



İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**MYASTENİA GRAVİSLİ HASTALARDA YOĞUN
BAKIMDA UYGULANAN TEDAVİ
YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. NAHİDEH MOGHANGARD

DANIŞMAN: PROF. DR. NAHİT ÇAKAR

İSTANBUL-2010

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince daima ilgi ve desteklerini gördüğüm; yetişmemde emekleri geçen değerli hocalarım; başta anabilim dalı başkanımız Sn. Prof. Dr. Lütfi Telci'ye, ayrıca şu an emekli olan çalıştığım dönemde anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Kutay Akpir'e, Algoloji Bilimdalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Serdar Erdine'ye ayrıca sayın hocalarım Prof. Dr. Tuğrul Denkel, Prof. Dr. Kamil Pembeci, Prof. Dr. Figen Esen, Prof. Dr. Mehmet Tuğrul, Prof. Dr. Nahit Çakar, Prof. Dr. Süleyman Özyalçın, Prof. Dr. Emre Çamcı, Prof. Dr. Gül Köknel Talu, Prof. Dr. Mert Şentürk, Doç. Dr. Simru Tuğrul, Doç. Dr. Özkan Akıncı, Doç. Dr. Tülay Özkan Seyhan, Doç. Dr. Perihan Ergin Özcan, Yrd. Doç. Dr. Ayşen Yavru'ya ve başasistanlarımız Uzm. Dr. Süleyman Küçükay, Uzm. Dr. Nihal Ekmekçi, Uzm. Dr. Özer Arslan, Uzm. Dr. Şendağ Çağlayan, Uzm. Dr. Zerrin Sungur, Uzm. Dr. Basri Akdoğan, Uzm. Dr. Giray Varansu, Uzm. Dr. Kemalettin Koltka, Uzm. Dr. Selçuk Dinçer'e ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması ve eğitimimdeki değerli katkılarıyla, engin bilgi ve deneyimiyle sabırla her zaman yanımda olan, her konuda beni destekleyen değerli tez hocam Prof. Dr. Nahit Çakar'a, tezimi yürütmekte destek ve önerileriyle yardımcı olan Doç. Dr. Özkan Akıncı'ya ve Doç. Dr. Simru Tuğrul'a; çalışmalarımda fikirleriyle yönlendiren değerli arkadaşım Yrd. Doç. Ecz. Hale Toklu'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım sürecinde en sıkıntılı günlerimde yanımda olan, bana desteğini esirgemeyen Uz. Dr. Süleyman Küçükay'a ayrıca çok teşekkür ederim.

Ayrıca mesleki ve sosyal hayatımda manevi desteğiyle her zaman yanımda hissettiğim, varlığıyla bana güç veren sevgili kadim arkadaşım Uzm. Dr. Sezer Yakupoğlu'na sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimim sürecinde daima desteklerini gördüğüm kliniğimiz başasistanlarına, beraber çalışmaktan ve dostluklarından mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, her sorunumuzda koştığımız sevgili kürsü sekreterliği ekibimize, laborant ve diğer yardımcı ekibe, uyanma odasının tüm personeli ve servis hemşirelerine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KAPAK: MYASTENIA GRAVISLI HASTALARDA YOĞUN BAKIMDA UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	I
TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	V
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	XIX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanımlama.....	2
2.2. Tarihçe.....	2
2.3. Nöromusküler Kavşak.....	3
2.4. Etyopatogenez.....	5
2.4.1. MG’de İmmüno-Etyopatogenez.....	6
2.5. Epidemiyoloji.....	7
2.6. Klinik Belirtiler.....	8
2.7. Sınıflama.....	9
2.7.1. Oküler MG.....	10
2.7.2. Jeneralize MG.....	11
2.7.3. Geç Yaşta Başlayan MG.....	12
2.8. MG’de Tanı Yöntemleri.....	13
2.8.1. Farmakolojik Testler.....	13
2.8.2. Elektrofizyolojik Testler.....	14
2.8.3. İmmünolojik Testler.....	15
2.8.4. Diğer Yardımcı Yöntemler.....	15
2.9. Tedavi.....	15
2.9.1. Semptomatik tedavi.....	16
2.9.2. İmmünosupresif Tedavi.....	16
2.9.2.1. Azotioprin (Azothioprine, Imuran).....	18

2.9.2.2. Siklofosfamid (Cyclophosphamide).....	18
2.9.2.3. Plasmaferez.....	19
2.9.2.4. İntravenöz İmmünoglobulin.....	20
2.9.3. Timektomi.....	20
2.9.4. Mekanik Ventilasyon.....	21
2.9.4. MG Tedavisinde Özel Durumlar.....	22
2.9.4.1. Myastenik Kriz.....	22
2.9.4.2. Kolinergik Kriz.....	23
2.9.4.3. Gebelik ve MG.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
6. KAYNAKLAR.....	44
7. ÖZGEÇMİŞ.....	48

SİMGELER ve KISALTMALAR

Ach	Asetilkolin
AchR	Asetilkolin Reseptörü
ALS	Amiyotrofik Lateral Skleroz
Anti-Ach-R	Asetilkolin Reseptör Antikoru
Ark	Arkadaşları
AZT	Azotioprin
Ca ⁺⁺	Kalsiyum
Cl ⁻	Klorür
CS	Kortikosteroid
EMG	Elektromiyografi
EPP	End Plak potansiyel (Son plak potansiyeli)
Ex	Eksitus
HCl	Hidroklorik
HLA	Human Lökosit Antijen
IgA	Immünglobulin A
IgG	Immünglobulin G
IM	intramüsküler (kas içi)
IV	intravenöz (damar içi)
İVİG	intravenöz immunglobulin
K ⁺	Postasyum
Mg ⁺⁺	Magnezyum
MG	Myastenia Gravis
MV	Mekanik Ventilasyon
Na ⁺	Sodyum
NM	Nöromüsküler
NMK	Nöromüsküler Kavşak
P (+)	Plasmaferezli
P (-)	Plasmaferezsiz
RES	Retikulo-endotelyel Sistem
RNS	Repititif Sinir Stimülasyonu
SLE	Sistemik Lupus Eritematozis
T (+)	Timektomili
T (-)	Timektomisiz
YB	Yoğun Bakım

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Myastenia gravis hastalarının demografik ve klinik özellikleri (n vaka sayısı, ortalama $\pm$ standart hata).

Tablo 2: Myastenia gravis vakalarında yoğun bakım endikasyonları.

Tablo 3: Myastenia gravis hastalarına yoğun bakım ünitesinde uygulanan tedavi yöntemleri.

Tablo 4: Myastenia gravis hastalarına yoğun bakım ünitesinde atak şiddetini gösteren parametrelerin incelenmesi.

Tablo 5: Yoğun bakım ünitesindeki myastenia gravis hastalarının mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süresinin cinsiyetle ilişkisi.

Tablo 6: Plasmaferezin trakeostomi ile ilişkisi.

Tablo 7: Plasmaferezin timektomi ile ilişkisi.

Tablo 8: İVİG'in trakeostomi ile ilişkisi.

Tablo 9: İVİG'in timektomi ile ilişkisi.

Tablo 10: Steroid kullanımının trakeostomiyle ilişkisi.

Tablo 11: Steroid kullanımının timektomiyle ilişkisi.

Tablo 12: Azotioprin kullanımının trakeostomiyle ilişkisi.

Tablo 13: Azotioprin kullanımının timektomiyle ilişkisi.

Resim 1: Nöromüsküler kavşağın şematizasyonu.

Şekil 1: Myastenias gravis hastalarında yoğun bakım ünitesinde tespit edilen mortalite oranı. (%10.4; 5/48 hasta)

Şekil 2: 48 Hastada Myastenia gravise bağlı olarak yoğun bakım ünitesinde tespit edilen mortalite oranlarının cinsiyete göre dağılımı

Şekil 3: Myastenia gravise bağlı olarak yoğun bakım ünitesindeki ölüm nedenleri.

Şekil 4: Myastenia gravise bağlı olarak yoğun bakım ünitesindeki mortalitenin uygulanan tedaviye göre dağılımı.

Şekil 5: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarında en sık rastlanan komplikasyonlar.

Şekil 6: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarında en sık rastlanan komplikasyonlar.

Şekil 7: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarında trakeostomi varlığı.

Şekil 8: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarında timektomi varlığı.

Şekil 9: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarının mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süresinin cinsiyetle ilişkisi.

Şekil 10: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarına uygulanan plasmaferezin komplikasyon ile arasındaki ilişki.

Şekil 11: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarına uygulanan İVİG'in komplikasyon ile arasındaki ilişki.

Şekil 12: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarına uygulanan steroidin komplikasyon ile arasındaki ilişki.

Şekil 13: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarına uygulanan azotiyoprinin komplikasyon ile arasındaki ilişki.

Şekil 14: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarına uygulanan tedavinin mekanik ventilasyon süresi ile arasındaki ilişki.

Şekil 15: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarına uygulanan tedavinin yoğun bakım kalış süresi ile arasındaki ilişki.

ÖZET

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Cemalettin Öner Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) yapılmıştır. 1995-2003 yılları arasında yoğun bakım ünitemizde yatan tüm myastenik hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Bu yıllar arasında, daha önce myastenia gravis tanısı almış ve yoğun bakım takip ve tedavi endikasyonu konularak, YBÜ'ye interne edilmiş 77 vaka dosyası bulunmuştur. Bu hastalardan bazıları değerlendirmeye aldığımız tarihler arasında bir, bazıları da birden fazla kez YBÜ'ye takip ve tedavi amacıyla alınmışlardır. Bu özellikten yola çıkarak bazı değerlendirmeler dosya bazında yapılırken bazıları hasta bazında yapılmış ve bunlar değerlendirmeler sırasında belirtilmiştir.

Hastalar YBÜ'de uygulanan, intravenöz immunoglobulin (İVİG), Azotioprine, steroid, ve plasmaferez tedavilerine göre sıralanıp yoğun bakım kalış süresi, mekanik ventilasyon ihtiyacı, gelişen ilave komplikasyonlar ve mortalite yönünden değerlendirilirken timektomi uygulanıp uygulanmamasının tedaviye olan etkileri araştırılmıştır.

Komplikasyonlar hiç yok, hafif, orta, ağır olarak 4 kategoride değerlendirildi. Hafif olarak kabul edilen komplikasyonlar ateş ve hipotansiyon iken, orta dereceli komplikasyonlar diyare, atelektazi, pnömotorakstan oluşmaktadır. Ağır komplikasyonlar grubuna ise pnömoni, sepsis ve kardiyak arrest dahil edilmiştir.

Bizim çalışma bulgularımıza göre de plasmaferezin mekanik ventilasyon ve yoğun bakım süresini anlamlı olarak azalttığı görülmüştür; ancak İVİG kullanımı bu parametrelerde anlamlı fark oluşturmamıştır. Mortalite açısından ise İVİG kullanımı mortaliteyi artırıyor gibi gözükmeyle birlikte bu durum İVİG tedavisinin genel durumu ağır olan hastalara kullanılması ile ilişkili olabilir. Plasmaferez uygulananlarda pridostigmin (Mestinon®) dozlarında azalma olup, immünosüpresif ajanların kullanımı kısıtlanmıştır; sonuç olarak oluşan komplikasyonlar da azalmıştır. Ayrıca steroid veya azotiopirine kullanımının mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış sürelerine anlamlı etkisi olmadığı görülmüş ve timektomi olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Sonuç olarak verilerimiz doğrultusunda plasmaferezin MG'li hastalarda mekanik ventilasyon ve yoğun bakım süresi üzerine komplikasyon (enfeksiyon, hipovolemi) oluşturmaksızın olumlu etkisi olduğu söylenebilir.

ABSTRACT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöromüsküler kavşakta (NMK) iletim bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan Myastenia Gravis (MG)' in patogenezinde ve tedavi imkanlarında son 30 yıl içinde büyük gelişmeler olmuştur. 1950'li yıllardan 1970'lere kadar sadece antikolinesteraz ilaçlarla semptomatik tedavi uygulanırken, 1960'lı yıllarla beraber MG' in patogenezinde immünitenin rolü açıklanmaya başlanmış, steroid ilaçlar hastalığın prognozunu olumlu yönde değiştirmiştir. (1,3)

Hastalığın timus bezi ile arasındaki ilişkinin ortaya konması, otoimmün patogenezin açıklamasını kolaylaştırmış, bu gelişmeye paralel olarak, steroidlere ek diğer immunosüpressif ilaçların kullanımı ve özellikle de timektomi uygulaması patogeneze yönelik tedaviyi sağlamıştır. Bunlara timus bezinin ayrıntılı incelemesini sağlayan görüntüleme tekniklerindeki gelişmeyi de eklemek gerekir. Böylece artık çok sayıda hasta, başarılı bir şekilde yaşama döndürülebilmektedir. Bu denli önemli yeri ve sonuçları olduğundan, MG ile ilgili bilgiler ve yaklaşımları gözden geçirilmesi gereği doğmuştur. (1,2,5,8,11)

Bu amaçla klinik materyalimizin retrospektif olarak değerlendirilmesi uygun görülmüştür. Olgularımızdan elde edeceğimiz klinik durum tedavi ve sonuçları ile ilgili verilerin karşılaştırılması ve optimum sonuçları tanımlamak için bu çalışma başlatılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAMA:

MG, istemli iskelet kasında postsinaptik bölgede nikotinik asetilkolin reseptörlerine (AChR) karşı oluşan antikorlar (anti-AChR) nedeniyle reseptör fonksiyonun bozulması sonucu ortaya çıkar. Belirtilerin, yorulmakla artması ve dinlenmekle azalması tipik bir özelliğidir (1,3,14).

2.2 TARİHÇE:

MG, ilk olarak 1672 yılında, Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır. Bir kadın hastada, konuşmasının tipik şekilde önce normal olduğunu, ancak giderek zayıflayarak işitilemez hale geldiğini ve bir süre dinlendikten sonra normalleştiğini tespit etmiştir (1).

1877’ de Samuel Willks’ in bildirdiği bir olgunun otopsisinde, medulla oblongatanın normal olduğu tespit edilmiş ve dolayısı ile olayın santral bir patolojiden kaynaklandığı anlaşılmıştır.

1878’ de Erb ve 1893’ de Goldflaw bildirilerinde, hastalığın klinik tanısına açıklık getirmişlerdir.

Hastalığın ismini veren (Myastenia Pseudoparalitika) ve tedavide fizostigmin’i ilk öneren ise, 1895 yılında Jolly olmuştur.

Bu tarihten sonra 1900’ de Campbell ve Bramwell, 1901’de ise Oppenhain, MG tablosu gösteren hastalarda klinik ve post-modern araştırmalar yaparak hastalığın daha ayrıntılı olarak tanımlanmasını sağlamış, ayrıca tanı açısından önemli katkılarda bulunmuşlardır.

Walker 1934 yılında, hastalığın tedavisinde fizostigmin’in rolünü bildirmiştir.

Bundan 1 yıl sonra Dale ve arkadaşları, motor son plakta nöromotor iletinin kimyasal natürünü tanımlamıştır (1,2,3).

Sonraki yıllarda (1945-1960) yapılan birçok araştırma, hastalığın fizyopatolojisinin kesin olarak sinir-kas kavşağında olduğunu ortaya koymuştur.

Hastalığın otoimmün bir kökeni olabileceği düşüncesi ilk kez Smithers (1956), Nastuk (1960) ve Simpson (1960) tarafından ortaya atılmıştır.

Bu kişiler, timik anomalilerin fazlalığı, timektomiye olumlu cevap ve MG ile diğer otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiye dayanarak MG' in otoimmün bir hastalık olabileceği düşüncesini ileri sürmüşlerdir (1,16).

1973' de Lindstrom ve arkadaşları tarafından deneysel olarak MG modeli oluşturulmuştur.

AchR'lerinden zengin yılan balığına ait, AchR ile immünize edilen tavşanda oluşan antikorların, tavşanın sinir-kas kavşağındaki reseptörleri bloke ettiğini göstermişlerdir. Oluşturulan bu model, klinik, elektrofizyolojik ve farmakolojik olarak insan modeline benzemektedir (1,3,4,14).

Fambrough ve arkadaşları, 1973' de spesifik ve irrevesibl olarak Ach reseptörlerine bağlanan α - bungarotoksin ile yaptıkları çalışmalarda, myastenik kasta Ach reseptör sayısında % 70 – 80 azalma olduğunu göstermişlerdir.

1975 yılında Toyka ve arkadaşları, hasta serum IgG'nin passif transferi ile sıçanlarda, MG'e benzer elektrofizyolojik bulguların ortaya çıktığını göstermişlerdir; deneylerde, AchR' nün hızlanmış harabiyetini ve blokajını göstermiştir.

1980 yılında ise MG' nin hücrel immünite ile ilişkisi (antikor cevabının T hücre ile ilişkisi) Vincent tarafından bildirilmiştir.

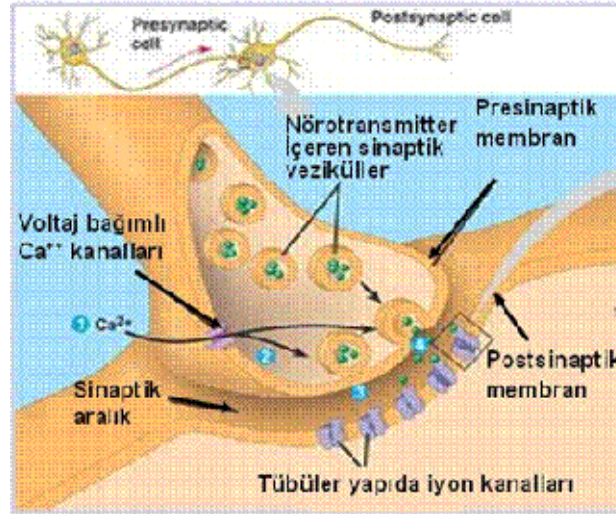
Engel ve arkadaşları ise 1977' de IgG, kompleman C3 ve litik faktör C6' nın MG'de, AchR'e bağlanmış olduğunu göstererek kas membranında AchR sayısının azalması ve yıkımını, antikorlara bağlı olan sitotoksikite ve komplemana bağlı lizisin etkisi ile açıklamışlardır. Aynı yılda Lindstrom, α -bungarotoksin kullanarak anti-AchR antikorlarını radio-immünopresipitasyon yöntemi ile hasta serumunda tespit etmiştir (1,3,5,7,12,13,14).

Son yıllarda yapılan çalışmalar AchR'in strüktürel yapısı ve fonksiyonel rolünü incelemektedir. MG'de antikor cevabını başlatan mekanizmanın henüz bilinmemesi çalışmaların bu yönde yapılmasına neden olmaktadır (1,4,13,14).

2.3. NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK :

Nöromusküler kavşak, nöromusküler (NM) sinir terminallerinin kas lifleriyle bulunduğu yerde yaptıkları anatomik ve fonksiyonel ünite olup, presinaptik terminal, sinaptik yarık ve postsinaptik membran adını verilen 3 anatomik oluşumdan meydana gelmektedir (resim 1):

- 1- Presinaptik sinir terminalinde asetilkolin içeren ve çapı 500 Angstrom civarında olan 200.000 – 250.000 adet Ach vezikülü bulunmaktadır ve bu Ach depo halindedir. Bu veziküllerin bir kısmı presinaptik terminalin distal membranına çok yakın olup, herhangi bir impuls geldiğinde veziküllerin açılmasıyla sinapatik aralığa geçmeye hazırdırlar. Bu veziküllere “sıcak vezikül” adı verilmektedir. Dolayısıyla presinaptik bölge, NM kavşakta iletinin tetiklendiği ilk alan olarak tanımlanabilir.
- 2- Sinaptik alan ise Asetilkolin’in AchR transferini sağlar. Ayrıca Ach katabolizması sonucu oluşan Asetil ve Kolin’ in geri-alımının düzenlendiği anatomik bir alandır. Bu alanda asetilkolinesterazlar asetilkolini parçalarlar.
- 3- Postsinaptik membran ise, asetilkolinin bağlandığı reseptörlerin yer aldığı kas lifi membranıdır. Bu alanda Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ve Cl^- iyonlarının karşılıklı transferi ile son plak potansiyelleri oluşarak, kas lifi membranı depolarize olur ve kasılma başlatılır (1,3,14).



Resim 1: Nöromusküler kavşağın şematizasyonu

Motor sinir terminaline, sinir aksiyon potansiyeli ya da impuls geldiğinde, çok sayıda sinaptik veziküllerden asetilkolin kuvantumları (Quantum) boşalır ve postsinaptik membranda spesifik reseptör yerlerine ulaşırlar. Böylece kas membranının iyonlara karşı permeabilitesi artarak polarizasyonu değişir. Bu durum kısa devreli bir depolarizasyon yaratır ve bunun sonucunda kasın terminal plak membranındaki depolarizasyon hızla membranın tümüne yayılarak, kas lifi aksiyon potansiyelini oluşturur. Asetilkolin’in bu

etkisi kısa ömürlüdür çünkü, sinaptik aralıkta bulunan enzim vasıtasıyla hızla inaktifleşir. Diğer yandan presinaptik alanda boşalmış olan veziküllere tekrar Ach depolanması sağlanır ve böylece sinir terminallerinden ardı ardına gelebilecek impulslara karşı asetilkolin yapımı, depolanması, boşalımı ve reseptörlere taşınması olayının hızlı oluşabilmesi gerekiyor ki oluşan impulslar kas lifine aktarılabilinsin. Bilindiği gibi MG’de Ach yapımı, depolanması ve salınımında herhangi bir aksama yokken bile postsinaptik reseptörler düzeyinde patoloji saptanmıştır (1,3,14).

2.4. ETYOPATOGENEZ:

- Normal NM Kavşakta İletim
- Myastenik Kavşakta İletim

Normalde impulslar akson boyunca seyrettikten sonra presinaptik bölgeye varır, buradan sinaptik alana transfer olur. Nihayet postsinaptik membrana ulaşır. Voltaja bağımlı Ca^{2+} kanalları açılır ve burada Ca^{2+} sinir terminallerine girerek Ach veziküllerinin sinir membranı ile birleşmesini sağlar. Böylece sinapsa verilen Ach, reseptör ile birleşir ve postsinaptik membran lokal olarak depolarize olur ki buna end plak potansiyeli (= EPP = end – plak potential =) denir. Bu EPP, tüm membranca yayılır ve kas lifi boyunca aksiyon potansiyel oluşur.

Myastenia Gravis’te ise fizyopatolojisinin temelini postsinaptik membrandaki fonksiyonel Ach reseptör sayısının azalması oluşturmaktadır.

Myastenik bir kavşakta birçok reseptör non-fonksiyone durumundadır veya azaltılmıştır. Sonuç olarak Ach ve reseptör bileşiminden oluşan kompleks azalmıştır ve normal miktarda presinaptik alandan salgılanan Asetilkolin’ e rağmen end plak potansiyel amplitüdü düşer ve sonuç olarak aksiyon potansiyeli oluşturamazlar. Birçok kavşakta aksiyon potansiyeli oluşamazsa kas zaafi ortaya çıkar.

Hastalıkta egzersizle artan çabuk yorulma ise esasında presinaptik oluşan fizyolojik bir olaya sekonderdir. Normal şartlarda bir kas kontraksiyonunda, akson boyunca gelen impulsların neden olduğu Ach salınımı, her implusta giderek azalır. Bu azalma postsinaptik membranda, patoloji olmadığı durumlarda sorun yaratmamaktadır. Ancak MG’ de azalmış reseptör sayısına ek olarak, bir de giderek azalan Ach-reseptör kompleksi azalmaktadır, bu nedenle çabuk yorulma görülmektedir (1).

2.4.1. MG' DE İMMÜNO-ETYOPATOGENEZ :

MG, yardımcı T hücrelerine (helper T-cell) bağlı antikor üretimi ile oluşan, hümmoral immünitenin yanı sıra, hücreyel immünite'nin de rol aldığı, otoantijeni iyi tanımlanmış olan bir otoimmün patogenezdır (1,3,14).

Bu teoriyi destekleyen bulgular, birkaç maddede özetlenebilir :

1- MG, diğér otoimmün hastalıklarla, sıklıkla beraber görölmektedir. İlk defa Simpson, geniş bir seride MG hastalarının Romatoid artrit ve RES' i tutan diğér otoimmün hastalıklarla birlikte görölme sıklığının, yüksek olduğunu bildirmiştir.

2- Bazı MG formlarının, spesifik HLA genotipleri ile beraber olması, genetik olarak kontrol edildiğini veya buna bir eğilimin olduğu teorisini güçlendirir. MG'li hastaların yakınlarında asemptomatik, subklinik MG olduğu gösterilmiş olup, genetik yatkınlık desteklendi. Böyle bir çalışma, EMG, Ach-R antikor veya her ikisinin pozitifliğiyle, yakın akrabalarda gösterilmiştir. Ayrıca HLA-D8, MG'in erken yaşta başlamış ve timoması olmayan hastalarda, daha yüksek sıklıkta (% 60-80) bulunduğu bildirilmiştir ve yüksek Ach-R antikor düzeyi HLA-D8 ile ilişkili bulunmuştur.

3- MG hastalarının serumunda % 80-90 oranında anti-Ach-R antikor pozitifliği tespit edilmektedir. Bu antikorlar hedef antijeni olan AchR'lerine bağlanmaktadır. Elektron mikroskopik immün-histokimyasal tekniklerle, NM kavşakta IgG varlığı ve bunların asetilkolin reseptörlerine bağlı oldukları gösterilmiştir.

4- IgG'nin pasif transfer ile hayvanlarda MG hastalık bulguları oluşturduğu görölmüştür.

5- Deneysel olarak Ach-R ile immunize edilen hayvanlarda hastalık oluşturulmuştur.

6- İmmunosupressif ilaçlar, plazmaferez ve İVİG tedavisi ile hastalık semptomları düzeltilmektedir (1,3,6,7,9,12,14,18).

MG'de antikorlar, çizgili kaslarda postsinaptik olarak yerleşmiş olan nikotinik AchR'lerine karşı oluşur.

Anti-Ach-R antikorları, birkaç mekanizmayla reseptör sayısının azalmasına neden olur;

- 1- Kompleman aracılığıyla postsinaptik membran harabiyeti yaparak,
- 2- Antikorların birleştirildiği reseptörleri, daha hızlı harap ederek,
- 3- Ach-R birleşme yerleri, fonksiyonel olarak bloke olur (Bu mekanizma daha aza önem taşıyor).

Bu antikorların büyük bir çoğunluğunun, Ach-R α subünitesinin, ekstrasellüler bölgesine bağlandığı tespit edilmiştir. Bu nedenle bu bölgeye “majör immünolojik bölge” denilmektedir (1,6,7,18).

Anti-Ach-R antikor yanıtını başlatan mekanizmalar bilinmemektedir. MG’nin, değişik viral hastalıklardan sonra başladığı gösterilmiştir. Viral antijenlerin, Ach-R’lerine karşı self tolerans geliştirdiği teorisi desteklenmektedir. Diğer yandan timusun tam rolü de bilinmemekle birlikte, timusta bulunan myoid hücre yüzeyinde Ach-R saptanması, timik lenfositlerin anti-Ach-R antikoru sentez edebilmesi, timomalarda AchR veya bazı subünitelerine benzeyen bir protein ekspresyonu olması gibi özellikler, timusun otoimmun patogenezdaki rolünü desteklemektedir (7).

Timustan Ach-R antikor salınımı olmaktadır. fakat bu durum erken fazda ya da uzun süreli hastalarda olmamaktadır. Aslında timusun patogenezdaki asıl rolü de bu değildir.

Timik hücreler, periferik lenfositlerde Ach-R antikor üretimini arttırırlar; bu etkiden sorumlu timik hücreler, yüksek olasılıkla T-helper hücreleridir. Bu da timusta Ach-R’lerin sensitize olması fikrini desteklemektedir. Bununla , timektominin faydası açıklanabilir. Timektomiden sonra serum anti-Ach-R’leri süratle düşmekte olup, azalma tedricen, 6-12 haftada gerçekleşebilir. Ancak bazen azalmamakla birlikte artış gösterebilir. Bundan anlaşıyor ki, anti-Ach-R’lerin tek üretim yeri timus değildir, lenf nodülleri de Anti-Ach-R üretmektedirler. Timektomi ile antijen kaynağı uzaklaştırılmış olunur (7,14,18).

2.5. EPİDEMİYOLOJİ:

MG, nadir bir hastalık olup, hastalık insidansı $5-10.10^6$ / yıl olarak bildirilmektedir. MG prevelansı, $24-125.10^6$ arasında değişmektedir. Hastalık her yaşta görülebilsede, olguların %90’ ı erişkindir.

10 yaşın altında myastenik hastaya rastlanması enderdir. Hastalığın sıklığı, erkeklere göre, kadınlarda 2 kat daha fazla görülmektedir. Kadınlarda en sık görülme yaşı 20-30 ve 50 yaş üstüyken, erkeklerde en çok görülen yaş 50’nin üzerindedir. Hastalık genç kadınlarda, genç erkeklere göre daha çok görülmektedir. Yaşlılarda ise kadın ya da erkek farkı bulunmamaktadır (10,14).

2.6. KLİNİK BELİRTİLER:

MG, iskelet kaslarının kolay yorulması ve kuvvetsizliği ile karakterize bir hastalıktır. Başlangıç sinsidir, subakut ya da ender olarak akut başlayabilir. MG’ de hastalık semptomları çoğu zaman spontan ortaya çıkmakla birlikte, duygusal stres, enfeksiyon, aşı, anestezi, gebelik, ilaç kullanımı ile ilişkili olarak da başlayabilmektedir. Hastalık semptomları, 3 karakteristik özellik göstermektedir (1,6,8,14):

- 1- Kas güçsüzlüğü derecesi dalgalanma gösterir. Hastaların kas gücü, gün içinde değişir, istirahatla düzelir. Egzersizle artar.
- 2- Kas güçsüzlüğünün vücuttaki dağılımı yer yer farklılık gösterir. Oküler ve / veya bulber kasların etkilenmediği myastenik hasta çok nadirdir.
- 3- Ach esterazlara yanıt, bir yerden bir yere değişiklik gösterir. Bu özellik tanı açısından da önemlidir.

MG’ de semptomlar egzersizle kötüleşip, istirahatla azalabildiği gibi, genellikle klinik, kısmi remisyon ve alevlenmelerle seyrederek ve karakteristik bir özellik olarak gün içerisinde, hatta saatler saate değişiklik göstermektedir. Ancak dinlenmekle veya kimi zaman ilaçla düzelme görülse de, ilaçla tedavide, bazı zamanlar düzelme görülmemektedir. Kadınların %10’unda ve erkeklerin %20’sinde görülen bu durum, kasların zayıflaması ile karakterizedir ve kalıcı yorgunlukla kendini gösterir buna “myastenik myopati” denir (genellikle daha sık görülmektedir) (1,6,8,14).

Myastenik myopati, özellikle ekstraoküler kaslarda, triseps brakide ve kuadriseps femoriste izlenmektedir. MG’ nin tipik kliniği, düzelebilir yorgunluk olup, bu özellik herhangi bir safhada görüldüğünde tanı açısından karakteristiktir.

Hastaların %50’ sinde başlangıçta göz kasları tutulmuştur. Bunu konuşma, yutma, çiğneme bozukluğu ve nadir olarak jeneralize ekstremita güçsüzlüğü izlenmektedir. Oküler semptomlar, çift görme ve / veya pitozdan ibarettir. Unilateral ve / veya bilateral asimetrik pitoz gibi bulgular MG için spesifiktir (1,3,14,16,19).

Bulber semptomlar, en çok konuşma, yutma ve çiğneme güçlüğü şeklinde kendini gösterir. Ekstremita zaafı, okülobulber semptomlara eklenir. Boyun kaslarının tutulması sonucu, başı dik tutamama ve çene kaslarının tutulması sonucu, alt çenede düşüklük gibi şikayetler ortaya çıkabilir. Ancak üst ekstremita ve proksimal kas tutulumu, alt ekstremita ve distal kas tutulumuna göre daha siktir. En ağır formunda solunum güçlüğü görülür.

Spontan remisyon, hastalığın herhangi bir döneminde olmakla beraber en sık hastalık başlangıcından ilk 1-2 yıl içinde görülür. Spontan remisyon, oküler MG’de, jeneralize

olanlara göre daha sık görüldüğü dikkati çekmektedir. Simpson'un gözlemine göre MG'de relaps riski, ilk 1 yıl içinde ve 4. - 7. yıllar arasında daha yüksektir. Bu zamandan sonra hastalık stabilize olur ve relaps riski azalır.

Hastalığın maksimum şiddetinin 2/3 olguda ilk yıl, %83 olguda ise ilk 3 yıl içinde olduğu gösterilmiştir.

MG'de mortalite oranı, geçmişte %30'lara ulaşırken, günümüzde yeni tedavi yöntemlerinin uygulanmasıyla, %5' in altına düşmüştür. Yine de hastalığın ilk bir yılı, ölüm riskinin en yüksek olduğu dönem olarak bilinmektedir (1,3,14,16,19).

2.7. SINIFLAMA:

MG' de kas güçsüzlüğü ve yorgunluğu ön plandadır. % 85 olguda göz kapakları da etkilenmektedir. Ptoz ve diplopi görülebilir ve / veya yutma zorluğu ve ağır şekillerde solunum yetmezliği görülür. Bu klinik formundan yola çıkarak Osserman ve Genkins 1971 yılında, MG' i 4 gruba ayırmışlardır; (22)

1. Grup : Oküler MG

2. Grup : a- Hafif jeneralize MG (Krizler yok, ilaca yanıt var.)

b- Orta jeneralize MG (İskelet ve bulber kaslar tutulmuş, ilaca yanıt yetersizdir.)

3. Grup : Akut fulminan MG (Haftalar ya da aylarca süren bulber belirtiler görülebilir. Timoma sıkıdır, ilaca yanıt çok azdır).

4. Grup : 1. ve 2. Grup gibi başlayan, 2 yıl sonra hızlı olarak fulminan MG' e dönüşür. Mortalite çok yüksektir. (22)

Campston ve arkadaşları ise, hastalık başlangıç yaşına, timoma varlığına, anti-Ach-R antikor düzeyine ve HLA halotip asosiasyonuna göre MG' i altı gruba ayırmaktadır: (1,3,7,14)

A Grubu :

- Timoması olan
- Yaşlı olmayan
- HLA asosiyasyonu olmayan
- Anti-AchR antikor titresi artmıştır

B Grubu :

- 40 yaşın altında başlayan MG
- Kadın predominansı olan
- Timoması olmayan
- HLA-A1, HLA-B₈,HLA-DRW₃ ile asosiye

C Grubu :

- 40 yaşın üstünde başlayan MG
- Erkek predominansı olan
- Timoması olmayan
- Anti-AchR antikor titresi düşük
- HLA (A₃, B₇, DRW₂) ile asosiye

MG heterojen hastalıktır, yani alt gruplara ayrılabilir. Bu alt grupların farklı özellikleri vardır. Hastalığın çeşitli faktörlerle olan ilişkisini incelerken hastaların tümünü değil de, grupları ele almak daha doğru olabilir. MG, değişik kasları etkileyebilir, çoğunlukla oküler MG olmasına rağmen, nadiren jeneralize MG de görülebilir (22).

2.7. 1. OKÜLER MG:

MG hastalarının % 15 - % 20'sinde, sadece oküler bulgular görülebilir. Bu da levator palpebral süperior kasında ve / veya ekstraoküler kaslarda görülen ve flüktuasyon gösteren güçsüzlük ile tanımlanmaktadır. Oküler kasların zaafı, hastaların büyük bir çoğunluğunda, başlangıç semptomu olabilir (% 90) ancak diğer miyopatik hastalıklarla ayırt etmek gereklidir; ör. Pür miyopati.

Oküler MG tanısı alabilmek için, en az 2 yıl boyunca sadece oküler kaslarda sınırlı kalması gerekir. Oküler MG'li hastalarda ptoz ve intermittant diplopi en yaygın bulgulardır. Ptoz, parlak güneş ışığı ile veya göz seviyesinin üstünde bir objeye sabit bakmakla ortaya çıkarılabilir. Unilateral veya bilateral olabilir. Diplopi ise, okuma sırasında veya emosyonel durumlarla ortaya çıkabilir. Genellikle geçici olur, nüks edebilir. Ancak normal pupiller fonksiyonlar yanında, eksternal oftalmopleji ve ptoz karakteristik olup, diğer miyopatilerden ayırt edilebilir. Oküler MG ancak % 11 olguda jeneralize myasteni formuna dönüşebilir (6,14,22).

2.7. 2. JENERALİZE MG:

Oküler kasların yanı sıra, herhangi bir iskelet kasının tutulumu varsa, bu form jeneralize MG olarak tanımlanır.

Bu formda, vakaların % 70' inde oküler kasların dışında fasiyal ve farenks kasları da zayıflamıştır; ısıklık çalamama ve gülümsemekle dudakların vertikal olarak yükselmesiyle test edilebilir. Masseter kaslarının tutulumuyla çiğneme ve ağız kapama fonksiyonunda kusur olabilir. Konuşma nazoniktir ve dil kaslarında zayıflama görülebilir.

İskelet kaslarının, tutulması ancak ileri vakalarda olabilir. Örneğin, boyun kaslarının tutulmasıyla başını tutamama, ekstremiteler tutulumuyla yürüme zorluğu ve interkostal kasların tutulumuyla solunum yetmezliği ortaya çıkabilir. Sadece düz kaslar tutulmaz (1,3,14,23).

MG'nin klinik seyri, birçok faktöre bağlı olarak değişik ölçüde şiddetlenebilir. Enfeksiyonlar, emosyonel durum, genel yorgunluk, gebelik, uykusuzluk, karbonhidrattan zengin yiyecekler, alkol kullanımı, immünizasyon, aşırı ısıcağa maruz kalma, menstürasyon, anestezi uygulaması, amonyum bileşimleri gibi ilaçlar, hipo veya hipertiroidizm gibi hastalıklar MG'yi presipite edebilir ya da şiddetlendirebilir. Timoma'lı vakalarda klinik tablo daha ağır seyreder.

Remisyonlar hastalığın ilk yıllarında olabileceği gibi, ölümler de en sık, hastalığın ilk yılında görülür. Eğer hastalık bir yıl veya daha uzun süre remisyon girer ve daha sonra tekrar ederse buna "progressif form" denir. Bu tür vakalarda, en tehlikeli periyod, remisyonun 4-7 yıldan sonraki yıllardır. Bu süreden sonra, genellikle hastalık stabilize olur ve relapslar çok nadirdir. Ölümler ise daha çok akciğer komplikasyonlarıyla ilişkilidir (1,3,14,23).

MG, klinik açıdan çeşitli gruplara ve kategorilere ayrılabilceği gibi biyokimyasal olarak da sero-negatif ve sero-pozitif olarak ikiye ayrılabilir. Serum Anti-Ach-R antikor varlığından yola çıkarak, sero-negatif ve sero-pozitif olmak üzere, MG hastalarının serumunda %60-%90 oranında, Anti-Ach-R antikorları saptanır. Bu antikorlar, MG için spesifiktir ve sadece % 10 – 20 oranında serumda bulunmayabilir. Bazen de ilk incelemede negatif iken, ikinci denemede pozitif bulunabilir. Bu yüzden, sürekli antikorları negatif kalanları "sero-negatif MG" olarak adlandırılabiliriz.

Sero-negatif hastalarda, hastalığın oluşum mekanizması iyi bilinmemekle birlikte, patagonezinde yine immün mekanizmalarının rol oynadığı, ancak sero-pozitiflere göre daha farklı bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bir çok sero-negatif hastaların, aynı

sero-pozitif hastalar gibi, immunosüpressif ilaçlara, plasmoferez ve timektomiye iyi cevap vermesi ve sero-negatif hastaların diğer otommün hastalıklarla birlikte görülmesi, MG patogeneğinde immün faktörlerin esas rol oynadığını bir kere daha destekler.

Oluşan bu antikorlar IgM natüründe olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda ise sero-negatif hastaların serumunda kasa spesifik tirozinkinaz reseptörüne karşı antikor üzerinde duruluyor. Bu reseptörler, sinaps oluşumu sırasında arjininin indüklediği Ach-R'lerinin, kümeleşmesini sağladığı düşünülmektedir.

Sero-negatif olan hastalar, sıklıkla oküler MG'lidirler. Jeneralize MG'ler ise, nadiren sero-negatif'lidirler. Ancak sero-negatif'li jeneralize MG'liler, genellikle kadın ve erken yaşta başlayan vakalardır. Sero-negatif'lerde hastalığın seyri, sero-pozitif'lere göre daha iyi olduğu bilinmektedir.

Timus patolojisi açısından sero-negatif'liler, sero-pozitif'lilere göre farklılık göstermektedir. Sero-negatif olanlarda, timoma görülmezken, sero-pozitif olanlardan özellikle erken başlangıçlılarda sıklıkla timus hiperplazisine rastlanmaktadır (1,2,5,10,14,16).

2.7. 3. GEÇ YAŞTA BAŞLAYAN MG:

Yaş arttıkça, giderek artan oranda, MG görülme olasılığı artmaktadır. 60 yaşın üzerinde ise, giderek oran azalmaktadır. Ancak, son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, yaşlı popülasyonda, MG insidansının arttığı gösterilmiştir. Bu grupta kadın, erkek oranı eşittir.

MG'li hastaların % 50'sinde başlangıç semptomları, oküler bulgulardır. Bulber ve / veya ekstremitte güçsüzlük belirtileri nadir olup, bir uçta sadece % 30 oranında sadece oküler bulgular varken (Osserman I), diğer uçta solunum güçsüzlüğüyle seyreden ağır MG olguları görülmektedir.

Yaşlı vakalarda, Anti-AchR antikor düzeyi %75 - %86 olarak pozitif bulunmaktadır ve anti-çizgili kas antikorları da sıklıkla yüksek saptanmaktadır.

Timoma bu grup vakalarda daha sık olup, genellikle diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülmektedir. Hipotiroidi en sık eşlik eden hastalıktır.

Uygulanan tedavilerin yan etkileri nedeniyle yaşlı MG'li vakalarda tedavi zordur ve bu da prognozu ve mortaliteyi etkilemektedir. Ancak steroid tedavisiyle bu grupta iyi sonuçlar alınırken, Azotioprine etkisi tartışmalıdır. Timektomi sonrası yüksek oranda remisyonlar bildirilmiştir (1, 5, 10).

2.8. MG' DE TANI YÖNTEMLERİ:

MG' de tanı, sadece karakteristik anamnez ve nörolojik muayene ile konulabilineceği gibi, yardımcı testler de tanı kesinleştirilebilir. Anamnezde, tekrarlayan hareketle artan ve dinlenmeyi takiben düzelme eğilimi gösteren kas güçsüzlüğü ve yorgunluğu, MG' i düşündürür.

Nörolojik muayene ile kas güçsüzlüğü ortaya konulabilir ve istirahatla semptomların düzelmesi veya azalması MG tanısında en değerli ve önemli kriterdir. Yine de teşhiste şüphe mevcutsa yardımcı incelemeler ve testler tanıyı kesinleştirir. Bu yardımcı yöntemler içinde en değerli ve spesifik olanları şöyle sıralayabiliriz:

- 1- Farmakolojik testler
- 2- Elektrofizyolojik testler
- 3- İmmünolojik testler
- 4- Diğer yardımcı testler

2.8.1. Farmakolojik Testler :

- Tensilon (Edrophonium Chloride) testi
- Neostigmine testi
- Kürar testi
- Kinin testi
- Deksametonyum testi

Bu testler içinden Tensilon ve Neostigmine testi en sık uygulanan yöntemlerdir. Ayrıca myastenik krizlerde de bu test uygulanabilir. Tensilon testi 2-10 mg dozlarda, IV uygulanır ve 2-3 dakika sonra etkisi ortaya çıkar. Tensilon asetilkolinin, postsinaptik membranda yıkılmasını inhibe edip, periferik Ach artışına sebep olur. Böylece motor fonksiyonlarda da artış görülür.

Tensilon testini uygulamadan önce bazı talimatlara uyulmalıdır.

- Şayet antikolinesteraz ilaçlar kullanılıyorsa test uygulaması 24 saatten önce kesilmelidir.
- 0,5 mg Atropin sülfat yapılmalı
- Normal Saline 1 ml IV uygulanır, bu plasebo etkiyi karşılaştırmak için önemlidir.
- Edrofonyum önce 2 mg IV verilir ve herhangi bir aşırı duyarlılık olmazsa geri kalan 8 mg yavaş IV enjekte edilir. Klinik iyileşme 30” – 60” içinde ortaya çıkar
- Her enjeksiyon arasında 1-2 dk zaman aralığı olmalıdır.

ALS, periyodik paralizi, polimyozi, Eaton-Lambert sendromu, miyorelaksan kullanımında olduğu gibi, yanlış pozitif sonuç alınabilir. Ayrıca genel anestezi altında opere olmuş hastalarda, postoperatif ilk 48 saatte Tensilon testi uygulanırsa, yanlış pozitif sonuç elde edilip, yanıltıcı olabilir.

Tensilon testinde, oküler vakalarda başarısız olunabilir. Bu durumda neostigmine testi düşünülebilir. Diğer önemli ayrıntı; hasta ilaç kullanıyor ve tensilon testi uygulanacaksa, test riskli olabilir. Bundan dolayı Atropine ve solunuma yardımcı aygıtlar hazır bulundurulmalıdır. Vital kapasite 1 ml / min / m²' nin altına düşerse test kesilmeli ve hasta entübe edilmelidir. Tensilon testi sadece MG tanısında değil, kolinerjik ve myastenik kriz ayrımında da büyük önem taşır. Neostigmin testi 1,5 mg IM uygulanır, klinik düzelme 10-20 dk içinde başlar ve 30 dk' da maksimum seviyeye ulaşır.

Kalp ve gastrointestinal sistem üzerine olan muskarinik etkiden dolayı neostigmine verilmeden hemen önce 0,6 mg atropine IM olarak uygulanmalıdır. Klinik düzelme minimum 1 saat içinde ortaya çıkar, vakalarda yorgunluğun azalması tipiktir (1,3,14,24).

2.8.2. Elektrofizyolojik Testler:

MG' de, klinik tanıya yardımcı olarak EMG'ye başvurulmaktadır. Nörolojik muayene ve anamnez ile tanı konulması subjektif olur. İlaçların etkisini izleme bakımından ve objektif değerlendirme için EMG'den yararlanmak daha doğru olur.

MG vakalarında, arka arkaya verilen elektrik şoklarla meydana getirilen kas aksiyon potansiyel dizileri, jeneralize yayılım gösteren bir vakada, oldukça tipik değişimler gösterir. Test birden fazla kasa uygulanmalı, tutulan kasların proksimali daha çok afinite gösterdiğinden, inceleme yaparken, bu özelliği göz önünde bulundurmak, testin başarısı ve anlamını artıracığından, doğru tanı koyma ihtimali artar.

Elektromyografik incelemelerden, repetitif sinir stimülasyonu (RNS) ve tek lif EMG (Single Fiber EMG), spesifik yöntemlerdir. Özellikle tek lif EMG'nin % 75 tanı değeri vardır. Tipik bir vakada, 3" – 5" frekanslı uyarıların, 1,5 dk süreyle uygulanması, kas aksiyon potansiyellerinde progressif amplitüt düşmesine yol açar. Bu düşüşlerin görülmesi genellikle bizi tanıya götürse de, tanımlayıcı olması bakımından, tensilon testi ile, bu amplitüt değişimlerinin düzelip düzelmeyeceği kontrol edilebilir. Bunun için 10 mg' lık tensilon IV verildikten 1 dk sonra, elektrofizyolojik test tekrar uygulanır ve defektin azalıp kaybolduğu izlenirse tanı kuşkusuz MG lehine olur (23,24).

2.8.3. İmmünolojik Testler:

Serumda, Ach-R'lerine karşı antikorların tespit edilmesi, MG' te güvenilir bir tanı yöntemidir. En çok kullanılan tanı aracı antikor, Ach-R'lerine affinitesi yüksek olan ve kobra yılanından elde edilen, bir nörotoksin olan α -bungarotoksindir. Çözünmüş insan iskelet kası, bungarotoksin ile muamele edilir ve Ach-R antikorları bu bileşkeye bağlanırlar. Bileşke çökeltisi elde edilerek, radyoaktif incelemeyle, serumdaki Ach-R antikorları tespit edilmektedir. Oküler MG' de %50, jeneralize MG' de ise % 21 vakada saptanmıştır. Ancak antikor titre ve düzeyi, hastalığın şiddetiyle korelasyon göstermez.

Sonuç olarak, 1895 yılında "MG Pseudoparalizisi" adıyla yola çıkan çalışmalar, günümüzde yerini "Otoimmün MG"e bırakmıştır (9,14,18,21,23,25).

2.8.4. Diğer Yardımcı Yöntemler:

Bu yöntemler içinde, timoma varlığı önemli olabilir. Burada akciğer grafisi, thoraks MRI veya CT önemli rol almaktadır. MG' e eşlik edebilen başka otoimmün hastalıkların varlığının olasılığı büyük olduğundan, Hipotiroidi başta olmak üzere, Pernisyöz anemi, Romatoid artrit, Ülseratif kolit, Sjögren sendromu, SLE, Sarkoidoz, Glomerülonefrit gibi hastalıkların mevcudiyetini ortaya koymak için, patolojiye yönelik spesifik ve non-spesifik yöntemlere başvurulabilir (2,23,24,25).

2.9. TEDAVİ:

Son 30 yıl içinde, MG tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Tedavi seçeneklerinin (immüsupresifler, plazmaferez ve immünglobülin gibi hızlı immünoterapi sağlayan ajanlar, erken dönemde timektomi) ve bakım tekniklerinin gelişerek devreye girmesi, bu hastalıkta mortalite ve morbitite oranlarını, dikkat çekici oranlarda düşürmüştür. Bu nedenle hastalığa artık "MG" yerine "Otoimmün Myastenia" denilmesi teklif edilmektedir (2,6,11,13,14,15,17,18,23,24).

MG tedavisi 3 düzeyde ele alınabilir;

- 1- Semptomatik Tedavi
- 2- İmmünosupressif Tedavi
- 3- Timektomi

2.9.1. SEMPTOMATİK TEDAVİ:

Bu amaçla, kolinesterazı farmakolojik olarak inhibe eden ve nöromusküler kavşak güvenliğini artıran, antikolinesteraz ilaçlar kullanılmaktadır. 1930 yılından itibaren kullanımda olan bu ilaçlar, asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek, asetilkolin'in sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasına ve postsinaptik reseptörler üzerine etkisinin uzun sürmesini sağlar. Böylece, motor son plaktaki disfonksiyonunu geçici olarak düzeltirler, nöromusküler kavşak güvenliğini artırır, klinik olarak kas güçsüzlüğü ortadan kaldırır.

Bu gruptan, neostigmin, piridostigmin, edrofonyum, ambeniyum gibi ilaçları sayabiliriz. Bunlar, kan – beyin bariyerini geçemezler, etkileri periferik motor ve kolinerjik sinapslar üzerine olup, reversibl etkilidirler. Fizostigmin, galanthamine HCl' de sayılabilir, ancak bunlar santral etkili olup kan – beyin bariyerini geçerler. Piridostigmin (= mestinon), 60mg'lık tabletler halinde, 4 - 5 saatlik aralıklarla verilebilir. İlacın ortalama etkisi, 30' – 60' içinde başlamaktadır. En az 3 saat aralıklarla verilebilir. Maksimum doz kısa, süreli olmak şartıyla 3- 4 saatte bir 90 mg'dır. Hastanın giderek artan dozlara ihtiyaç gösteriyor olması, klinisyeni progressif bir kötüleşme, hatta myastenik kriz ihtimali yönünden dikkatli olmaya sevk etmelidir. 180 mg'lık yavaş salımlı tabletler, gece dozu olarak kullanılabilir. İlaça bağlı, muskarinik yan etki olarak abdominal kramplar, bulantı kusma, oral ve bronşiyal sekresyonlarda artış ve diyare görülebilir. Bu etkiler, 2-3 kez, 0,2 – 0,5 mg dozlarda atropine kullanımıyla veya uygun etkili bir antikolinerjik olan Levsineks (hyoseyamin sülfate)'in 0,375 mg, günde 2 kez kullanılmasıyla azaltılabilir.

	<u>Oral</u>	<u>İM</u>	<u>İV</u>
Piridostigmine	60 mg	2 mg	0,7 mg
Prostigmine-bromide	15 mg	1,5 mg	0.5mg
Mestinon – SL	180 mg	--	--

2.9.2. İMMÜNOSÜPRESSİF TEDAVİ:

MG' de, tedavinin yönlendirilmesi açısından hastanın hangi klinik grupta olduğu önemlidir. Kortikosteroidler (CS), timektomi ve diğer immünosüpressanların önemli rolünü unutmamak gerekir.

CS'nin MG' de kullanımı 1940'larda denenmiş, yaygın kullanım alanı bulması, hastalığın otoimmün kaynaklı olduğunun gösterilmesi sonrası olmuştur. AchR'lerine karşı, lenfosit reaktivitesini baskılayıcı etkisi ve ortalama 3 ay içinde Ach-R düzeylerini düşürdüğüünün bildirilmesi, ilacın spesifik immünoşüpressif etkileri arasında sayılmaktadır. CS'lerle %80 oranında, hastada düzelme oranları verilmektedir. Ancak yan etkileri yönünden dikkatli olunmalıdır. Hastaların % 50' sinde hafif dereceli, % 10 nunda ise daha ağır olarak, ilk 2 hafta içinde steroidlere bağlı kötüleşme görülmektedir. Sıklıkla, ilk kullanımından sonra, 5. günden başlayan kötüleşme ortalama 4-5 günde gerilemektedir. Bu nedenle, dozun yavaş olarak artırılması önerilmektedir. Semptomların ağır seyrettiği hastalarda, steroid öncesi plazmaferez uygulanması, intravenöz immünoglobulin (İVİG) veya azotipirin (AZT) ile kombine immünoşüpressif tedavi başlanması düşünülmektedir. Tipik bir uygulama olarak, metilprednisolon veya prednisolon 1 mg / kg / gün dozda başlanabilir ve remisyon elde edilinceye kadar, birkaç hafta bu dozlar korunur. Remisyon sonrası, 100 mg / gün dozuna geçilebilir, daha sonraki haftada 5-10 mg'lık dozlarla yavaş olarak azaltılmaya başlanabilir.

Bir başka uygulama önerisi; 15-20 mg' lık düşük dozlarda başlanarak, 3-5 günde bir 5 mg' lık dozlarla artırarak günlük ortalama, 50-60 mg idame dozuna erişilebilir. Steroidlerin ortalama etki süresi, maksimum doza ulaşması, hastaların % 90'ında yaklaşık 3 hafta olduğu bildirilmektedir. Maksimum etki ise, yaklaşık 6-9 ay içinde görülür ve bundan sonra günlük doz yavaş yavaş azaltılır. Bunun için, bir gün, günlük dozun yaklaşık 2 katı uygulanabilir ve bir sonraki gün yani "off" günde çok daha düşük dozlarda devam edilir. Kalıcı düzelme sağlandıktan sonra, günlük 10 – 20 mg' lik düşüşlerle iyilik halinin eşğine ulaşana kadar devam edilebilir. Şayet kötüleşme olursa bir önceki doza geri dönmek uygun olur. Yan etkiler baş gösterirse ve klinik gerileme olursa, ek bir immünoşüpressif tedavi planlanmalıdır. CS, Ach sentezini arttırdığı, timik kitleyi ve lenfatik dokuyu azalttığı görülmüştür. CS tedavisi sırasında antikolinesteraz ilaçlar, 1-2 aylık bir zaman periyodu içinde yavaşça azaltılarak kesilebilir. Bazen tamamen kesilmese de düşük dozlarda CS'lerle birlikte devam edilir. Şayet güneşirı programı kullanılıyorsa, CS almayan veya düşük doz alınan günde antikolinesterazla devam edilebilir.

CS yan etkisi olarak, GİS-kanamaları, osteoporoz, diyabet ve katarakt önem taşır. Bu nedenle tedaviye mide koruyucu, kalsiyum ve D vitamini de eklenmelidir (6,12,13,16,17,18).

2.9.2.1. AZOTİOPRİN (AZOTHİOPRİNE; IMURAN) (AZT):

Bir purin analogu olan bu ilaç, 6-merkaptopurin'e dönüşerek antijen ve mitojenle uyarılmış T hücrelerini baskılayarak etkili olmaktadır. AZT'nin serumdaki Ach-R antikorlarını azalttığı ve deneysel otoimmün MG oluşumunu engellediği tespit edilmiştir.

AZT, steroid tedavisine cevap vermeyen hastalarda kombine veya tek başına kullanılmaktadır. Ağır MG'lilerde timoma ile beraber ağır MG kliniği bulunan hastalarda azotiyoprin ve siklofosfamid kullanılabilir. Günlük doz 1-2,5 mg / kg'dır. Klinik iyileşme 6 ay - 1 yıl içinde olur ve maksimum cevap 2 yılda alınır. Hastaların % 50' den fazlası önemli bir iyileşme gösterirken, % 15' i remisyona girer. Martens ve arkadaşları 150 – 200 mg / gün Azothioprine ile tedavi edilen hastalarda, % 40 remisyon tespit etmiştir. Newsom – Davis ve arkadaşları, günlük 2,5 mg / kg dozda AZT'yi, timektomi yapılmış veya prednison kullanan ve plazma değişimi yapılan gruplarda kullanmışlar, sonuçta bu gruplar arasında önemli bir farklılık tespit edememişlerdir. Bazı çalışmalar ise günlük düşük dozlarla başlamış ve günlük 50 mg' lık doz ile başlanarak, haftada bir 50 mg'lık artışlarla, 150-200 mg idame tedaviye ulaşmışlar.

Karaciğer fonksiyon testleri ve beyaz küre değerleri yakın olarak izlenmelidir. Lenfosit değerleri 800-1000 / mm³ ve lökosit değerleri 2500 / mm³'den az olmamalıdır ve bu yönde düzenli takip büyük önem taşır.

Nadir rapor edilen, ancak önemli bir diğer yan etki malignansi ve lenfoma gelişme riskidir ve ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır (13,14,18,24).

2.9.2.2. SİKLOFOSFAMİD (CYCLOPHOSPHAMİDE):

MG tedavisinde, sitotoksik immünosüpressif tedavinin yeri olmasına rağmen, hangi tip MG' in bu tedaviye iyi yanıt verdiği veya hangisinin daha etkili olduğu henüz açıklık kazanmamıştır.

Bu ilaçların verimliliği bilinmekle beraber, daha çok diğer tedavileri tolere edemeyen veya cevap vermeyen hastalarda kullanılır.

Cyclophosphamide kullanımı, MG' de daha sınırlıdır. Perez ve arkadaşları, Cyclophosphamide ile tedavi ettikleri hastaların % 86' sı, 24 aylık tedavi sonrasında, % 100' ü ise 32 aylık tedavi sonrası asemptomatik olmuşlardır.

Günlük doz, 1-2 mg / kg olarak başlanabilir. Azotioprine ve Cyclophosphamide tedavileriyle timomalı olgularda iyileşme derecesinin daha belirgin olduğu ancak timomalı' ların neden tedaviye daha iyi yanıt verdiği belirsiz kalmıştır. Prednizone,

antikolinesteraz ve timektomi ile tedaviye cevap refrakter kaldığında, cyclophosphamide ile tedavinin çok etkili olduğu gözlenmiştir.

Cyclophosphamide ile yapılan, prospektif çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalarda, MG tedavisindeki etkisi gösterilmiştir. Cyclophosphamide, AchR antikor seviyelerini de düşürmektedir. Ciddi toksik yan etkileri nedeniyle ancak CS ve AZT'nin etkili olmadığı vakalara saklanmalıdır. Hastalar, akut nefrotoksisite, hipertansiyon, hepatotoksisite, hirsutizm ve malignansi açısından izlenmelidir. Kreatinin düzeyi, 2 mg / dl'den yüksek düzeylere ulaşır, ilaç kesilmelidir (18,24).

2.9.2.3. PLASMAFEREZ:

Plazmanın belirli bazı yöntemlerle değiştirilmesine plasmaferez denir. Bu teknikle 2 – 4 litre hasta plazması, önceden hazırlanmış, saflaştırılmış insan protein fraksiyonu (% 50), fizyolojik konsantrasyonlarda Ca²⁺ ve K⁺, dekstran (% 25) ve ringer laktat (%25) ilavesi bir hücre ayırıcısı ile değiştirilir edilir. Bu işlem heparine veya asit-sitrat dekstroz ile antikoagülasyon yapılarak sürdürülür (26).

Plasmaferez'in MG' deki endikasyonları ;

- 1- Myastenik Krizde
- 2- Bulber MG ve solunum kaslarının kontrol edilmediği, hızlı progresyon gösteren MG' li hastalar,
- 3- Timektomi öncesi ve sonrası,
- 4- Yüksek doz steroid tedavisini tolere edemeyenler,
- 5- Tedavi sırasında myastenik belirtilerde artma gösteren hastalarda,
- 6- Diğer tüm tedavilere dirençli hastalarda uygulanır.

Uygulama, 5 gün, hergün veya gūnaşırı bir uygulamayla, haftada 2-3 kez toplam 6 değişim önerilmektedir. Maksimum yanıtın 7-10 gūnde olduğu, iyileşmenin ise, birkaç gūnden, 4 haftaya kadar uzadığı gözlenmiştir. Bu tedaviyle birlikte, CS veya diğer immūnosūpressanların, iyileşmenin kısa süreli olmaması için verilmesi önerilmektedir.

Plasmaferez ile dramatik iyileşmeler saptanmıştır. Bu yöntemle Ach-R antikor konsantrasyonları azalır; ancak bu azalma geçicidir. IgG, hem ekstra, hem de intrasellüler kompartmandan alınarak çıkarılır, ancak 12 saat sonra yeniden dağılım gösterir.

Bazen, plamaferaz sonrası, rebound antikor artışı olabilir. Ancak antikor titresi, plasmaferaze cevap için bir ölçüt değildir. Çünkü serumlarında Ach-R antikorları bulunmayan MG' li hastalarda da klinik düzelme saptanmıştır.

Plasmaferaz ile MG' de iyi sonuçlar alınması, Ach-R antikorlarından başka bir maddenin uzaklaşmasıyla olabileceğini düşündürmektedir. Bu tedavide, hipopotasemi, hipotansiyon, sitrata bağlı ürtiker, enfeksiyon, tromboz ve emboli gibi istenmeyen yan etkiler görülebilir. Hasta antikolinesteraz ilaç kullanıyorsa, bu tedaviden sonra, antikolinesteraza ihtiyaç azalabilir. Bu yüzden tedavi yeniden gözden geçirilmelidir; aksi takdirde hasta kolinerjik krize girebilir.

Plasmaferaz için yaş sınırı yoktur, ileri yaş grubunda ciddi kalp yetmezliği yoksa, İVİG tedavisi tercih edilmelidir. Triptofan –polivinil alkol jel kullanarak gerçekleştirilen immüno-absorbsiyon tekniği, plasmaferaze alternatif uygulanabilir (13,26).

2.9.2.4. İNTRAVENÖZ İMMÜNOGLOBULİN:

Hızlı bir immünoterapi sağlanması yönünden, plasmaferaz için belirtilen durumlarda İVİG ile de başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Tam olarak hangi mekanizma ile etkili olduğu bilinmemekle birlikte, birden fazla yolla immünomodülatuar etki gösterdiği düşünülür. Bunlar arasında, makrofaj Fc reseptörünü bloke edebilmesi, antikor üretimini baskılamaları, dolaşımdaki süperantijenleri, kompleman ürünlerini inhibe edici etkileri ve aktive T hücrelerini baskılayıcı etkileri sayılabilir. 0,4 gr / kg / gün dozlarda 5 gün devam edilir, ancak 8-12 hafta sürebildiği belirtilmektedir.

Baş ağrısı, titreme, ateş gibi yan etkiler, uygulama öncesi parasetamol veya asetaminofen gibi ilaçlar verilerek önlenabilmektedir. Akut böbrek yetmezliği riski nedeniyle her hastanın, uygulama öncesi, böbrek fonksiyonları değerlendirilmeli ve anafilaksi riski yönünden de IgA düzeylerinin normal olduğu kontrol edilmelidir (23).

2.9.3. TIMEKTOMİ:

MG tedavisinde timektomi'nin yerini ve yararlarını tanımlamadan önce, MG ile timus ilişkisi gözden geçirilecek.

MG ile timus ilişkisi, ilk defa 1901 yılında Laquer ve Weigert tarafından bildirilmiştir. Daha sonra, Bell ve arkadaşları, MG' li hastalarının otopsilerinde timus dokusunun genişlediğini veya tümör içerdiğini göstermiştir. Timus' un immünolojik rolü ve MG' deki otoimmün mekanizması ise ancak 1960' lı yıllarda gösterilmiştir.

Bir lenfoid organ olan timus, en büyük hacmine doğumda ulaşır ve immünite açısından en aktif olarak neonatal periodda rol oynar. Puberte'den sonra ise lenfo-epiteliyal yapının yerini yağ dokusu alır ve timus küçülür.

MG'lerde, timus'un T ve B hücreleri, immün cevapta periferik T ve B hücrelerine göre daha fazla sorumlu bulunmuştur.

Timomalı hastalar daima seropozitifler ve serumlarında Anti-Ach-R antikor düzeyi, timoması olmayanlara göre daha yüksektir ancak tek başına tanı koydurucu değildir.

MG'li hastaların %10 - %15'inde timoma görülür. Timoma yaşlılarda, sık, genç MG' lilerde ise nadirdir. Hastalık, timomalı hastalarda, timoması olmayanlara göre daha kötü prognozludur.

MG' li hastada timektomi elektif bir uygulamadır. Dolayısıyla hasta timektomi öncesi mutlaka stabil duruma gelmiş olmalıdır. Timik kitle saptanmış bütün myastenikler, timektomi adaydır.

Timus'un, immün sistemin gelişiminde oynadığı rol nedeniyle çocukluk ve adolesan dönemi için timektomi önerilmemektedir. Ayrıca timik kitle şüphesi olmayan oküler myasteniklerde de timektomi önerilmez. Operasyon sabahı antikolinesterazlar kesilir, entübasyon sırasında depolarizan kas gevşetici kullanılmamalıdır. Timektomi sonrası kalıcı iyileşme, hastalık başlangıcı 40 yaştan önce olan timomasız hastaların % 60 - % 70' inde 6-12 ay içinde görülmektedir (2,8,11,15,25,27).

2.9.4. MEKANİK VENTİLASYON:

Neden ne olursa olsun bazı fizyolojik ölçümler mekanik ventilasyon ihtiyacına işaret eder. Bu ölçümler minimal maliyet ve risk ile çabucak yapılabilir. Bu parametreler ve değerler genellikle üç kategoride sınıflandırılır: solunum mekanikleri, ventilasyon ve oksijenlenme.

Mekanik ventilasyon ihtiyacını değerlendirmede fizyolojik parametreler:

Mekanik ventilasyon ihtiyacını değerlendirmede fizyolojik parametreler:

	<i>Normal sınırlar</i>	<i>Kritik</i>
<i>Solunum mekanikleri</i>		
* Maksimum inspiratuar basınç (MIP) cm H ₂ O	-50 ile -100	0 ile -20
* Maksimum ekspiratuar basınç (MEP) cm H ₂ O	+100	< +40
* Vital kapasite (VC) (ml/kg)	65-75	< 15
* Tidal hacim (V _T) (ml/kg)	5-8	< 5
* Solunum sayısı (f) (solunum/dk)	12-20	> 35
* Birinci saniyede zorlu ekspirasyon hacimi (FEV ₁) (ml/kg)	50-60	< 10
<i>Ventilasyon</i>		
* pH	7.35-7.45	< 7.25
* PaCO ₂ (mmHg)	35-45	> 55 ve yükselmesi
* V _D /V _T	0.3-0.4	> 0.6
<i>Oksijenlenme</i>		
* PaO ₂ (mmHg)	80-100	< 70 (O ₂ desteği ile)
* P(A-a)O ₂ (mmHg)	3-30	> 450 (O ₂ des. ile)
* Arteriyel/Alveolar PO ₂	0.75	< 0.15
* PaO ₂ /F _I O ₂	475	< 200

2.9.5. MYASTENİA GRAVİS TEDAVİSİNDE ÖZEL DURUMLAR:

1-Myastenik Kriz

2-Kolinerjik Kriz

3-MG' de Gebelik

2.9.5.1. Myastenik Kriz :

Herhangi bir farmakolojik ve kolinerjik belirti olmaksızın, kasların genel ve ileri paralizi ile birlikte solunum kaslarının da tutulmasıyla seyreden, myastenik sürecin artış halidir.

Aşırı fizik aktivite, stress, emosyonel durumlar, infeksiyon, doğum veya motor-end plağı etkileyen durumlar sonucu ortaya çıkabilir. Ayrıca tedavi dozlarının yetersizliği de krize yol açabilir. Myastenik kriz tanısı alan MG' li hastada, bazı önlemler alınması gerekiyor ;

A- 0,5 mg Atropine sülfat uygulandıktan sonra, 5-10 mg Edrofonium chloride ile bulgulara düzelme olup olmadığının saptanması, düzelme varsa intravenöz yolla 0,5-1 mg / saatte olacak şekilde infuzyon başlanması gereklidir.

B-Hasta uzun bir süredir, yüksek dozda oral mestinon kullanmıyorsa, başlangıç için 24 saatte 6-12 mg IV prostigmine dozunun üstüne çıkılması, sıklıkla gerekmez. Gereğinde ek 0,5 mg' lik bolus dozlar uygulanabilir.

C-Vital kapasitenin aralıklı takip edilmesi önemlidir. Eğer vital kapasite 1,5 lt'nin altına düşerse entübasyon düşünülmelidir.

D-Günlük 3-5 kez, 0,5 mg' lik atropine sülfatın tedaviye eklenmesi, sekresyonların azalması bakımından önemlidir.

E- İnfeksiyon söz konusu ise, süratle tedavi edilmelidir.

F- Pulse oksimetre ve aralıklı kan gazlarının takibi gereklidir

G-Plasmaferez planlanmalı, eğer kontraendikasyon varsa İVİG düşünülmelidir.

H-Solunum ve yutma fonksiyonlarda kötüleşme olursa, entübasyon kaçınılmazdır (19,23).

2.9.5.2. Kolinergik Kriz :

Antikolinesteraz ilaçların aşırı dozda kullanılmasına bağlı olarak, postsinaptik reseptörlerde uzamış bir depolarizasyon bloğu meydana gelmesiyle ortaya çıkar. Eğer, profilaktik olarak atropin kullanılmıyorsa, kolinergik kriz, otonomik aşırılık belirtileriyle birlikte belirir. Bunlar kas paralizi ve solunum kas zaafıyla kendini gösterir. Şayet bu belirtiler, aşırı gözlenmezse, myastenik krizi de düşünüp, ayırıcı tanıya gitmek gerekir.

Kolinergik kriz, MG' de genellikle karşımıza çıkar. Hastada, kusma, terleme, hipersalivasyon, hiperlakrimasyon, myozis ve yüzde solukluk olması kolinergik krize gidişi gösterir. Bu belirtilerin artmasıyla beraber, kas paralizilerin artışı bazen bradikardi ve hipotansiyon, solunum yollarında aşırı mukus birikmesi, nadiren kusma ve santral sinir sistemi toksik belirtileri (koma, konvülziyon), miyotik pupillalar hastanın kolinergik krizde olduğunu gösterir.

Myastenik ve kolinergik krizi ayırt etmek için Edrophonium chloride testi uygulanır;

IV tonsilon ile semptomlarda geçici düzelme myastenik kriz lehinedir. Ancak test sonucu yorumsuz kalırsa, 1-2 saat sonra ikinci kez tekrarlanabilir.

Myastenik kriz kesinleştğinde neostigmine önce IM sonra per os devam edilir. Tedavinin gidişi, tensilon testiyle takip edilmelidir.

Kolinerjik krizde ise, atropine uygulanır. Ağız kuruluğu pupillaların miyotik oluşu ve otonomik belirtilerin gerilmesi kolinerjik krizin geçtiğinin göstergesidir; devamında antikolinesteraz başlanmalıdır. Motor end-plakta ilaca karşı aşırı duyarlılık oluştuğundan, kriz öncesinden daha düşük dozlar yeterli olur.

Myastenia gravis’li (MG) hastada gelişen solunum güclüğü mekanik ventilasyon kullanmayı gerektiren düzeye vardığında krizden sözedilir. Kriz görülme sıklığı %15-25 arasındadır ve en çok hastalığın ilk yılında görülür, ilk 3 yıldan sonra kriz olasılığı azalır. MG’de kriz mortalitesi yıllar içinde giderek düşmüştür; 1960’lardan sonraki düşüş solunum tedavisinin daha iyi yapılmasına, 1966’dan sonraki ek düşüş ise steroidlerin kullanılmaya başlanmasına bağlanmıştır. Son zamanlarda anti-MuSK antikorlu myastenik hastalarda kriz olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Krize neden olan faktörlerin başında solunum yolu enfeksiyonları gelir. Her ne kadar myastenik kriz olasılığı daha yüksekse de kriz sırasında myastenik/kolinerjik ayırımı yapmaya çalışarak vakit kaybetmek yerine yoğun bakım şartları sağlanmalıdır. Erken tanıda en güvenilir yöntem vital kapasite ölçümüdür. Yoğun Bakım Ünitesi’nin iyi donanımlı olması büyük önem taşır, buradaki mortalite %5’i geçmemelidir. Yaşlılarda mortalitenin gençlere göre daha yüksek olması dikkate alınmalıdır. Plasmaferez ve intravenöz immunglobulin krizin daha kolay atlatılmasını sağlamaktadır. Krizin erken tanınması ve iyi tedavi edilmesi sayesinde MG kötü seyirli bir hastalık olmaktan çıkmıştır (29).

2.9.5.3. Gebelik ve MG :

Oral antikolinesteraz ilaçların, myastenik gebelerde kullanımının bir sakıncası yoktur. Ancak parenteral preparatların, uterus kontraksiyonlarını uyarabilme olasılığı nedeniyle kullanılmaları önerilmemektedir.

İmmünoşüpressif ilaç kullanımı gerekiyorsa, prednisone kullanımında bir sakınca yoktur. Diğer İmmünoşüpressifler kullanılmamalıdır.

Gebelikte myastenik kriz söz konusu ise plasmaferez uygulanabilir.

Doğum, obstetrik açıdan sezaryen gerektirmedikçe, normal vajinal travayla gerçekleşmelidir.

Preeklampsi tedavisinde kullanılan Mg^{2+} -sülfat nöromüsküler iletimi bozabileceğinden, myasteniklerde önerilmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Cemalettin Öner Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) yapılmıştır. 1995-2003 yılları arasında yoğun bakım ünitemizde yatan tüm myastenik hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Bu yıllar arasında, daha önce myastenia gravis tanısı almış ve yoğun bakım takip ve tedavi endikasyonu konularak, YBÜ'e interne edilmiş 77 vaka dosyası bulunmuştur. Bu hastalardan bazıları değerlendirmeye aldığımız tarihler arasında bir, bazıları da birden fazla kez YBÜ'e takip ve tedavi amacıyla alınmışlardır. Bu özellikten yola çıkarak bazı değerlendirmeler dosya bazında yapılırken bazıları hasta bazında yapılmış ve bunlar değerlendirmeler sırasında belirtilmiştir.

Hastalar YBÜ'de uygulanan, intravenöz immunoglobulin (İVİG), Azotioprine, steroid, ve plazmaferez tedavilerine göre sıralanıp yoğun bakım kalış süresi, mekanik ventilasyon ihtiyacı, gelişen ilave komplikasyonlar ve mortalite yönünden değerlendirilirken timektomi uygulanıp uygulanmamasının tedaviye olan etkileri araştırılmıştır.

Komplikasyonlar hiç yok, hafif, orta, ağır olarak 4 kategoride değerlendirildi. Hafif olarak kabul edilen komplikasyonlar ateş ve hipotansiyon iken, orta dereceli komplikasyonlar diyare, atelektazi, pnömotorakstan oluşmaktadır. Ağır komplikasyonlar grubuna ise pnömoni, sepsis ve kardiyak arrest dahil edilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesi SPSS 10.0 istatistik analiz programı kullanılarak yapılmıştır. Grup içi veriler frekans analizi ile gruplar arasındaki ilişki ise ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

1995 ile 2003 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Cemalettin Öner Yoğun Bakım Ünitesi'nde, daha önce myastenia gravis tanısı almış ve yoğun bakım endikasyonu konularak, interne edilmiş 48 farklı olgu bulunmuştur. Olguların demografik özellikleri, yoğun bakıma yatış sayıları, öncesi kullandıkları ilaçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Myastenia gravis hastalarının demografik ve klinik özellikleri (n vaka sayısı, ortalama $\pm$ standart hata).

Demografik veriler		
Cinsiyet (erkek/kadın)	40/37 (vaka) ; 20/28 (hasta)	
Yaş (yıl)	40.3 $\pm$ 1.9	
Timektomi	18 (%23.4)	
Hastalık süresi		
≤ 5 yıl	40	
> 5 yıl	8	
Başlama yaşı	34 $\pm$ 2	
Dosya sayısı	77 (48 hasta)	
1	34	
1+	43	
Kriz öncesi kullanılan tedavi		
Piridostigmin	72	93.51
Prednizolon	70	90.90
AZT	33	42.86

Tablo 2'de myastenia gravis hastalarının yoğun bakım yatış endikasyonları verilmiştir. Bu hastalara yoğun bakım ünitesinde uygulanmış olan tedavi yöntemleri Tablo 3'de listelenmiştir.

Tablo 2: Myastenia gravis vakalarında yoğun bakım endikasyonları.

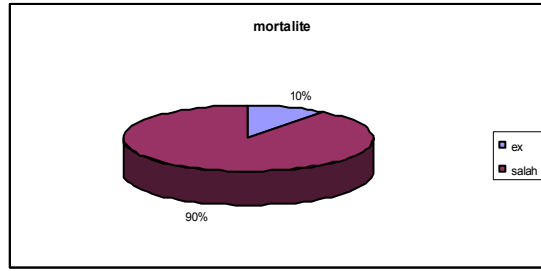
Yoğun Bakım Endikasyonları	n	%
Sadece kas zafiyeti	3	3.89
Enfeksiyon	23	29.87
Aspirasyon	4	5.19
Elektif Cerrahi sonrası	7	9.09
Timektomi sonrası	4	5.19
Medikasyona bağlı		
Prednizolon tedavisi	1	1.30
Kolinergik ajan doz aşımı	2	2.60
Yetersiz kolinergik ajan dozu	4	5.19
Diğer	13	16.88
Emosyonel	2	2.60
Astım	1	1.30
Plasmaferez	3	3.89
İVİG	9	11.68
Timoma kitle basısı	2	2.60
Radyoterapi sonrası solunum sıkıntısı	1	1.30
Kanül tıkanmasına bağlı solunum sıkıntısı	2	2.60

Tablo 3: Myastenia gravis hastalarına yoğun bakım ünitesinde uygulanan tedavi yöntemleri.

Yoğun bakımdaki tedavi	n	%
Plasmaferez	18	23.4
İVİG	37	48.1
AZT	17	22.1
Prednizolon	70	90.9
Neostigmin	14	18.18
Piridostigmin	77	100

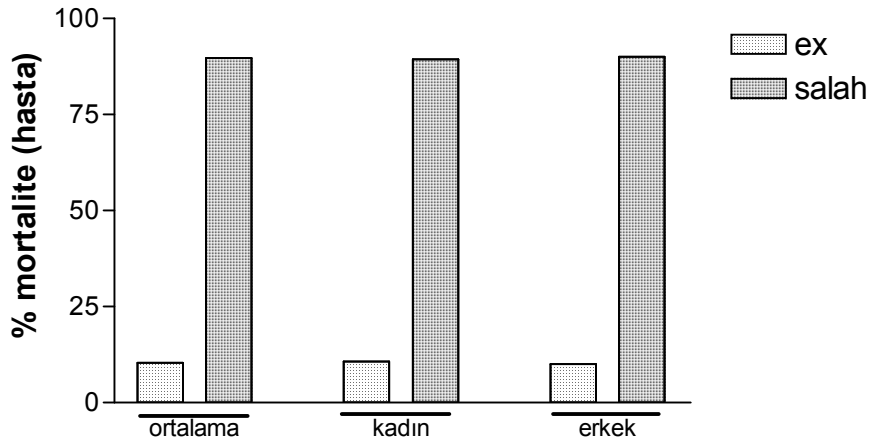
Ayrıca 4 (%5.2) hastaya trakeostomi açılmış; 39 (%50.64) hastaya da sistemik kolinergik etkileri baskılamak amacıyla destek tedavi olarak atropin başlanmıştır.

Mortalite oranı 48 hasta için ortalama % 10.4 olarak bulunmuştur (Şekil 1).



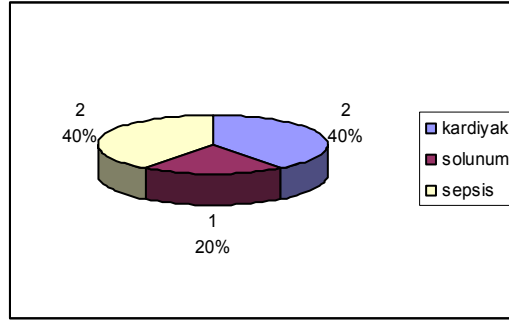
Şekil 1: Myastenia gravis hastalarında yoğun bakım ünitesinde tespit edilen mortalite oranı. (%10.4; 5/48 hasta).

Mortalitenin cinsiyetle ilişkisi araştırıldığında, 33 (%42.9) erkek hastadan 30'unda (%90.9) tedavide başarı sağlanmışken, 3 (%10.1) hasta kaybedilmiştir. 44 (%57.1) kadın hastanın ise 42'si (%95.5) salah ile taburcu edilirken, 2'si (%4.5) kaybedilmiştir. Kadın ve erkekler arasında mortalite farkı karşılaştırılmış, $P_{ex(erkek)} = 3/33$ (%9) ve $P_{ex(kadın)} = 2/44$ (%4.5), ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p > 0.05$) (Şekil 2).



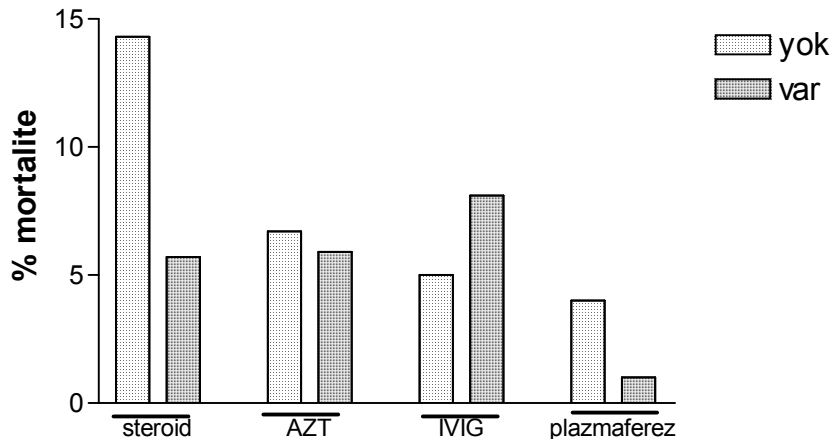
Şekil 2: 48 Hastada Myastenia gravise bağlı olarak yoğun bakım ünitesinde tespit edilen mortalite oranlarının cinsiyete göre dağılımı

Çalışmamızda tespit ettiğimiz sık rastlanan başlıca mortalite nedenleri Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Myastenia gravise bağlı olarak yoğun bakım ünitesindeki ölüm nedenleri.

Uygulanan tedavi yöntemlerinin mortalite ile ilişkisi araştırıldığında İVİG hariç tüm tedavi yöntemleri mortaliteyi azaltmış görünmekle birlikte; aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Şekil 4).



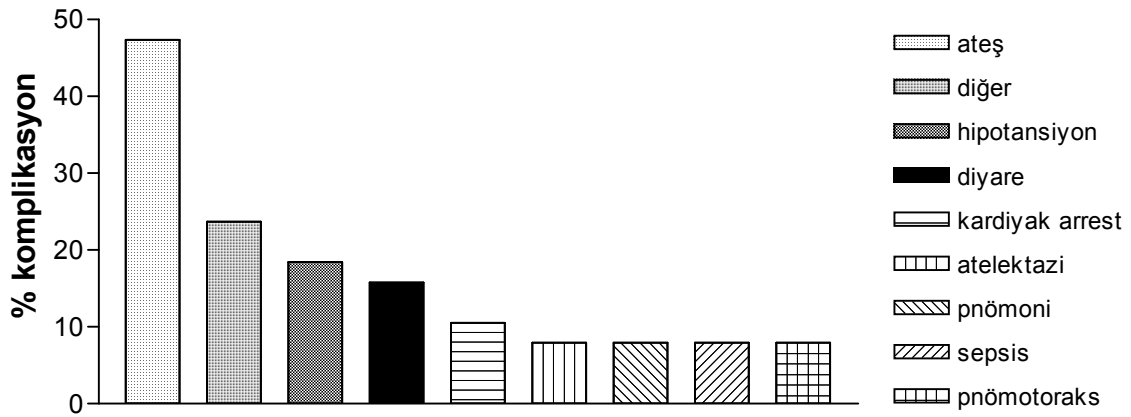
Şekil 4: Myastenia gravise bağlı olarak yoğun bakım ünitesindeki mortalitenin uygulanan tedaviye göre dağılımı.

Yoğun bakım ünitesinde tüm yatışlara tek tek bakıldığında (n=77) ve atak şiddeti göstergesi olarak da mekanik ventilasyon süresi, ortalama yoğun bakım kalış süresi, kullanılan beslenme şekli kriter olarak alındığında oluşan dağılım Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Myastenia gravis hastalarına yoğun bakım ünitesinde atak şiddetini gösteren parametrelerin incelenmesi.

Mekanik ventilasyon süresi (saat)	185.9 ± 66.4	
Ortalama yoğun bakım kalış süresi (saat)	287.8 ± 69.27	
Beslenme şekli	n	%
TPN	1	1.3
Enteral	39	50.6
TPN+Enteral	2	2.6
Oral	34	44.2
Yok	1	1.3

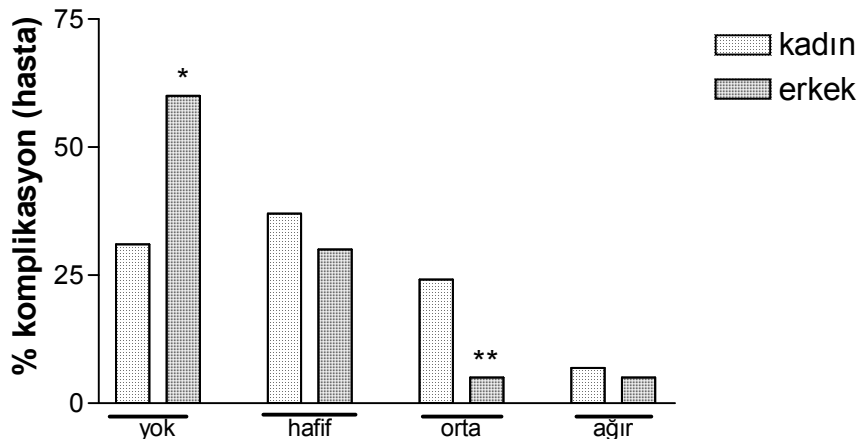
Komplikasyonların değerlendirilmesinde daha öncede belirttiğimiz gibi, yok, hafif, orta ve ağır olarak 4 kategori kullanılmıştır. Hafif olarak kabul edilen komplikasyonlar: ateş ve hipotansiyon iken, orta dereceli komplikasyonlar: diyare, atelektazi, pnömotorakstan oluşmaktadır. Ağır komplikasyonlar ise pnömoni, sepsis ve kardiyak arrest olarak kabul edilmiştir. En sık rastlanan hafif, orta ve şiddetli komplikasyonlar Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarında en sık rastlanan komplikasyonlar.

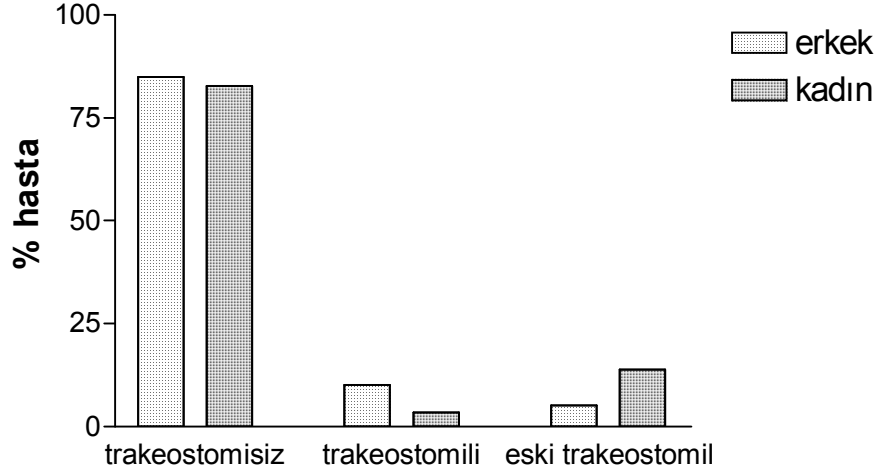
12 (%60) erkek ve 9 (%31) kadın hastada herhangi bir komplikasyon görülmemiştir (toplam 21 vaka; %42.9). Komplikasyonsuz erkek hastalar, kadınlardan anlamlı olarak daha azdır ($p<0.05$). Komplikasyonların kadın ve erkeklere göre dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir.

6 (%30) erkek ve 11 (%37.9) kadın hastalarda hafif derecede komplikasyonlar görülmüştür (toplam 17 vaka; %34.7). Orta dereceli komplikasyonlara bakıldığında, erkeklerde 1 (%5.0) ve kadınlarda 7 (%24.1) komplikasyon kaydedilmiştir (toplam 8 vaka: %16.3). Orta dereceli komplikasyonlar kadınlarda erkeklere oranla daha fazladır. Bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Ağır komplikasyonlara bakıldığında, erkeklerde 1 (%5.0) ve kadınlarda 2 (%6.9) komplikasyon gözlenmiştir (toplam 3 vaka: %6.1). Sonuç olarak 20 erkek (%40.8) ve 29 kadın (%59.2) hasta bu kategoride ele alındığında erkek hastaların anlamlı olarak daha az oranda komplikasyonlara maruz kaldığı saptanmıştır ($p<0.034$).



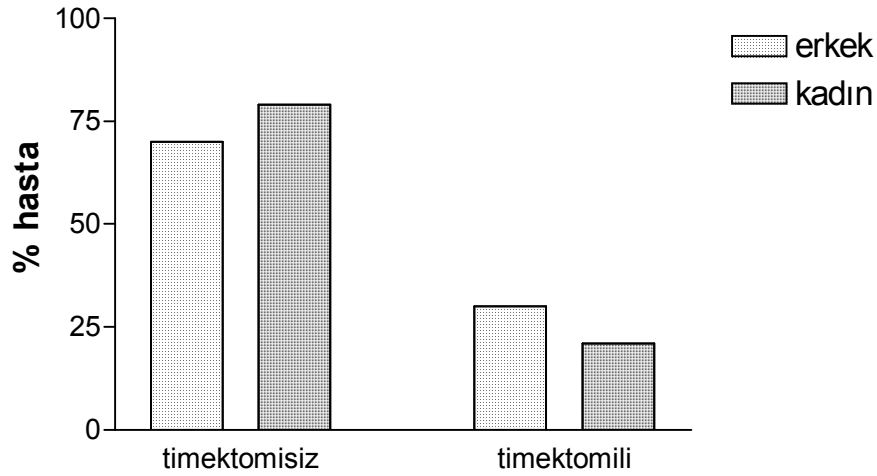
Şekil 6: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarında en sık rastlanan komplikasyonlar.

Myastenia Gravis tanısıyla YBÜ'de yatan tüm hastalar (n:48) trakeostomi ihtiyaçlarına göre değerlendirildiğinde, bu hastalar içinde 17'sinin (%85.0) erkek, 24'ünün (%82.8) kadın hasta olmak kaydıyla hiç trakeostomi gereksinimi duyulmamışken (toplam 41 vaka = %83.7); 2 (%10.0) erkek, 1 (%3.4) kadın hastada trakeostomi endikasyonu doğmuştur (toplam 3 hasta = %6.1). Kalan diğer 4 hastadan ise, ki bunların 1'i (%5.0) erkek, 3'ü (%13.8) kadın hastalardır, myastenia gravis veya yoğun bakım tedavi prosedürü ile ilintili olmayıp, başka endikasyonlardan dolayı trakeostomi uygulanmıştır (toplam 5 vaka = %10.2).



Şekil 7: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarında trakeostomi varlığı.

Tüm hastalar arasında cinsiyet ile timektomi arasındaki ilişkiye bakıldığında, 6'sı (%30.0) erkek, 6'sı (%20.7) kadın olmak üzere toplam 12 hastaya (%24.5) timektomi uygulanmıştır; 14'ü (%70.0) erkek, 23'ü (%79.3) kadın toplam 37 hastaya (%75.5) ise timektomi yapılmamıştır.

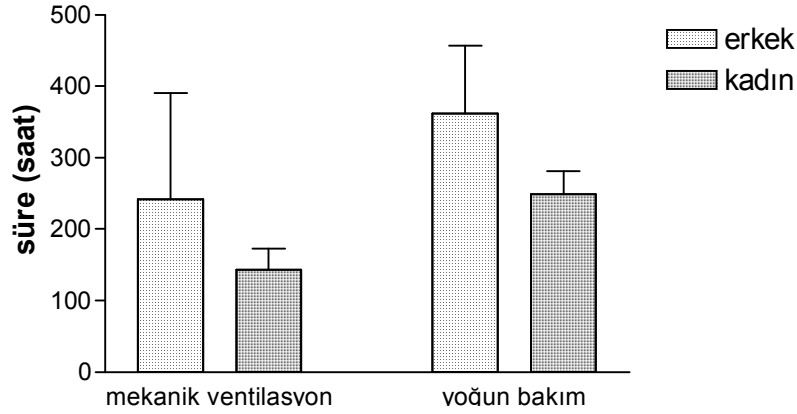


Şekil 8: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarında timektomi varlığı.

Cinsiyet ile mekanik ventilasyon uygulama süresi ve yoğun bakım kalış süreleri arasındaki ilişkiye yine tüm hastalar (n:48) göz önüne alınarak bakıldığında, 20 erkek hastada mekanik ventilasyon süresi ortalama 242 ± 148 saat, 28 kadın hastada ise 143 ± 30 saat bulunmuş ve cinsiyete göre mekanik ventilasyon ihtiyacı değerlendirildiğinde anlamlı ilişki saptanmamıştır ($P=0.28$).

Cinsiyet ile yoğun bakım kalış süreleri karşılaştırıldığında, 48 hastadan 20 erkek ortalama 362 ± 95 saat ve 28 kadın hasta ise 249 ± 32 saat yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilmişlerdir ve süreler arasında da anlamlı bir fark görülmemiştir ($p:0.42$)

(Şekil 9, tablo 5).



Şekil 9: Yoğun bakım ünitesindeki myastenia gravis hastalarının mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süresinin cinsiyetle ilişkisi.

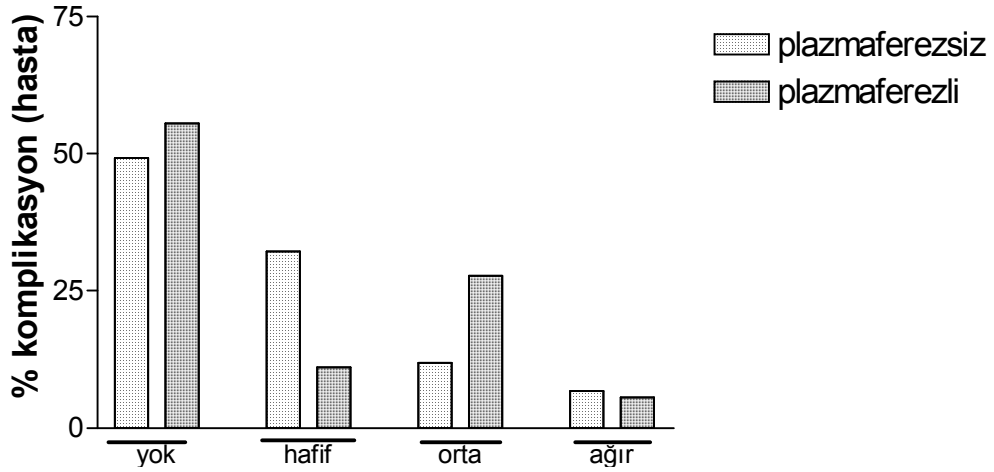
Tablo 5: Yoğun bakım ünitesindeki myastenia gravis hastalarının mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süresinin cinsiyetle ilişkisi.

	Erkek		Kadın		p
	n	Ortalama süre (saat)	n	Ortalama süre (saat)	
MV süresi	20	242 ± 148	28	143 ± 30	0.28
YB süresi	20	362 ± 95	28	249 ± 32	0.42

p: Ki-kare

Plasmaferez endikasyonu tüm dosyalar göz önüne alınarak (n:77) değerlendirilmiş ve 55 vakaya (%93.2) plasmaferez uygulanmamış, 17 vakaya (%94.4) ise plasmaferez uygulanmış ve salah ile taburcu edilmişlerdir (toplam 72 vaka =%93.5) . Buna karşın exitusla sonuçlanan 4 (%6.8) olguda plasmaferez uygulanmazken sadece 1 (%5.6) olguya plasmaferez uygulanmıştır (toplam 5 vaka =%6.5). Başka bir deyişle plasmaferez (P) negatif (-) Pex = 4/59 (%6.8) ve plasmaferez (P) pozitif (+) Pex = 1/18 (%5.6) olarak incelendiğinde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($P = 1.0$).

Plasmaferez ile komplikasyon arasındaki anlamlılığı araştırmak için yine 77 vaka dosyası incelenmiştir. Komplikasyonlar hiç olmamış, hafif, orta, ağır olarak 4 kategoride ele alınmıştır. Plasmaferez ile 4 grupta sınıfladığımız komplikasyonlar 29 (%49.2) P (-) ve 10 (%55.6) P (+) hastada hiç komplikasyon olmadığı saptanmıştır (toplam 39 =%50.6). 19 (%32.2) P (-) hastada ve 2 (%11.1) P (+) hastada hafif derecede (toplam 21 vaka =%27.3) , 7 (%11.9) P (-) ve 5 (%27.8) P (+) vakalarda orta (toplam 12 =%15.6) , 4 (%6.8) P (-) ve 1 (%5.6) P (+) vakalarda ağır komplikasyonlar bulunmuştur, (toplam 5 vaka =%6.5). Bu verilere göre 59 P (-) (%76.6) ve 18 P (+) (%23.4) hasta bulunmaktadır. 77 vaka dosyasında karşılaştırılan karşılaştırmalarda herhangi bir anlamlılık saptanmamıştır (p:0.94).



Şekil 10: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarına uygulanan plasmaferezin komplikasyon ile arasındaki ilişki.

Plasmaferez ile trakeostomi uygulaması karşılaştırılırken 77 vaka dosyası ele alınmış ve 2 (%3.4) P (-) ve 2 (%11.1) P (+) hastada trakeostomiye ihtiyaç duyulmuşken, plasmaferez uygulanmamış 49 (%83.1) vakada ve 14 (%77.8) P (+) vakada trakeostomi gereksinimi doğmamıştır (toplam 63 = %81.8). Diğer 10 vaka ise daha önceden başka sebepten dolayı, örneğin tiroidektomi sonrası oluşan vokal kord paralizi veya kitle basısı nedeniyle solunum yetersizliği sonucu endikasyon konularak trakeostomize edilmiştir.

Tablo 6: Plasmaferezin trakeostomi ile ilişkisi.

	Plasmaferezsiz P (-)	Plasmaferezli P (+)	p
Trakeostomisiz	49(%83.1)	14(%77.8)	Uygulanamaz
Trakeostomili	2(%3.4)	2(%11.1)	
Eski trakeostomi	8(%13.6)	2(%11.1)	

p: Ki-kare

Plasmaferez ve timektomi karşılaştırılmış ve 41 vakada (%69.5) plasmaferez ve timektomi yokken, 18 vakada plasmaferez uygulanmış ancak timektomi yapılmamıştır, 18 vaka P (-) ve timektomi yapılmıştır, hem timektomi yapıp hem de plazmaferez yapılan vakaya ise rastlanmamıştır. Toplam 59 vakada timektomi uygulanmamışken sadece 18 timektomili hastaya rastlanmıştır. Bu 18 vakanın hiçbirinde plasmaferez uygulanmamıştır, yani plasmaferez ihtiyacı görülmemiştir. Bir diğer bakışla timektomi plazmaferez ihtiyacını anlamlı derecede ortadan kaldırmıştır (p:0.008) (tablo 7).

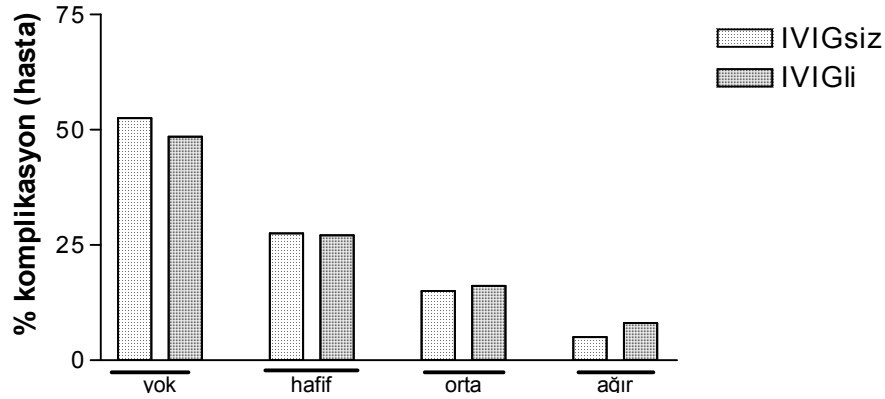
Tablo 7: Plasmaferezin timektomi ile ilişkisi.

	Plasmaferezsiz P (-)	Plasmaferezli P (+)	p
Timektomisiz T (-)	41(69.5)	18(%100)	0.008
Timektomili T (+)	18(%30.5)	0	

p: Ki-kare

Çalışmamızda ayrıca İVİG'in mortalite, morbidite, komplikasyon, trakeostomi ve timektomi üzerine etkisi araştırılmıştır. İVİG'in mortalite üzerine etkisi araştırıldığında, burada 40(%51.9) vakadan 38(%95.0) inde İVİG uygulanmamış ve hastalar salah ile taburcu edilmişken, exitus olan 2(%5.0) hastaya İVİG yapılmamıştır. P değeri 0.67 olarak bulunduğu için, anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

İVİG uygulanmamış 40 vakanın 21'inde (%52.5) ve İVİG uygulanmış 37 vakanın 18'inde (%48.6) hiçbir komplikasyona rastlanmamıştır. 11(%27.5) vaka da İVİG uygulanmamış ve 10 (%27) İVİG'li vakada hafif komplikasyon saptanmışken, 6 (%15.0) İVİG'siz ve 6 (%16.2) İVİG'li vakalarında orta, 2 (%5.0) İVİG'siz ve 3 (%8.1) İVİG'li hastada ağır komplikasyonlar görülmüştür. Ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($P=0.65$).



Şekil 11: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarına uygulanan İVİG'in komplikasyon ile arasındaki ilişki.

İVİG uygulamasıyla timektomi ve trakeostomi arasındaki ilişki araştırıldığında anlamlı bağıllık bulunamamıştır.

Tablo 8: İVİG'in trakeostomi ile ilişkisi.

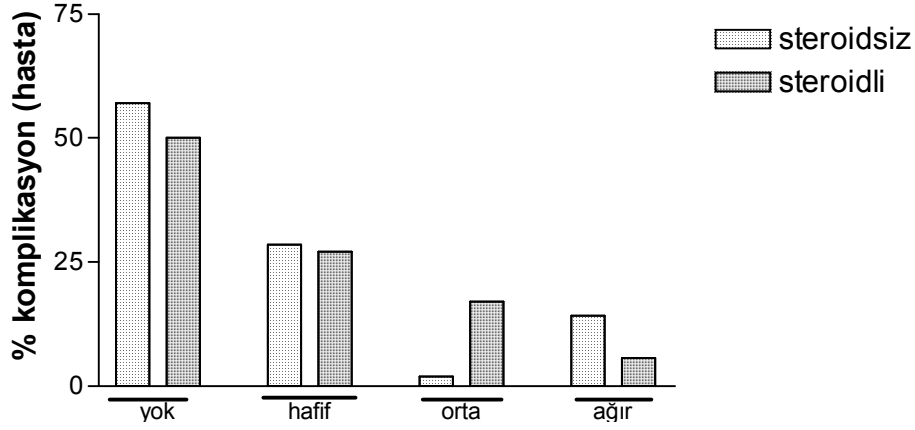
	İVİG (-)	İVİG (+)	p
Trakeostomisiz	34(%85)	29(%78.4)	Uygulanamaz
Trakeostomili	2(%5)	2(%5.4)	
Eski trakeostomi	4(%10)	6(%16.2)	

Tablo 9: İVİG'in timektomi ile ilişkisi.

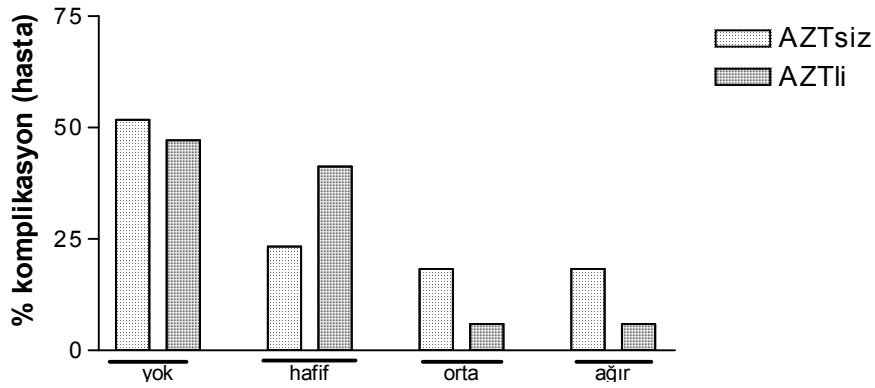
	İVİG (-)	İVİG (+)	p
Timektomisiz T (-)	29(%72.5)	30(%81.1)	0.37
Timektomili T (+)	11(%27.5)	7(%18.9)	

p: Ki-kare

Azotioprine ve steroid tedavisi Myastenia Gravis'te çok sık rastlanan prosedürler olup mortalite, morbidite, komplikasyon, timektomi ve trakeostomi ile ilişkileri araştırılmış, ancak anlamlılık bulunamamıştır (Şekil 12-13, Tablo 10-13).



Şekil 12: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarına uygulanan steroidin komplikasyon ile arasındaki ilişki.



Şekil 13: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarına uygulanan azotioprinin komplikasyon ile arasındaki ilişki.

Tablo 10: Steroid kullanımının trakeostomiyle ilişkisi.

	Steroidsiz	Steroidli	p
Trakeostomisiz	6(%85.7)	57(%81.4)	Uygulanamaz
Trakeostomili	1(%14.3)	3(%4.3)	
Eski trakeostomi	0	10(%14.3)	

p: Ki-kare

Tablo 11: Steroid kullanımının timektomiyle ilişkisi.

	Steroidsiz	Steroidli	p
Timektomisiz T (-)	6(%85.7)	53(%75.5)	1.00
Timektomili T (+)	1(%14.3)	17(%24.3)	

p: Ki-kare

Tablo 12: Azotioprin kullanımının trakeostomiyle ilişkisi.

	Azotioprinsiz	Azotioprinli	p
Trakeostomisiz	49(%81.7)	14(%82.4)	Uygulanamaz
Trakeostomili	3(%5)	1(%5.9)	
Eski trakeostomi	8(%13.3)	2(%11.8)	

p: Ki-kare

Tablo 13: Azotioprin kullanımının timektomiyle ilişkisi.

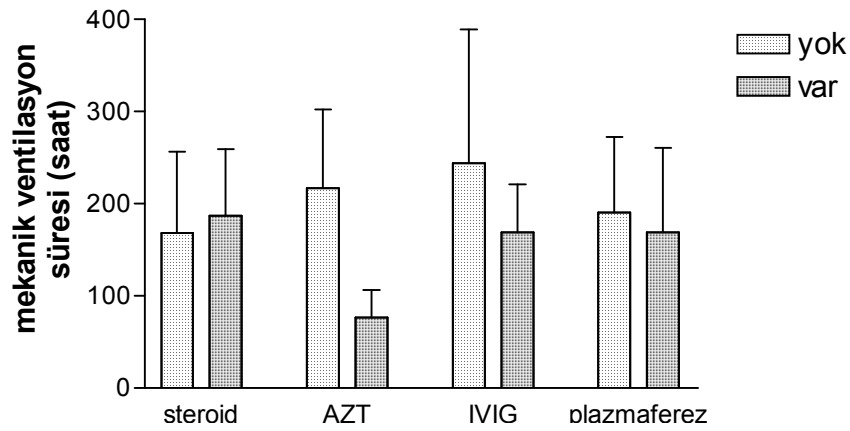
	Azotioprinsiz	Azotioprinli	p
Timektomisiz T (-)	47(%78.3)	12(%70.6)	0.53
Timektomili T (+)	13(%21.7)	5(%29.4)	

p: Ki-kare

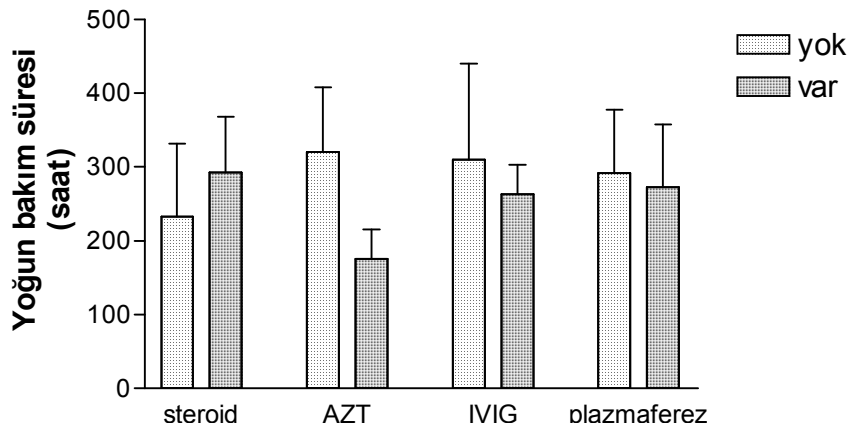
Çalışmamızda bunlara ek olarak mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış süreleri uygulanan tedavi açısından değerlendirilmiştir. Plasmaferezin mekanik ventilasyon süresi üzerine etkileri 77 vaka dosyasında araştırılmış, burada 59 P (-) vakaya ortalama 191 saat ve 17 P (+) hastaya ortalama 169 saat mekanik ventilasyona ihtiyaç duyduğu gözlenmiştir, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.05). Yoğun bakım kalış süresine etkisi ise yine 77 vaka dosyasında araştırılmış ve 59 vakada ortalama 292 saat, 17 vakada ise 274 saat olarak bulunmuş (p:1.0), istatistiksel olarak yapılan değerlendirilmede, plasmaferezin mekanik ventilasyon ve yoğun bakım süresini anlamlı olarak azalttığı görülmüştür (p<0.05).

Mekanik ventilasyon veya yoğun bakım kalış süresi arasındaki ilişki, İVİG uygulanmamış 39 hastanın mekanik ventilasyon süresi ortalama 220 saat ve 39 hastanın yoğun bakım kalış zamanı ortalama 311 saat olduğu tespit edilmiştir. İVİG tedavisi almış 37 vakada mekanik ventilasyon süresi 149 saat ve yoğun bakım kalış süresi 264 saat olarak saptanmıştır.

Ayrıca steroid veya azotiopirine (immünsupresyon tedavisi) kullanımının mekanik ventilasyon ve yoğun bakım kalış sürelerine anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür (Şekil 14, 15).



Şekil 14: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarına uygulanan tedavinin mekanik ventilasyon süresi ile arasındaki ilişki.



Şekil 15: Yoğun bakım ünitesindeki Myastenia gravis hastalarına uygulanan tedavinin yoğun bakım kalış süresi ile arasındaki ilişki.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Myastenia Gravis (MG), nöromüsküler kavşakta iletim bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan, istemli iskelet kasında postsinaptik bölgede nikotinik AchR'lerine karşı oluşan antikorlarla, reseptör fonksiyonun bozulması sonucu ortaya çıkan, yorulmakla artması ve dinlenmekle azalması tipik bir özellik olan bir hastalık olarak tanımlanmıştır.

Tarihçesine bakılırsa geçmişten günümüze kadar tanımlama, etyopatogenez ve tedavide aşamalar oluşmuştur. Etyopatogenezde otoimmün mekanizmanın açıklanmasıyla tedavide yeni yöntemler ortaya konulmuştur. Ancak temel her zaman asetilkolin ve reseptörlere yönelik olmuştur.

Yapılan bu çalışmada bu güne kadar MG için önerilen ve İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na uygulanan değişik yöntemler karşılaştırıldı. Buna göre takipte olan ve 1995 ile 2003 yılları arasında her hangi bir sebepten dolayı yoğun bakım ünitesine interne olmuş hasta grupları seçildi. Bu seriler değişik kategoride incelendi ve birçok tedavi yönteminin üstünlüğü araştırıldı. Yoğun bakım gereksinimi azaltabileceği düşünülen ve hastaya remisyon sağlayan tedavi metodları karşılaştırıldı. Ancak herhangi bir fark veya üstünlük saptanmadı.

Özdemir ve arkadaşlarının 73 myastenia gravisli hasta üzerinde yaptığı çalışmada ortalama yaş subgrupları arasında farklılık saptanmamıştır. Aynı çalışmada yaş, cinsiyet faktörlerinin klinik sonuçlarla korelasyon göstermediğini söylemişlerdir (30).

Benzer şekilde biz de çalışmamızda klinik seyir ile cinsiyet, yaş ve diğer sosyodemografik özellikler açısından fark bulamadık. Ancak genel olarak komplikasyonsuz erkek hastalar, kadınlardan anlamlı olarak daha azdır. Orta dereceli komplikasyon kadınlarda erkeklere oranla anlamlı olarak daha fazladır.

Timektomi sonrası serum anti-AchR'leri süratle düşmekte olup, azalma tedricen ve 6-12 haftada gerçekleşebileceği kabul edilmiştir. Bazen azalmamakla birlikte, artış gösterebilir, bu da anti-AchR'lerin tek üretim yerinin timus olmadığını ortaya koymaktadır ve lenf nodüllerinde anti-AchR ürettiği anlaşılmıştır. Bu düşünceden yola çıkarak bizim seri ele alındı, ancak timektomi olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı fark görülmedi. İncelenen grupta plazmaferez uygulananlarda iyi ve anlamlı sonuçlar alınmıştır. Maksimum yanıt 7 ile 10 günlerde ve iyileşme birkaç günden 4 haftaya dek gözlenmiştir. Yine de düzelmenin daha uzun süreli olması için, bu tedaviyle birlikte steroidler veya diğer immünosüpressanların verilmesi önerilmektedir.

Plasmaferez ile dramatik iyileşmeler olduğu, ancak antikordaki bu azalmanın geçici olduğu, 12 saat sonra yeniden dolaşımda arttığı gözlenmiştir. Hatta bazen plasmaferez sonrası rebound antikor artışı olabilir. Ancak bilinmektedir ki antikor titresi plasmaferez için bir ölçüt değildir, çünkü serumlarında AchR antikorları bulunmayan MG'li hastalarda da klinik düzelme saptanmıştır. Antikor düzeyiyle MG şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. Bu teoriden yola çıkarak ilk defa Pinching ve arkadaşlarının 94 hastada bu tekniği deneyip ve yayınlamışlar; bu seriye plasmaferezin yanı sıra prednizolon ve AZT ve/veya siklofosfamid de eklemişler, sonuç olarak kısa süreli immünoterapi olarak diğer yöntemlerle yanıt alınamayan hastalarda iyi sonuçlar elde edebilmişler (1,13). Hward ve arkadaşları (13) da prednizolon ve plasmaferez kullanan 8 hastada düzelme bildirmişler. Behan ve arkadaşları ise izledikleri 21 hastadan 6 sında prednizolone ve AZT birlikte kullanmasına rağmen yapılan plasmaferez sonrası başarı elde etmediklerini bildirmişlerdir (13). İstanbul Tıp Fakültesi Reanimasyon ünitesinde interne olan hastalarda da anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilmiş; mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkisi saptanmıştır. Ayrıca pridostigmin (Mestinon®) dozlarında azalma olmuştur. Immünosüpresif ajanların kullanımı kısıtlanmış olup, sonuç olarak oluşan komplikasyonlar da azalmıştır.

Bir diğer kısa süreli immünoterapi yöntemi intravenöz immünoglobulin uygulamasıdır, rutin kullanımı prosedürü 400 mg/kg/gün olup, 5 gün üst üste kullanılması önerilmektedir (1,13). Düzelme 4-5 günden önceden başlamaz (1,13). Etkisi haftalar ve aylarca devam etmesine rağmen, bu etki geçicidir. Asura E ve arkadaşlarının çalışmaların sonucu olarak, yapılan 8 değişik çalışmada, İVİG uygulanmanın başarısını %73 olarak bildirmişlerdir (1,13,25). Ayrıca İVİG uygulaması takiben gelişen yan etkiler sadece %10'dan az vakada rastlandığını yayınlamışlardır. Bu yan etkiler ise baş ağrısı, sıvı yüklenmesi ve nadiren böbrek yetersizliğidir (1,13,25). Bizim çalışmamızda ise yapılan uygulamaları takiben klinik düzelme saptanmış ve her hangi bir yan etki görülmemiştir; ancak etki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

MG tedavisinde kullanılan ve diğer tedavi yöntemleriyle yanıt alınamayan durumlarda immünosüpresif tedavi önerilmektedir (1,13). Bu grupta CS, 6-merkaptopurin, AZT ve siklosporin kullanılmıştır. CSler ilk defa 1950 yılında romatoid artritte kullanılmıştır. Bu dönemde MG henüz otoimmün bir hastalık olarak bilinmezken, ilk defa Houston Merrit ve Harold Wolff CSleri bu alanda kullanmışlardır (26,27). Wolf 15 hastada uygulamış ve 10 hastada düzelme kaydetmiştir (32,33). Ancak yıllar sonra Von Reis ve arkadaşları CS kullanım öncesi ve sonrası hastaları görüntülemişler, ciddi jeneralize MG'li

hastalarda dramatik düzelmeyi göstermişler (30). Bir yıl içinde Grob ve Namba (28) ve Osserman ve Genkins (29) değişik merkezlerde çalışmalar yaparak Von Reis'in sonuçlarına benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Böylece steroidlerin yeri MG'de tescillenmiş oldu. Bizim çalışmamızda ise 7 hasta dışında tüm hastalara uygulanmış ve gūnaşırı alternatif doz prosedürüne (bir gün yüksek doz, bir gün düşük doz) uyulmuştur. Ancak burada da istatistiksel olarak anlamlılık bulunmazken, klinik olarak doz ayarlamasıyla düzelme saptanmıştır. Başlangıç dozu genellikle 15-20 mg/gün olup, günlük 5 mg'lık artışla 50-60 mg/güne ulaşılır. Düzeltme 2-4 haftada başlayıp, maksimum etkiye 6-12 ayda ulaşılır. Deneysel olarak steroidlerin AchR sayısını arttırdığı ve nöromusküler geçişi kolaylaştırdığı öne sürölmüş ancak klinik düzeyde ispatlanamamıştır (13).

Serumdaki AchR antikorlarını azalttığı ve deneysel otoimmün MG oluşumunu engellediğı tespit edilen, purin analogu olan AZT, steroid tedavisine cevap vermeyen hastalarda kombine veya tek başına kullanılmaktadır. Ağır MG'lilerde, timoma ile beraber ağır MG kliniğı bulunan hastalarda AZT ve siklofosfamid kullanılabilir. Günlük doz 1 - 2.5 mg/kg olup, klinik iyileşme 6 ay – 1 yıl içinde olur. Maksimum cevap 2 yılda alınır. Hastaların %50'den fazlası önemli iyileşme gösterirken, %15'i remisyona girer. Martens ve arkadaşları 150-200 mg/kg dozda azotiyoprini timektomi yapılmış, prednizolon kullanan ve plazma değişimi yapılan gruplarda kullanmışlar, sonuçta bu gruplar arasında önemli bir farklılık tespit edememişlerdir. Çeşitli merkezlerde birçok çalışma sonucu yüksek oranda başarı bildirmişler. Bu çalışmada ise azotiyoprin kullanan vakalarda sadece 1 hastada başarısız sonuç elde edilmiş. Ancak yan etkileri açısından yakından izlenmelidirler.

Plasmaferez; respiratuar tutulumu olan daha akut hastaları stabilize etmek için kullanılır. Goti ve arkadaşları pridostigminin etkisi olmazken, plasmaferezin 1. dakika zorlu ekspirasyon volümünü (FEV_1) arttırdığını, fonksiyonel residüel kapasiteyi azalttığını (FRC) göstermişlerdir (31). Plasmaferez (4-8 değişim) myastenia gravisli hastaların %45'inde remisyon sağlar ve etkisi 1-2 hafta devam eder (31). Plasmaferez vital kapasitesi 2 litrenin altında olan myastenik hastalara önerilmiştir (1). Ayrıca plasmaferezin kullanımı postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon süresini kısalttığı gösterilmiştir (32). Bazı çalışmalar plasmaferezin etkisinin İVİG etkisine eşit olduğunu göstermektedir (33,34). Bizim çalışma bulgularımıza göre de plasmaferezin mekanik ventilasyon ve yoğun bakım süresini anlamlı olarak azalttığı görölmüştür; ancak İVİG kullanımı bu parametrelerde anlamlı fark oluşturmamıştır. Mortalite açısından ise İVİG

kullanımı mortaliteyi artırıyor gibi gözükmele birlikte bu durum İVİG tedavisinin genel durumu ağır olan hastalara kullanılması ile ilişkili olabilir.

Sonuç olarak verilerimiz doğrultusunda plasmaferezin MG’li hastalarda mekanik ventilasyon ve yoğun bakım süresi üzerine komplikasyon (enfeksiyon, hipovolemi) oluşturmaksızın olumlu etkisi olduğu söylenebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Drachman DB. Myasthenia Gravis; Review Article in Medical Progress. The New England Journal of Medicine 1994; 330 (25): 1797–810.
2. Lovelace RE and Younger DS. Myasthenia Gravis with thymoma. American Academy of Neurology 1997; 48(Suppl 5):S76-S81.
3. Younger DS, Worrall BB and Penn AS. Myasthenia gravis: Historical perspective and overview . American Academy of Neurology 1997; 48(Suppl 5): S1-S7.
4. Toyka KV, Drachman DB, Pestrong A and Kao İ. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. Science 1975;190: 397-9.
5. Aarli JA . Late- Onset Myasthenia Gravis. A changing science. Arch Neurology 1999; 56: 25-7.
6. Sommer N, Sigg B, Melms A, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long term immunosuppressive treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 156-62.
7. Feltkamp TE, van den Berg-Loonen PM, Nijenhuis LE, Engelfriet CP, et al. Myasthenia gravis, autoantibodies, and HL-A antigens. Br Med J. 1974; 26; 1:131–3.
8. Aarli JA. Titin, Thymoma, and Myasthenia Gravis. Arch Neurol. 2001; 58: 869-70.
9. Kiessling WR, Pflughaupt KW, Ricker K, et al. Thyroid function and circulating antithyroid antibodies in myasthenia gravis. Neurology 1981; 31: 771-4.
10. Donaldson DH, Ansher M, Horan S, et al. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. Neurology 1990; 40: 786-90.

11. Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE, et al. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg* 1976; 184: 453-8.
12. Niakan E, Harati Y, Rolak LA. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. Arch Neurol. 1986; 43(2): 155-6.
13. Rowland LP. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980; 43(7): 644–59.
14. Marjorie E. Seybold, MD Myasthenia gravis a clinical and basic science. Review. *JAMA*. 1983; 250(18): 2516-21.
15. Otto TJ, Strugalska H. Surgical treatment for myasthenia gravis. *Thorax* 1987; 42:199-204 doi:10.1136/thx.42.3.199.
16. Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, Younger D. et al. Seronegative myasthenia gravis *Neurology* 1988; 38: 514-7.
17. Mann JD, Johns TR and Campa JF. Long-term administration of corticosteroids in myasthenia gravis. *Neurology* 1976;26: 729-40.
18. Juel VC and MasseyJM. Autoimmune myasthenia gravis: Recommendations for treatment and immunologic modulation. Curr Treat Options Neurol. 2005; 7(1): 3-14.
19. Werneck LC, Scola RH; Germiniani FMB et al. Myasthenic crisis: Report of 24 cases. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2002; 60 (3-A): 519-24.
20. Rastenytė D, Vaitkusl A, Neverauskasl R and Pauza V. Demographic-clinical profile of the patients with Myasthenia gravis. *Medicina* 2002; 38: 611-6.

21. Wei L, Guojin L, Zhimin F and Xueliang G. Myasthenia gravis in pediatric and elderly patients. Chin Med J 2003; 116:1578-81.
22. Cosi V, Romani A, Lombardi M, et al. Prognosis of myasthenia gravis: a retrospective study of 380 patients. J Neurol 1997; 244: 548-55.
23. Thanvi BR, Lo TCN. Review. Update on myasthenia gravis. Postgrad Med J 2004; 80: 690-700 doi:10.1136/pgmj.2004.018903.
24. Murthy JMK, Meena AK, Chowdary GVS and Naryanan JT. Myasthenic crisis: Clinical features, complications and mortality Neurol India 2005;53:37-40.
25. Chevalley C, Spiliopoulos A, de Perrot M, et al. Perioperative medical management and outcome following thymectomy for myasthenia gravis. Can J Anaesth. 2001; 48(5): 446-51.
26. Carandina-Maffeis R, Nucci A, Marques JF Jr et al. Plasmapheresis in the treatment of myasthenia gravis: retrospective study of 26 patients. Arq Neuropsiquiatr. 2004; 62(2B): 391-5. Epub 2004 Jul 20.
27. Kumar A, Kumar S, Ghanta R, et al. Thoracoscopic thymectomy for juvenile myasthenia gravis. Indian Pediatr. 2002; 39(12): 1131-7.
28. Soleimani A, Moayyeri A, Akhondzadeh S, et al. Frequency of myasthenic crisis in relation to thymectomy in generalized myasthenia gravis: a 17-year experience. BMC Neurol 2004; 4:12.
29. Deymeer F. Myasthenia gravis'te kriz. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006, 2(22):92-6.

30. Özdemir N, Kara M, Dikmen E, et al. Predictors of clinical outcome following extended thymectomy in myasthenia gravis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2003; 23: 233-7.
31. Goti P, Spinelli A, Marconi G, et al. Comparative effects of plasma exchange and pyridostigmine on respiratory muscle strength and breathing patterns in patients with myasthenia gravis. *Thorax* 1995; 50: 1080-6.
32. d'Empaire G, Hoaglin DC, Perlo VP, et al. Effect of prethymectomy plasma exchange on postoperative respiratory function in myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:592-6.
33. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A, Öge AE. *Nöroloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul*, 664-674, 2004;
34. Ropper AH, Brown RH, Phil D. *Principles of Neurology*. 8. ed. McGraw-Hill, New York, 2005; 1250-63.

7. ÖZGEÇMİŞ

Tel: +90 532 766 35 42

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı

Adı: Nahideh

Soyadı: Moghangard

Doğum tarihi: 19.08.1967

Medeni Hali: Bekar

Eğitim Durumu

1971 – 1983 : Fransız Koleji (Bou-Ali Sina)

1985 – 1989 : Bucureşti Tıp Fakültesi

1989 – 1996 : İstanbul Tıp Fakültesi

1997 – 2002 : İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı

Bildiği diller

- Türkçe
- İngilizce
- Fransızca
- Romence
- Farsça