: An Ocular Biomarker for Peripheral and Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56 9:5060-5.
149. Laurent SM, Simons AD. Sexual dysfunction in depression and anxiety: conceptualizing sexual dysfunction as part of an internalizing dimension. *Clinical psychology review*. 2009;29 7:573-85.
150. Sugimori H, Yoshida K, Tanaka T, et al. Relationships between erectile dysfunction, depression, and anxiety in Japanese subjects. *The journal of sexual medicine*. 2005;2 3:390-6.
151. Lu Y, Fan S, Cui J, et al. The decline in sexual function, psychological disorders (anxiety and depression) and life satisfaction in older men: A cross-sectional study in a hospital-based population. *Andrologia*. 2020;52.
152. Is EE, Ciftci Inceoglu S, Tekin SC, et al. Validation and reliability of the Turkish version of the composite autonomic symptom score 31. *Neurological Sciences*. 2024;45:5779-86.

## 8. EKLER

### Ek 1. Etik Kurul Onayı

 T.C.  
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 96681246/  
Konu :

09.03.2023

Sayın *Doç. Dr. Ayşe Çoğlar Sönler*  
*Nöroloji*

Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 08 Mart 2023 tarihinde yapılan toplantıda çalışmanız ile ilgili alınan Etik Kurul Kararı ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

**Prof. Dr. Selma Gökahmetoğlu**  
Etik Kurul Başkanı

*[Signature]*

## Ek 2. Sağlıklı Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Onay Formu

### “GİRİşİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAşTIRMALAR” DA KONTROL GRUBU OLARAK YER ALACAK

#### SAğLIKLİ GÖNÜLLÜLER İÇİN

#### **BİLGİLENDİRİLMİş GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEğİ**

Araştırma Projesinin Adı: **MİYASTENİA GRAVİS’TE OTONOM SİSTEM TUTULUMUNUN  
ARAşTIRILMASI**

Sorumlu Araştırıcının Adı: Ayşe ağlar SARILAR

Diğer Araştırıcıların Adı: Çağla TOMRİS, Metin ÜNLÜ, Hidayet şener, Emre Can AKINSAL, Muhammed  
Ali TOMRİS, Ayten EKİNCİ

Miyestania Gravis (MG) hastalarını kapsayan bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Nöroloji Anabilim Dalında, Dr.Ayşe ağlar Sarılar’ın sorumluluğu altındadır.

#### **Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

MG hastalığının otonom disfonksiyona etkisinin belirlenmesi hedeflenmiştir. 50 MG hastası yaş ve cinsiyeti uyumlu 50 kontrol grubunun otonom testleri karşılaştırılacaktır.

#### **Bu çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz.

#### **Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?**

Bu alışmada; Elektrofizyolojik ,oftalmolojik, kardiyak ve psikometrik değerlendirme için hastaneye ağrılmanız gerekecektir.Bu testleri rutin kontrol muayene gününüze denk getirmeye çalışacağız.Tekrar ağrılmak zorunda kalmayacaksınız. Takiple ilgili eksik bilgi olması durumunda sizi telefonla arayıp sorular sorabiliriz. Elektrofizyolojik testler sizin canınızı acıtmayacaktır.

#### **Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?**

1. Bu çalışmanın herhangi bir riski bulunmamaktadır.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır
3. yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

#### **Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

MG hastalarında bozulmuş otonom sistemi yeni bir araştırma alanıdır. Biz bu çalışmada MG patogeneğinde otonom disfonksiyonun potansiyel rolünü göstermeyi hedefliyoruz. Sizlerde bu çalışmaya katılarak MG hastalarında cinsel işlev bozukluğu ve otonom sistemi ilişkisini araştırmamıza gönüllü olarak katkı sağlayabilir, MG hastaları için umut verici çalışmalar içinde yer alabilirsiniz.

**Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

**Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

**Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?**

ADI : ÇAĞLA TOMRİS  
GÖREVİ : ASİSTAN DOKTOR  
TELEFON : 05524327094

**(Gönüllü Beyanı)**

*Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, yukarıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.*

*“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, özgür irademle (kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.*

**Katılımcı**

Adı, soyadı:  
Adres:  
Tel:  
İmza:  
Tarih:  
Katılımcı ile görüşen hekimin Adı soyadı, unvanı:  
Tel: imza:

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:  
Adres:  
Tel:  
İmza:  
Tarih:

### Ek 3. Hasta Gönüllüler İçin Bilgilendirilmiş Onay Formu

#### ‘‘GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR’’ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

##### HASTA GÖNÜLLÜLER

Araştırma Projesinin Adı: **MİYASTENİA GRAVİS’TE OTONOM SİSTEM TUTULUMUNUN ARAŞTIRILMASI**

Sorumlu Araştırmacının Adı: Ayşe Çağlar SARILAR

Diğer Araştırmacıların Adı: Çağla TOMRİS, Metin ÜNLÜ, Hidayet ŞENER, Emre Can AKINSAL, Muhammed Ali TOMRİS, Ayten EKİNCİ

Miyastenia Gravis (MG) hastalarını kapsayan bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Nöroloji Anabilim Dalında, Dr. Ayşe Çağlar Sarılar’ın sorumluluğu altındadır.

##### **Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

MG hastalığının otonom disfonksiyona etkisinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Erciyes Üniversitesi Nöroloji kliniğini Nöromusküler polikliniğinde tanı konulmuş sizin dışınızda **49 miyastenia hastası** dahil edilecektir.

##### **Bu çalışmaya katılmamalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalaranız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz.

##### **Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?**

Bu çalışmada; Elektrofizyolojik ,oftalmolojik, kardiyak ve psikometrik değerlendirme için hastaneye çağırılmanız gerekecektir. Bu testleri rutin kontrol muayene gününüze denk getirmeye çalışacağız. Tekrar çağırılmak zorunda kalmayacaksınız. Takiple ilgili eksik bilgi olması durumunda sizi telefonla arayıp sorular sorabiliriz. Elektrofizyolojik testler sizin canınızı acıtmayacaktır.

##### **Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?**

1. Bu çalışmanın herhangi bir riski bulunmamaktadır.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

##### **Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

MG hastalarında bozulmuş otonom sistemi yeni bir araştırma alanıdır. MG’de cinsel işlev bozukluğunun otonom yetmezlikle ilgili olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada, MG hastalarında cinsel işlev bozukluğunu ve cinsel işlev bozukluğuna yol açan risk faktörlerini araştırmayı ve otonom disfonksiyona etkisini belirlemeyi amaçlıyoruz.

**Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

**Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır.

**Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?**

ADI : ÇAĞLA TOMRİS

GÖREVİ : ASİSTAN DOKTOR

TELEFON : 05524327094

**(Gönüllü Beyanı)**

*Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, yukarıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.*

*“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, özgür irademle (kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.*

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekimin Adı soyadı, unvanı:

Tel:

İmza:

#### Ek 4. Amerika Miyastenia Gravis Birliği Sınıflandırması (MGFA)

MGFA sınıflandırması.	
Klas 1	Oküler kası zayıflığı-göz kapamada kuvvetsizlik - diğer kasların gücü normal
Klas 2	Oküler kaslar dışında diğer kaslarda hafif güçsüzlük-Herhangi bir düzeyde oküler kas zayıflığı
Klas 2a	Ekstremitte veya aksial kaslarda veya her ikisinde-orofarengeal kaslarda düşük düzeyde tutulum
Klas 2b	Özellikle orofarengeal, respiratuar kaslar veya her ikisinde-daha düşük veya eşit düzeyde aksial ve ekstremitte kaslarında veya her ikisinde
Klas 3	Oküler kaslar dışında diğer kaslarda orta derecede güçsüzlük
Klas 3a	Ekstremitte veya aksial kaslarda veya her ikisinde-orofarengeal kaslarda düşük düzeyde tutulum
Klas 3b	Özellikle orofarengeal, respiratuar kaslar veya her ikisinde-daha düşük veya eşit düzeyde aksial ve ekstremitte kaslarında veya her ikisinde
Klas 4	Oküler kaslar dışında diğer kaslarda ciddi derecede güçsüzlük
Klas 4a	Ekstremitte veya aksial kaslarda veya her ikisinde-orofarengeal kaslarda düşük düzeyde tutulum
Klas 4b	Özellikle orofarengeal, respiratuar kaslar veya her ikisinde-daha düşük veya eşit düzeyde aksial ve ekstremitte kaslarında veya her ikisinde
Klas 5	Entübasyon gerektiren bir durum (mekanik ventilasyon uygulansın ya da uygulanmasın), beslenme tüpü takılmasıgereken Klas 4b hastalarındaki klinik bulgular

## Ek 5. Kompozit Otonom Semptom Skoru (COMPASS-31) Formu

**1. Geçtiğimiz yıl içinde, oturur ya da yatar pozisyonun hemen ardından ayağa kalkarken kendinizi hiç bayılacak gibi, sersemlemiş veya “acayip” hissettiniz mi ya da düşünmede güçlük çektiniz mi?**

- 1 Evet
- 2 Hayır (Hayır'ı işaretlediyseniz, lütfen soru 5'e atlayınız)

**2. Ayağa kalktığınızda bu duygu veya belirtileri ne sıklıkla yaşadınız?**

- 1 Seyrek olarak
- 2 Bazen
- 3 Sıklıkla
- 4 Hemen hemen her zaman

**3. Bu duygu veya belirtilerin şiddetini nasıl derecelendirirsiniz?**

- 1 Hafif
- 2 Orta
- 3 Ciddi

**4. Geçen yıl içinde yaşadığınız bu duygu veya belirtiler şimdi:**

- 1 Çok kötüledi
- 2 Bir ölçüde kötüledi
- 3 Hemen hemen aynı düzeyde kaldı
- 4 Bir ölçüde iyiye gitti
- 5 Çok iyiye gitti
- 6 Tümüyle ortadan kalktı

**5. Geçen yıl içinde derinizde kırmızılık, beyazlaşma veya morlaşma gibi renk değişikliği olduğunu fark ettiniz mi?**

- 1 Evet
- 2 Hayır (Hayır'ı işaretlediyseniz, lütfen soru 8'e atlayınız)

**6. Bu renk değişikliklerinden vücudunuzun hangi bölümleri etkilendi? (Uygun olanların tümünü işaretleyin)**

- 1 Eller
- 2 Ayaklar

**7. Derinizdeki renk değişiklikleri şimdi:**

- 1 Çok kötüledi
- 2 Bir ölçüde kötüledi
- 3 Hemen hemen aynı düzeyde kaldı
- 4 Bir ölçüde iyiye gitti
- 5 Çok iyiye gitti
- 6 Tümüyle ortadan kalktı

**8. Geçen 5 yıl içinde, eğer olduysa, genel olarak vücudunuzdaki terlemelerde nasıl değişiklikler oldu?**

- 1 Her zamankinden daha fazla terliyorum
- 2 Her zamankinden biraz daha fazla terliyorum
- 3 Terlememde herhangi bir değişiklik farketmedim

- 4 Her zamankinden biraz daha az terliyorum
- 5 Her zamankinden çok daha az terliyorum

**9. Gözlerinizde aşırı derecede kuruma hissediyor musunuz?**

- 1 Evet
- 2 Hayır

**10. Ağzınızda aşırı derecede kuruma hissediyor musunuz?**

- 1 Evet
- 2 Hayır

**11. En uzun süre hissettiğiniz döneme göre, göz kuruluğu veya ağız kuruluğu belirtisi şimdi:**

- 1 Bu belirtilerin hiçbiri bende yok
- 2 Çok kötüledi
- 3 Bir ölçüde kötüledi
- 4 Hemen hemen aynı düzeyde kaldı
- 5 Bir ölçüde iyiye gitti
- 6 Çok iyiye gitti
- 7 Tümüyle ortadan kalktı

**12. Geçtiğimiz yıl içinde, yemek yerken doyma sürenizde herhangi bir değişiklik fark ettiniz mi?**

- 1 Her zamankinden çok daha çabuk doyuyorum
- 2 Her zamankinden daha çabuk doyuyorum
- 3 Herhangi bir değişiklik fark etmedim
- 4 Her zamankinden daha geç doyuyorum
- 5 Her zamankinden çok daha geç doyuyorum

**13. Geçtiğimiz yıl içinde, yemekten sonra aşırı doydüğunuz ya da sürekli doygun hissettiğiniz (şişkinlik duygusu) oldu mu?**

- 1 Hiçbir zaman
- 2 Bazı zamanlar
- 3 Oldukça sık

**14. Geçtiğimiz yıl içinde, yemekten sonra kustuğunuz oldu mu?**

- 1 Hiçbir zaman
- 2 Bazı zamanlar
- 3 Oldukça sık

**15. Geçtiğimiz yıl içinde, kramp ya da kolik şeklinde karın ağrınız oldu mu?**

- 1 Hiçbir zaman
- 2 Bazı zamanlar
- 3 Oldukça sık

**16. Geçtiğimiz yıl içinde, hiç ishal nöbeti geçirdiniz mi?**

- 1 Evet
- 2 Hayır (Hayır'ı işaretlediyseniz, lütfen soru 20'ye atlayınız)

**17. Bu ne sıklıkla olur?**

- 1 Seyrek olarak
- 2 Bazen

3 Sıklıkla, ayda \_\_\_\_\_ kere

4 Her zaman

**18. Bu ishal nöbetlerinin şiddeti nasıldır?**

1 Hafif

2 Orta

3 Ciddi

**19. İshal nöbetleriniz giderek:**

1 Çok daha kötüleşiyor

2 Biraz daha kötüleşiyor

3 Aynı kalıyor

4 Biraz daha iyileşiyor

5 Çok daha iyileşiyor

6 Tümüyle ortadan kalktı

**20. Geçtiğimiz yıl içinde, kabızlık çektiniz mi?**

1 Evet

2 Hayır (Hayır'ı işaretlediyseniz, lütfen soru 24'e atlayınız)

**21. Ne sıklıkla kabızlığınız olur?**

1 Seyrek olarak

2 Bazen

3 Sıklıkla, ayda \_\_\_\_\_ kere

4 Her zaman

**22. Bu kabızlık dönemlerinizin şiddeti nasıldır?**

1 Hafif

2 Orta

3 Ciddi

**23. Kabızlığınız giderek:**

1 Çok daha kötüleşiyor

2 Biraz daha kötüleşiyor

3 Aynı kalıyor

4 Biraz daha iyileşiyor

5 Çok daha iyileşiyor

6 Tümüyle ortadan kalktı

**24. Geçen yıl içinde, idrarınızı kontrol edemediğiniz oldu mu?**

1 Hiçbir zaman

2 Bazen

3 Sıklıkla, ayda \_\_\_\_\_ kere

4 Her zaman

**25. Geçtiğimiz yıl içinde, idrar yapmada güçlüğüünüz oldu mu?**

1 Hiçbir zaman

2 Bazen

3 Sıklıkla, ayda \_\_\_\_\_ kere

4 Her zaman

**26. Geçtiğimiz yıl içinde, idrar kesenizi tümüyle boşaltmada güçlüğüňüz oldu mu?**

1 Hiçbir zaman

2 Bazen

3 Sıklıkla, ayda \_\_\_\_\_ kere

4 Her zaman

**27. Geçtiğimiz yıl içinde, güneş gözlüğü ya da renkli camlı gözlük takmadığınızda, parlak ışık gözlerinizi rahatsız etti mi?**

1 Hiçbir zaman (Hiçbir zaman'ı işaretlediyseniz, lütfen soru 29'a atlayınız)

2 Bazen

3 Sıklıkla

4 Her zaman

**28. Parlak ışığa olan duyarlılığınız ne kadar şiddetlidir?**

1 Hafif

2 Orta

3 Ciddi

**29. Geçtiğimiz yıl içinde, görmenizi odaklamada güçlüğüňüz oldu mu?**

1 Hiçbir zaman (Hiçbir zaman'ı işaretlediyseniz, lütfen soru 31'e atlayınız)

2 Bazen

3 Sıklıkla

4 Her zaman

**30. Bu odaklanma sorunu ne kadar şiddetlidir?**

1 Hafif

2 Orta

3 Ciddi

**31. Gözlerinizdeki en çok sıkıntı veren belirti (yani parlak ışığa duyarlılık ya da odaklanma güçlüğü) giderek:**

1 Bu belirtilerin hiçbiri bende yok

2 Çok daha kötüleşiyor

3 Biraz daha kötüleşiyor

4 Hemen hemen aynı düzeyde kaldı

5 Biraz daha iyileşiyor

6 Çok daha iyileşiyor

7 Tümüyle ortadan kalktı

## Ek 6. Miyastenia Gravis Yaşam Kalitesi Anketi-15 (MGQoL-15)

TAŞCILAR et al. / Turk J Med Sci

Adı Soyadı:

Tarih:

Lütfen, aşağıdaki seçeneklerden sizin için doğru olanı işaretleyiniz (Son 1 Ay için)

	0	1	2	3	4
	Hiç	Az	Orta	Fazla	Çok fazla
1. Rahatsızlığım beni sınırlandırıyor.					
2. Gözlerimi kullanmakta zorlanıyorum.					
3. Yemede-içmede zorlanıyorum.					
4. Rahatsızlığımdan dolayı sosyal aktivitelerimi sınırladım.					
5. Rahatsızlığım hobilerimden ve eğlenceden zevk almamı engelliyor.					
6. Ailemin ihtiyaçlarını karşılamakta zorlanıyorum.					
7. Planlarımı rahatsızlığımı dikkate alarak yapmamalıyım.					
8. Mesleki becerilerim ve işyerindeki durumum kötü etkilendi.					
9. Konuşmakta zorlanıyorum.					
10. Araba kullanırken zorlanıyorum.					
11. Rahatsızlığımdan dolayı moralim bozuk.					
12. Yürümekte zorlanıyorum.					
13. Sokakta, çarşıda, pazarda dolaşmakta zorlanıyorum.					
14. Rahatsızlığımdan dolayı kendimi kapana kısılmış hissediyorum.					
15. Kişisel bakımımı (banyo yapmakta, traş olmakta, vs) sağlamakta zorlanıyorum.					

Myasthenia Gravis Quality-of-Life  
"MG-QOL15"  
Burns TM ve ark. Muscle and Nerve 2008

Toplam MG-QOL15(T) skoru

Figure. The MG-QOL15(T) questionnaire.

## Ek 7. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

### Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1** (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.  
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.  
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.  
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2** (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.  
(1) Gelecek için karamsarım.  
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3** (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.  
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.  
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.  
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4** (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.  
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.  
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.  
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5** (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.  
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.  
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.  
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6** (0) Kendimden memnunum.  
(1) Kendimden pek memnun değilim.  
(2) Kendime kızgıyım.  
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7** (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.  
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.  
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.  
(3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8** (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.  
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.  
(2) Kendimi öldürmek isterdim.  
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9** (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.  
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.  
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.  
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10** (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.  
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.  
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.  
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11** (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.  
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.  
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.  
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12** (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.  
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.  
(2) Eskiyeye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.  
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13** (0) Her zamankinden farklı görüldüğümü sanmıyorum.  
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.  
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.  
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14** (0) Eskisi kadar iyi iş gücü yapabiliyorum.  
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.  
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.  
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15** (0) Uyku her zamanki gibi.  
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.  
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.  
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16** (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.  
(1) Eskiyeye oranla daha çabuk yoruluyorum.  
(2) Her şey beni yoruyor.  
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17** (0) İştahım her zamanki gibi.  
(1) Eskisinden daha iştahsızım.  
(2) İştahım çok azaldı.  
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18** (0) Son zamanlarda zayıflamadım.  
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.  
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.  
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19** (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.  
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.  
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafama başka şeylere vermekte zorlanıyorum.  
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20** (0) Sekse karşı ilimde herhangi bir değişiklik yok.  
(1) Eskisine oranla sekse ilim az.  
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.  
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21** (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapıpını sanmıyorum.  
(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılacağını düşünüyorum.  
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.  
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

**Toplam BECK-D skoru:.....**

## Ek 8. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

# Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

designed by Emrah SONGUR M.D.

## Ek 9. Erkek Prematür Ejekülasyon Profili (PEP)

### PREMATÜR EJAKÜLASYON PROFİLİ-ERKEK

(Premature Ejaculation Profile-PEP)

Son bir ayki cinsel ilişkilerinizi düşündüğünüzde;

**1. Boşalma üzerindeki kontrolünüz:**

- Çok zayıf/kötü     Zayıf/kötü     Orta     İyi     Çok iyi

**2. İlişkilerinizden aldığınız zevki/hazza/tatmini nasıl tanımlarsınız?**

- Çok zayıf/kötü     Zayıf/kötü     Orta     İyi     Çok iyi

**3. Boşalma süreniz kendinizi kötü hissetmenize (stresli hissetmenize) neden oluyor muydu?**

- Hiç  
 Biraz  
 Orta derecede  
 Oldukça fazla  
 Aşırı derecede

**4. Boşalma süreniz nedeniyle eşiniz ile sorun (problem) yaşadınız mı?**

- Hiç  
 Biraz  
 Orta derecede  
 Oldukça fazla  
 Aşırı derecede

## Ek 10. Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF-5)

### Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF-EF)

Ad Soyad:		Tarih: / /			
Son 6 ay içerisinde					Sizin Puanınız
1. Sertleşme sağlama ve sürdürme konusunda kendinize olan güveniniz hangi düzeydeydi?	Çok düşük	Düşük	Orta	Yüksek	Çok yüksek
	1	2	3	4	5
2. Cinsel uyarı ile sertleşme sağladığınızda, bu sertleşme ne sıklıkta içeriye (vajene /hazneye) girmek için yeterliydi?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman
	1	2	3	4	5
3. Cinsel birleşme öncesinde sağladığınız sertleşmeyi içeriye (vajene/ hazneye) girdikten sonra ne sıklıkta sürdürebildiniz?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman
	1	2	3	4	5
4. Cinsel birleşme sırasında, sertliği ilişkinin sonuna kadar sürdürmekte ne derece zorlandınız?	Aşırı zorlandım	Çok zorlandım	Zorlandım	Biraz zorlandım	Hiç zorlanmadım
	1	2	3	4	5
5. Cinsel birleşme girişimleriniz sizce ne sıklıkta tatmin ediciydi?	Hiç ya da neredeyse hiç	Girişimlerin yarısından çok daha azında	Girişimlerin yaklaşık yarısında	Girişimlerin yarısından çok daha fazlasında	Her zaman
	1	2	3	4	5
Skor:					

	Skor	Kategori
Siddetli	5-7	1
Orta	8-11	2
Hafif-orta	12-16	3
Hafif	17-21	4
ED yok	22-25	5
ED Kategorisi:		

## Ek 11. Kadın Cinsel İşlev Ölçeği (FSFI)

### KADIN CİNSEL İŞLEV ÖLÇEĞİ-(FSFI)

*Sayın katılımcı; son dört haftada süregelen cinsel işlevlerinizi belirlemeye yönelik olarak hazırlanan bu ölçekte 19 madde bulunmaktadır. Sizden istenen her bir maddede size uyan tek bir seçeneği işaretlemenizdir. Lütfen tüm sorulara cevap veriniz.*

*Teşekkür ederiz.*

\* **Cinsel aktivite** : Cinsel birleşme, sevişme ve kendini tatmin dahil olmak üzere tüm cinsel faaliyetler.  
\*\* **Cinsel ilişki** : Kadın ile erkeğin cinsel birleşmesi (sertleşmiş kamışın/erkeklik organının kadının haznesine girmesi)  
\*\*\* **Cinsel uyarılma**: Sevişme, şehvet duygu ve düşüncelerin belirmesi ile vajinanın ıslanması ve benzeri durumlar  
\*\*\*\* **Orgazm** : Bızır,hazne, rahim, makat ve alt kann ve tüm vücudu saran kuvvetli ritmik kasılmalar olması.

**Tüm sorularda yalnız bir kutuyu işaretleyiniz.**

1. Son 4 hafta içinde, ne sıklıkta cinsel istek duydunuz?

- Hemen hemen her zaman
- Çoğu zaman (15 günden fazla)
- Bazen (15 günde)
- Birkaç kez (15 günden az)
- Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

2. Son 4 hafta içinde, cinsel istek veya ilgi düzeyinizi (derecenizi) nasıl değerlendirirsiniz?

- Çok yüksek
- Yüksek
- Orta
- Düşük
- Çok düşük veya hiç

3. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite\* veya cinsel ilişki\*\* sırasında ne sıklıkta uyarıldığınızı hissettiniz?

- Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- Hemen hemen her zaman
- Çoğu zaman (15 günden fazla)
- Bazen (15 günde)
- Birkaç kez (15 günden az)
- Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

4. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite\* veya cinsel ilişki\*\* sırasındaki uyarılma düzeyinizi nasıl derecelendirirsiniz?

- Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- Çok yüksek
- Yüksek
- Orta
- Düşük
- Çok düşük veya hiç

5. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite\* veya cinsel ilişki\*\* sırasında cinsel bakımdan uyarılacağınızdan ne derecede emindiniz?

- Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- Çok emindim
- Emindim
- Oldukça emindim
- Az emindim
- Çok az / hiç emin değildim

6. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite\* veya cinsel ilişki\*\* sırasında uyarılma durumunuz sizin için ne sıklıkta tatminkardı?

- Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- Hemen hemen her zaman
- Çoğu zaman (15 günden fazla)
- Bazen (15 günde)
- Birkaç kez (15 günden az)
- Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

7. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite\* veya cinsel ilişki\*\* sırasında hazneniz ne sıklıkla ıslandı / kayganlaştı ?

- Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- Hemen hemen her zaman
- Çoğu zaman (15 günden fazla)
- Bazen (15 günde)
- Birkaç kez (15 günden az)
- Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

8. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite\* veya cinsel ilişki\*\* sırasında haznenizin ıslanması / kayganlaşmasındaki zorluk derecesi nasıldı?

- Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- Çok çok zor veya imkansızdı
- Çok zordu
- Zordu
- Biraz zordu
- Hiç zorluk çekmedim

9. Son 4 hafta içinde, cinsel aktivite\* veya cinsel ilişkiniz\*\* bitene kadar cinsel organınızın ıslaklığını / kayganlığını ne sıklıkta koruyabildiniz?

- Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- Hemen hemen her zaman
- Çoğu zaman (15 günden fazla)
- Bazen (15 günde)
- Birkaç kez (15 günden az)
- Hemen hemen hiç / hiçbir zaman

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Dr. Çağla TOMRİS'e ait "**MİYASTENİA GRAVİS'TE OTONOM SİSTEM TUTULUMUNUN ARAŞTIRILMASI**" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: ...../...../2022

Danışman :.....

Üye :.....

Üye :.....