

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MYASTENİA GRAVIS KLİNİK VE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ

Dr. Zehra YAVUZ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MYASTENİA GRAVİS KLİNİK VE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİ

Dr. Zehra YAVUZ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. H. Özden ŞENER

ANKARA 2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Zehra Yavuz	Tarih: 14/11/2016
Anabilim Dalı	: Nöroloji	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.H.Özden Şener	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: : Miyasteni Gravis Klinik ve Demografik Özellikleri	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Prof.Dr.H.Özden Şener
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.M.Cenk Akboşancı
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Canar Yücesan
Nöroloji Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Zehra YAVUZ

TEŞEKKÜR

Emeklerini ödeyemeceğim her zaman yanımda olan, sonsuz anlayış, sevgi, şefkat ve sabır gösteren, hayatımın anlamı sevgili annem ve babam başta olmak üzere kardeşlerime,

Uzmanlık eğitim boyunca akademik ve kişisel her türlü alanda yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Özden ŞENER'e,

Bilgi ve tecrübelerinin hayatıma ışık tuttuğu hocalarım Prof. Dr Nursel AYDIN'a, Prof. Dr. Onur KARAN'a, Prof. Dr. Nezir YÜCEMEN'e, Prof. Dr. Canan TOGAY IŞIKAY'a, Prof. Dr. Canan YÜCESAN'a, Prof.Dr. Cenk AKBOSTANCI'ya, Doç.Dr. Ayşe Petek BİNGÖL'e, Doç. Dr. Mine SORGUN'a,

Asistanlığım boyunca bilgisinden yararlandığım, her daim yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Kıvılcım YAVUZ'a,

Hayallerime sınır koymamayı öğreten Prof. Dr. Italo LİNFANTE'ye,

Akademik yoluma ışık tutacağına inandığım Doç.Dr. Şevket ÖZKAYA'ya,

Asistanlığımın her anında yanımda olan, sevgi ve şefkat kollarını üzerimde hep hissedeceğim Uzm. Dr. Zerin AKSUN'a, Uzm. Dr. Seyda ERDOĞAN'a,

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Birlikte çalıştığımız değerli hemşire ve personellerimize teşekkür ederim.

Dr. Zehra YAVUZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tarihçe.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	6
2.4. Nöromusküler Kavşak Yapısı ve Fonksiyonu.....	8
2.4.1. MG Patofizyolojisinde Nöromusküler Membran İlişkili Protein Antikor Hedefleri.....	11
2.4.2. MG Patofizyolojisinde Nöromusküler İntraselüler Protein Antikor Hedefleri	14
2.4.3. MG Patofizyolojisinde Nöromusküler Ekstraselüler Antikorlar ve Proteinler	15
2.5. MG’de Genetik Zemin ve Çevresel Faktörler	16
2.6. Klinik Belirti ve Bulgular	18
2.7. MG Alt Tipleri	21
2.7.1. Tutulan Kaslara Göre	21
2.7.2. Başlangıç Yaşına Göre	22
2.7.3. Antikor Durumuna Göre	23
2.7.4. Timus Patolojine Göre	26
2.8. MG ve Ekstra Timik Maligniteler	29
2.9. MG Sınıflandırma	31

2.9.1. Osserman ve Genkins Sınıflaması.....	31
2.9.2. Myastenia Gravis Vakfı Sınıflaması	32
2.10. Tanı	32
2.10.1. Yatak Başı Testler	33
2.10.2. Farmakolojik Testler.....	34
2.10.3. Serolojik Testler.....	35
2.10.4. Elektrofizyolojik Testler	36
2.10.4.1. Ardışık Sinir Uyarımı.....	36
2.10.4.2. Tek Lif EMG ve Jitter Analizi	37
2.10.5. Radyolojik Tetkikler	39
2.11. Tanı Zorlukları/Ayırıcı Tanı	39
2.12. Tedavi	40
2.12.1. Kolinesteraz İnhibitörleri	40
2.12.2. İmmunsupresan Tedaviler.....	43
2.12.2.1. Kortikosteroidler.....	43
2.12.2.2. Azatioprin	44
2.12.2.3. Mikofenolat Mofetil	45
2.12.2.4. Metotreksat.....	46
2.12.2.5. Siklofamid.....	46
2.12.2.6. Siklosporin A	47
2.12.2.7. Takrolimus.....	47
2.12.2.8. Rituksimab.....	48
2.12.2.9. Ekulizumab.....	49
2.12.3. Myastenik Alevlenmenin Tedavisi	49
2.12.3.1. IVIg.....	50
2.12.3.2. Plazmaferez	51

2.12.4. Timektomi	51
2.12.5. Destek Tedavisi	53
2.13. MG’de İlaç Kullanımı	54
2.14. MG Seyri/Prognoz	55
2.15. MG’de Klinik Değerlendirme	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM	59
3.1. Olgular.....	59
3.2. Yöntem	59
3.3. İstatistiksel Analiz	60
4. BULGULAR	61
4.1. Genel Özellikler	61
4.2. Hastalığın Başlangıç Özellikleri.....	62
4.2.1. Erken Başlangıçlı MG	62
4.2.2. Geç Başlangıçlı MG	62
4.2.3. Hastalık Başlangıç Şekline Göre: Oküler/Jeneralize MG	63
4.2.4. Hastalık Başlangıcındaki Semptom ve Bulgular	64
4.3. Timus İncelemesi	66
4.3.1. Timusun Radyolojik İncelenmesi.....	66
4.3.2. Timusun Histopatolojik İncelenmesi	66
4.4. Serolojik Profil.....	68
4.5. Eşlik Eden Hastalıklar	68
4.6. MG ve Ekstratimik Kanserler.....	69
4.7. Tedaviler ve İlaç Yan Etkileri	70
4.7.1. Medikal Tedaviler.....	70
4.7.2. İlaç Yan Etkileri.....	71
4.7.3. Timektomi	72

4.8. Son Klinik Değerlendirme	73
4.9. Myastenik Krizler.....	73
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	85
6.1. Sonuç.....	85
6.2. Öneriler	86
ÖZET.....	88
ABSTRACT	90
KAYNAKLAR	92
EKLER.....	114
Ek-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu	114

KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltmalar	Açıklama
<	: Küçüktür
ACh	: Asetilkolin
AChR	: Asetilkolin Reseptörü
AKE	: Antikolinesteraz
AKEİ	: Antikolinesteraz inhibitörü
ALS	: Amiyotrofik lateral skleroz
Anti AChR	: Asetilkolin Reseptör Antikoru
Anti MuSK	: Anti Kas Spesifik Tirozin Kinaz Antikoru
ASU	: Ardışık Sinir Uyarımı
AZT	: Azatioprin
Bkz	: Bakınız
BT/CT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca	: Kalsiyum
ChE	: Kolinesteraz
CSA	: Siklosporin A
DM	: Diabetes Mellitus
Dok-7	: Docking protein 7
EBMG	: Erken Başlangıçlı Miyasteni Gravis
EMG	: Elektromiyografi
f	: Frekans
GBMG	: Geç Başlangıçlı Miyasteni Gravis
GH	: Graves Hastalığı
GiS	: Gastrointestinal Sistem
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HT	: Hashimoto Tiroidi
Ig	: Immünglobulin
IgA	: Immünglobulin A
IgG	: Immünglobulin G

Kısaltmalar	Açıklama
IgM	: Immünglobulin M
IRR	: Incidence rate ratio
İM	: İntramusküler (kas içi)
İV	: İntravenöz (damar içi)
İViğ	: İntravenöz İmmunglobulin
KolQ	: kollajen Q
KS	: Kortikosteroid
Kv1.4	: Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalı
LEMS	: Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu
LRP4	: Lipoproteinle ilişkili protein 4
MG	: Myasteni Gravis
MGFA	: Myasthenia Gravis Foundation of America
MHC	: Majör Histokompetilibite Kompleksi
ml	: Mililitre
MM	: Mikofenolat Mofetil
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MOS	: Modifiye Osserman Sınıflaması
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntülemesi
MuSK	: Kas Spesifik Tirozin Kinaz
Na	: Sodyum
NMK	: Nöromusküler Kavşak
OMG	: Oküler Myastenia Gravis
OR	: Odds Ratio
Ort	: Ortalama
p	: Olasılık Değeri
PL	: Plazmaferez
r	: Korelasyon Katsayısı
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid faktor
RyR	: Ryanodin reseptörü

Kısaltmalar	Açıklama
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPP	: Son Plak Potansiyel
SPSS	: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi
Ss	: Standart Sapma
t	: t değeri
Th	: T-helper
TLEMG	: Tek Lif Elektromiyografisi
VGCC	: Voltaja Bağımlı Kalsiyum Kanalları
VGSC	: Voltaja Bağımlı Sodyum Kanalları
WHO	: World Health Organization” / Dünya Sağlık Örgütü
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. WHO Timoma Histopatolojik Sınıflandırma.....	29
Tablo 2. Osseman ve Genkins Sınıflaması	31
Tablo 3. Myastenia Gravis Vakfı Sınıflaması	32
Tablo 4. MG’de İlaç Kullanımı	54
Tablo 5. Myastenik ve Kolinergik Krizin Nedenleri ve Klinik Bulguları.....	56
Tablo 6. MG Şiddetinin Sınıflandırılması Ve Tedaviye Cevap	57
Tablo 7. Demografik Profil	61
Tablo 8. EBMG ve GBMG Özellikleri	63
Tablo 9. Modifiye Osseman Sınıflaması ve Hastaların Dağılımları	66
Tablo 10. Timus Patolojisine Göre Hastaların Özellikleri	67
Tablo 11. Timoma Histopatolojik Tiplendirme Sonuçları	67
Tablo 12. Serolojik Profil	68
Tablo 13. Eşlik Eden Hastalıkların Dağılımı	69
Tablo 14. MG’e Eşlik Eden Ekstratimik Kanserler	70
Tablo 15. Timektomi Yapılan Hastaların Özellikleri.....	72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Nöromusküler Kavşağın Yapısı.....	11
Şekil 2. MG'deki Temel Otoantijenlerin Yapıları.....	14
Şekil 3. MG'li Bir Hastada Tipik Bir Dekrement Paterni	37
Şekil 4. MG'li Bir Hastada Tipik Bir Jitter Paterni.....	38
Şekil 5. İlk Başvuruda Belirtilerin Dağılımı	64
Şekil 6. Hastalık Başlangıcındaki Semptom ve Bulguların Dağılımı.....	65
Şekil 7. Başlangıçta Bulber Belirtilerin Dağılımı	65
Şekil 8. Hastalık Sürecinde Uygulanan Tedavilerin Dağılımı.....	71
Şekil 9. Kortikosteroide Bağlı İlaç Yan Etkileri.....	72
Şekil 10. Myastenik Krizlere Neden Olan Risk Faktörleri	74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Myastenia Gravis (MG) patogeneğinde en sık nikotinik asetilkolin reseptörlerine (AChR) karşı antikorların aracılık ettiğı bununla ilişkili olarak nöromusküler kavşak iletiminin bozulduğu oküler, bulber, solunum, aksiyal ve ekstremitte kaslarının fluktuasyon gösteren güçsüzlüğü ile karakterize nadir görülen otoimmün hastalıktır (Hehir M. K. 2018).

Hastalıkta nikotinik asetilkolin reseptörüne (AChR), kas spesifik reseptör tirozin kinaz (MuSK) veya lipoproteinle ilişkili protein 4 (LRP4) gibi diğer son plak proteinleri MG'de rol oynamaktadır (Higuchi O. 2011). Tanıya yönelik olarak; yatak başı, elektrofizyolojik, immünolojik, radyolojik ve laboratuvar testlerinden yararlanılır. Tedavi; semptomatik ve immünsupresif/immünmodulator ajanlarla yapılır. Semptomatik tedavide antikolinesteraz ilaçlar kullanılır.

Literatürde; MG hastalığının demografik ve klinik profilinin çeşitli yönleriyle ele alındığı bir çok çalışmalar mevcuttur.

Çin'de 2012'de yapılan retrospektif 2154 MG serisinde hastalığın klinik ve demografik verileri kapsamlı ele alınmıştır (Huang X. ve ark 2013). 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada; hastalığın atak ve refrakter özelliğı ele alınmış Anti MuSK pozitif olan hastalar, Anti AChR pozitif olanlara göre tedaviye dirençli ve relapslara yatkın olduğu, refrakter MG için diğer risk faktörleri arasında timoma veya timektomi öyküsü ve kadın cinsiyeti

Japonya'da 2004 yılında yayınlanan 470 hasta serisini içeren retrospektif çalışmada; timektomi ve immünsupresif tedavilere rağmen remisyonun hastaların üçte birinde sağlanamamış olduğu vurgulanmıştır (Kawaguchi N. ve ark. 2004). Lili Wang ve ark. 2017 yılında MG ile birlikte bir başka otoimmün hastalık varlığının relapslar için prediktif faktör olduğunu ortaya koymuştur (Wang L. 2017).

Türkiye’de MG klinik ve epidemiyolojik özelliklerini inceleyen çalışmalar nadirdir. Türkiye’de 2013 yılında yayınlanan MG için 10 yıllık deneyimlerini aktaran bir çalışmada; 132 hasta demografik ve klinik özellikleriyle incelenmiş oküler MG’in

jeneralize forma dönüş süresine ve seronegatif ve izole oküler MG’de ortaya konan timus patolojilerine dikkat çekilmiştir (276).Çalışmamızın amacı; Myastenia Gravis klinik ve demografik özelliklerini gözden geçirerek deneyimlerimizi sunmaktır.

Retrospektif olarak taranmış kayıtlarda hastaların; yaş, cinsiyeti ve klinik özellikleri kapsamında; hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, başlangıçtaki ilk semptom ve bulguları, klinik subtipi ve hastalığın şiddeti ve sınıflaması, tanısal testleri, ve timus ile ilişkisi, eşlik eden hastalık varlığı, uygulanan tedaviler ve son klinik durumları incelenmiştir.

Mevcut veriler, tıp literatüründe bildirilen diğer çalışmalardan elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Myasthenia Gravis (MG); nöromusküler kavşak bozukluklarının en sık rastlanılan otoimmün prototipidir. Hastalık; iskelet kası postsinaptik motor son plak bileşenlerine karşı patojenik otoantikorlardan kaynaklanır (1).

İstemli kasların tekrarlanan faaliyetiyle artan, istirahat ile kısmen veya tamamen düzelen kuvvet kaybı ortaya çıkar. Şikayetler gün içinde fluktuasyon (dalgalanma) gösterir. Hastalık remisyon ve alevlenmeler ile seyrederek (2).

2.2. Tarihçe

"Myasthenia Gravis " Yunanca: myos = kas, astenos = zayıflık ve Latince: gravis = şiddetli kelimelerinden oluşur (3).Tarihsel süreç incelendiğinde ilk tanımlanan olgunun 1664 yılında ölen Kızılderili Şef Opechancanough olduğu ileri sürülmektedir. Virginialı tarihçiler onun durumunu "o kadar yorgundu ki, tendonları elastikiyetini ve tonusunu kaybetmişti, kasları güçsüzdü, yürüyemiyordu, göz kapakları düşüktü, göz kapakları görevlileri tarafından kaldırıldığında görebiliyordu... yürüyemiyordu fakat onun beden kalıntılarının üzerinde yükselen ruhu, Kızılderililer tarafından taşındığı tahtını yönlendirdi" şeklinde nitelenmiştir (12).

İngiliz Dr Thomas Willis, 1672'de "başlangıçta serbest ve rahatça konuşan ama uzun süre ve aceleyle konuştuğundan sonra, birkaç saat boyunca bir kelime bile konuşamaz hale gelen" bir kadın hastayı sunarak MG'nin karakteristik ekstremit ve bulber kaslarda “eforla güçsüzlüğünü” tarif etmiştir (4).

Willis'in tanımından iki yüzyıl sonra 1877'de Sir Samuel Wilks benzer bulgulara sahip bir olguda diğer hastalık tiplerinin aksine medulla oblongatanın sağlam olduğunu patolojik inceleme ile ortaya koymuş, olgusunda santral bir patolojinin bu durumu açıklamadığını bildirmiştir (5).

Erb (1878) ve Goldflam (1893) tarafından hastalık semptomları "remisyon ve relapslarla giden diplopinin eşlik ettiği sık pitoz, disfaji ve boyunda güçsüzlük" olarak ilk defa nitelenmiştir (11).

1895'te Jolly, otopsi serilerinde hastalık ilişkili yapısal değişikliklerin olmadığını belirterek "anatomik olarak lezyonsuz bulber palsi (myasthenia psödo paralitika)" terimini ortaya koymuştur. Jolly ayrıca, hastalık semptomlarına sahip kişilerde ilgili motor sinirin tekrarlanan stimülasyonu ile myastenik zaafın oluşturulabileceğini ve "yorulan" kasın, membrana uygulanan direkt galvanik stimülasyona hala yanıt verdiğini göstermiştir (3).

1899'da Berlin Nöroloji ve Psikiyatri Birliği, hastalığın isminin kısaltılarak "Myasthenia Gravis" olarak değiştirilmesini önermiştir.

1900'lerin başında timus anomalileri ile kasta lenfosit infiltrasyonu konusu ele alınmış ve hastalıkta ototoksik bir ajanın sorumlu olabileceğini öne sürülmüştür (1905, Buzzard).

1930'larda sinir uçlarından serbest bırakılan, kas liflerinde kasılmayı başlatabilen kimyasal madde, asetilkolin (ACh) olarak tanımlandı (17).

Patrick ve Lindstrom, elektrik yılan balığından elde edilen saflaştırılmış AChR proteini ile tavşanların tekrarlanan immünizasyonundan sonra kas zaafı oluştuğunu göstermiştir, bu çalışma AChR'ünün hastalıkta rol aldığına dair ilk kanıttır (deneysel otoimmün MG) (10).

Mary Walker MG semptomlarının kürar zehirlmesine benzer olduğunu farketmiş (kürar zehirlenmesi de kolinesteraz inhibitörü olan fizostigmin ile tedavi edilmekteydi) ve tedavide büyük adım atılmıştır. Mary Walker 1934 yılında, bir kolinesteraz inhibitörü olan fizostigmin ile MG semptomlarının düzeldiğini göstermiştir, bu gelişme ile birlikte antikolinesteraz ilaçlar MG'de temel bir tedavi haline geldi (6).

Norris, 1936 yılında olgu serilerinde MG ile timus patolojisinin ilişkisini tarif etmiştir (9).1911'de Zürih'te Ferdinand Sauerbruch MG hastasında ilk timektomi

yapmıştır. Hasta 21 yaşındaydı ve hipertiroidizm ve MG'li bir kadındı ve tiroid durumunu tedavi etmek için ameliyat yapıldı. Timusun hiperplastik olduğu bulundu, ameliyattan sonra, tiroid ve myastenik semptomlar geçici olarak düzeldiği rapor edildi (218).

1939'da Blalock ve ark. JMG kliniğine sahip ge en  bir hastada mediastinal bir kitleyi  ıkarımış anlamlı iyileşme kaydetmiştir. Timus çıkarıldıktan sonra iyileşen başka myastenik hastalar da bildirerek timektominin potansiyel terapötik yaklaşım olabileceğini rapor etmiştir (19,20).

Simpson, 1960lı yıllarda MG immün mekanizmaları ele aldı. Bazı myastenik annelerden doğan yeni doğanlarda geçici myastenik semptomların oluşabileceğini rapor etti (Neonatal MG) (8).

Nastuk ve ark. 1959'da dolaşımda nöromusküler iletimini engelleyebilen bir faktörün varlığını MG hastalarının plazma örneklerini kurbağa siyatik siniri ile sartorius kas preparatına uygulanmasıyla  ne sürdü. Bu çalışmanın sonucunda MG'in otoimmün bir etiyolojiye sahip olduğunu göstermişlerdir (7).

1973 yılında Fambrough ve ark. MG'de esas sorunun nöromusküler kavşakta postsinaptik membranda AChR sayısında azalma olduğunu göstermişlerdir (13).

Otoantikörlerin etkisi, MG hastalarından saflaştırılmış IgG'ler hayvanlara aktarıldığında MG benzeri semptomların ortaya çıkması ve MG hastalarının IgG'leri ile inkübasyondan sonra kültürlenmiş kas hücrelerinde AChR'lerin parçalanması ile doğrulanmıştır (14).

Myastenik hastanın serumlarındaki antikörlerin titresi hastaların neredeyse %85'inin AChR antik rları için pozitif olduğunu gösterilmiştir (15,16).

Engel ve ark. tarafından 1977'de MG'de IgG, kompleman C3 ve litik faktör C6'nın AchR'ye bağlanmış olduğunu ve kas membranında AchR sayısının azalması ve yıkımını, antikorlara bağlı olan sitotoksosite ve komplemana bağlı lizisin etkisi ile gerçekleştiğini bildirilmiştir (14,18).

1980 yılında Vincent tarafından MG'in hücresel immünite ilişkisi ortaya konmuştur.

2001 yılında MuSK, AChR'ye karşı saptanabilir antikorları olmayan hastalar için başka bir otoantijen olarak tanımlandı (1).

1980'lerden günümüze uzanan çalışmalarda, nöromusküler iletim blokajının patofizyolojisi ve hastalığın immün mekanizmaları hakkında daha fazla bilgi sahibi olunmuştur.

2.3. Epidemiyoloji

MG'de bildirilen insidans ve prevalans oranları özellikle Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde son 70 yılda gerçekleştirilen birçok epidemiyolojik çalışmaya dayanmaktadır (21-23).

Genel olarak insidans ve prevalans oranları doğrusal olmayan bir biçimde artmaktadır. En büyük artış 1980 yılı civarında gerçekleşmiştir. Bu artışlar hastalığın daha fazla farkındalığıyla birlikte tanılabilir antikor testlerinde epidemiyolojik metodolojide ve daha iyi hayatta kalmaya yol açan hastalığın tedavisindeki gelişmelere dayanmaktadır (21).

MG insidansı 20-30/1.000.000 civarındadır, prevalansı ise 25-142/1.000.000 arasında değişmektedir. ABD'de prevalansı 200/1.000.000 olarak tahmin edilmektedir (24).Avrupa'da yaşayanlarda prevalansı 77-317/100.000'dur (242,243).

MG her yaşıta ve her iki cinsiyette de ortaya çıkar. Kadınlar erkeklerden daha sık etkilenir, kadın / erkek oranı AChR pozitif MG için 3:1 ve MuSK antikoru pozitif MG için 9: 1'dir (158).

MG insidansında çift durumlu yaş dağılımı vardır, 30 yaş civarında zirveye ulaşır ve yine 50 yaş civarında tekrar zirveye ulaşır, bundan sonra insidansta sabit bir artış vardır (25,26). Literatürde MG'li olguların %4'ünü 10 yaş altı hastalar oluşturduğu rapor edilmiştir.

En sık ortaya çıkış yaşı, kadınlarda 20-30 yas arası ve 50 yaşın üstü olmak üzere bimodal, erkeklerde ise 50 yaşın üstündedir (25,26).

Geçici neonatal MG, MG hastalığı olan annelerden doğan çocukların %10-15'inde meydana gelir ve plasenta boyunca antikorların transferinden kaynaklanır (30).

Juvenil MG hastalığın özel alt grubudur ve 18 yaşından önce başlayan hastalık olarak tanımlanır ve tüm MG vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur (21,22).

MG hastalarının yaklaşık %11-24'ü çocukluk veya ergenlikte hastalık başlangıcına sahiptir. Hastalığın başlangıcı genellikle 10 yaşından sonradır ve vakaların yarısında hastalık belirtileri ergenlikten önce ortaya çıkar. 1 yaşından önce başlangıç oldukça nadirdir. Pubertal durum kliniği etkileyebilir, prepubertal hastalarda OMG insidansı, postpubertal hastalarda ise JMG insidansı fazladır (31-33).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da Juvenil MG nadir görülür. Juvenil MG Kafkasyalılarda MG hastalarının %10-15'ini oluşturur, Asya'da ise çok daha sıktır (27). Doğu Asya'da oküler formun yüksek frekansta görüldüğü bildirilmektedir (28).

Anti MuSK pozitif MG insidansı her yıl milyonda 0-3 hasta ve prevalansı milyonda 2-9'dur. Tüm etnik kökenlerin MG'den etkilenmelerine rağmen Afrika kökenli insanlar arasında özellikle MuSK antikoru pozitif MG için biraz daha yüksek bir prevalans söz konusudur (21,29). Güney Avrupa'da kuzey Avrupa'dan daha sıktır (67,147). Genetik ve çevresel faktörler bu çeşitlilikte rol oynar (67,78).

2.4. Nöromusküler Kavşak Yapısı ve Fonksiyonu

Del Castillo ve Katz 60 yıldan daha uzun bir süre önce AChR'lerin NMK'da bulunduğunu keşfetmiştir (159). NMK motor sinir ve kas arasında biyoelektriksel faaliyetin geçişi için özelleşmiş bir yapıdır. NMK; presinaptik sinir terminali, sinaptik yarık/aralık ve postsinaptik kas membranı olmak üzere üç temel bölgeden oluşur ve kimyasal enerjinin biyoelektriksel enerjiye çevrildiği bir enerji transformatörü işlevi görür (Kandel, 2001) (Bkz Şekil 1).

Çizgili kaslar hızlı iletimli α (alfa) motor sinirler ile uyarılmaktadırlar. Alfa motor nöron aksonlarının omuriliğin ve beyin sapının ventral boynuzlarından terminal dallanması NMK'ı oluşturan sinir terminallerini sağlar. Bu miyelinli aksonlar kaslara periferik sinirler yoluyla ulaşır daha sonra her bir akson, birçok ayrı kas lifini uyaran dallara bölünür. Hedef kitlesine yaklaşırken her dal miyelin kılıfını kaybeder ve ayrıca ACh yüklü sinaptik kesecikleri içeren ve NMK'daki kas lifi yüzeyine bakan birçok presinaptik düğüme bölünür. Kas liflerinin yaklaşık %2'si hariç her kas lifinde yalnızca bir adet sinir kas kavşağı vardır.

Kas AChR molekülleri; ACh bağlanma bölgelerine önemli yapısal elemanlarla katkıda bulunan, iki 2 α alt birimi ve 3 farklı ama homolog β , γ (veya ϵ) alt birimi olmak üzere 5 alt ünite tarafından oluşturulan transmembran proteinleridir. Embriyonik kas α , β , γ ve δ alt birimler tarafından oluşturulan AChR'leri ifade eder. İnnervasyondan sonra γ altbirimi homolog olan ϵ ile değiştirilir böylece α , β , δ , ve ϵ ile oluşan yetişkin AChR izoformu oluşur. Bazı yetişkin kaslar özellikle ekstrinsik oküler kaslar, embriyonik AChR ifade etmeye devam eder (35,36). İki ACh molekülü α alt birimlerinden her birine bağlanarak kanalın açılmasını sağlar. AChR α alt birimine karşı antikorlar diğer alt birimlerine göre daha patojeniktir (34).

Sinaptik düğüm ve kas yüzeyi, asetilkolinesteraz ve NMK yapısının stabilize edilmesinde rol oynayan diğer proteinler ve proteoglikanlar içeren 20-30 nanometre kalınlığındaki bir sinaptik aralık boşluğu ile ayrılır. Postsinaptik membran, karakteristik derin katlantılara; parmaklı çıkıntılara ve kristallara sahiptir. AChR,

katlantıların tepelerindeki yüksek dereceli altıgen molekül kafeslerine yoğun bir şekilde paketlenir (10.000-12.000 molekül/ μm^2).

Sinaptik veziküller önce sinir terminal ucuna ulaşır, 'yerleşme' (docking) durumuna geçerek kalsiyum sinyaline yanıt vermeye hazır olur (228). Yerleşme kompleksini plazma membranında iki (syntaxin ve sinaptik vezikül ile ilişkili protein 25:SNAP 25) ve sinaptik vezikül zarında bir (sinaptobrevin) olmak üzere üç proteinin oluşturduğu düşünülmektedir.

Presinaptik membran üzerinde voltaj kapılı Ca^{2+} kanalları (sinaptotagmin ile Ca iyonuna karşı duyarlaşma ile) açılır. Bu Ca^{2+} içeri doğru akışı ile sinaptotagmin denilen proteine bağlanması sonucu sinaptik veziküller aksonmembranyla birleşir ve vezikül içeriğinden ACh ekzositozu gerçekleşir (150). Serbest kalan ACh, AChR'lerin açılmasını sağlar.

ACh, sinaptik aralığa yayılır (burada ACh esterase: AChE ile hidrolize edilebilir) AChR'üne ulaşır ve bağlanır böylece katyon kanallarının açılmasını ve Na^{+} 'nın kas lifi içine akmasını tetikler. Kristalarda voltaj kapılı Na kanalları bulunur. Ortaya çıkan motor son plak potansiyeli (SPP), voltaj kapılı Na^{+} kanallarını aktive eder bu da Na^{+} 'un daha fazla akışına yol açar ve aksiyon potansiyelinin kas lifi boyunca yayılmasını sağlar, süreç lokal bir depolarizasyona neden olur. SPP amplitüdü son plak depolarizasyon eşiğine ("ateşleme eşiği") ulaşmak için yeterli ise, daha fazla depolarizasyon ve Na^{+} kanalı açılması için bir Na^{+} akışı ile beslenen pozitif geri besleme döngüsü oluşur. Aksiyon potansiyeli kas lifi içine kalsiyum girişine yol açar ve kontraksiyonu sağlar (eksitasyon–kontraksiyon eşleşmesi) (Kandel, 2001).

ACh serbest bırakıldıktan ve bağlandıktan sonra, sinaptik aralıkta asetilkolinesteraz ile hidrolize edilir ve etkisi sonlandırılır.

Schwann hücrelerinin de sinaptik aralıkta ACh'in etkin konsantrasyonunu düşürebilen ve nöromusküler iletim modülasyonunda rol oynayan bir ACh bağlayıcı protein salgıladığı bulunmuştur (151).

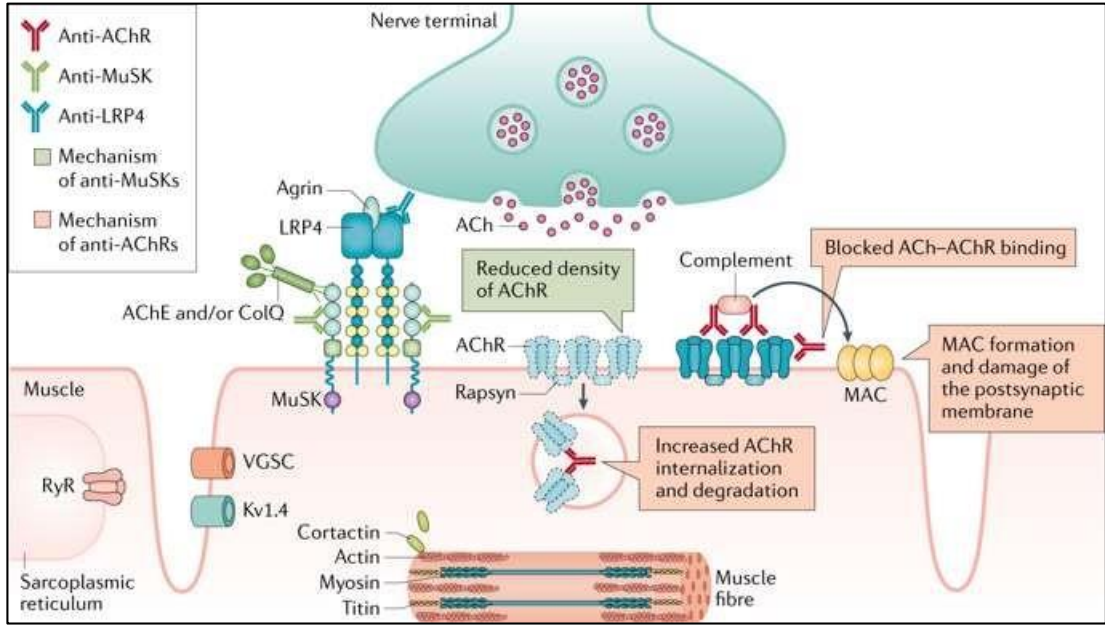
NMK'taki ateşleme eşiği, postsinaptik Na⁺ kanallarının dansite ve kanal aktivasyon karakteristikleriyle belirlenir. Dinlenme membran potansiyeli -75 mV olup, bir kas lifi aksiyon potansiyelini tetiklemek için SPP'lerin amplitüdü en az 12 mV olması gerektiği anlamına gelir (1,35).

Na⁺ akışına ve kas boyunca iki yönlü olarak ilerleyen bir "hep ya da hiç" kas lifi aksiyon potansiyelinin oluşmasına neden olur. Sistemde yerleşik bir “güvenlik faktörü” vardır (35). Nöromuskuler iletimde güvenlik faktörü, gerçek SPP ile kas aksiyon potansiyelini oluşturmak için gereken eşik potansiyeli arasındaki oran olarak tanımlanır. Bahsedilen güvenlik faktörüne ilaveten resinaptik uçtaki asetilkolin veziküllerinin sayısı, tek bir vezikül içindeki asetilkolin miktarı, asetilkolin veziküllerinin salınma olasılığı, sinaptik aralığın genişliği, asetilkolin reseptörlerinin sayısı ve kinetiği nöromuskuler iletimi etkileyen diğer faktörlerdir (78).

Bir uyarının kuantal içeriği (vezikül içerisinde paketlenmiş ACh miktarı “kuanta”, postsinaptik AChR'ünün iletkenliği, yoğunluğu ve ayrıca sinaptik aralıktaki AChE'nin aktivitesi ile SPP oluşumuna katkıda bulunur (37). Aynı zamanda, postsinaptik katlantılar yüksek dirençli yol oluşturarak son plakta SPP'nin akımını voltaj kapılı Na⁺ kanallar üzerine odaklamasını sağlar ve bu durum güvenlik faktörünü artırır. NMK'da AChR moleküllerinin sayısındaki veya aktivitesindeki bir azalma, dinlenme fazında yeterli olsa bile SPP'yi azaltır ancak ACh'nin kuantal salınımı, tekrarlayan aktiviteden sonra azaldığında SPP aksiyon potansiyelini tetiklemek için gereken eşiğin altına düşebilir (35).

NMK özellikleri kaslar arasında değişkenlik gösterir ve kasları özellikle MG için yaktın hala gelebilir (37). Örnek olarak, özellikle myastenik güçsüzlüğe duyarlı olan ekstrinsik oküler kasların NMK'larında rastlanır. Bu kasların NMK'ları iskelet kasından birkaç yönden farklıdır. Daha az belirgin sinaptik katlantıları olması daha az postsinaptik AChR ve Na⁺ kanalları ve bu nedenle daha düşük güvenlik faktörü vardır (38). Çok yüksek nöronal ateşleme sıklığına maruz kalarak daha fazla yorulmaya meyillidirler. Ayrıca, daha az intrinsik kompleman düzenleyicileri ifade eder ve buda kompleman aracılı hasara karşı daha duyarlı olmalarını sağlar (39). İskelet kaslarında, yavaş seğiren liflere göre, hızlı seğiren liflerin, daha fazla kuantal içeriğe sahip

NMK'ları, daha yüksek dereceli postsinaptik katlantıları, ACh'e daha yüksek postsinaptik duyarlılığa sahiptir ve NMK bölgesinde daha yüksek Na⁺ akımı vardır (40,41). Bu özelliklerin hepsi, hızlı seğiren iskelet kası liflerini myastenik bozukluğa yavaş seğiren liflerden daha az duyarlı hale getirebilmektedir (35).



Şekil 1. Nöromusküler Kavşağın Yapısı

NMK presinaptik sinir terminalini ve postsinaptik kas hücreini içerir. Sinir terminalinden salınan Aggrin, LRP4, MuSK bağlanır ve bu da AChR kümelenmesine neden olan MuSK aktivasyonuna yol açar. (Gilhus NE, Skeie GO, Romi F)

2.4.1. MG Patofizyolojisinde Nöromusküler Membran İlişkili Protein Antikor

Hedefleri

MG'de postsinaptik nöromusküler kavşak membran proteinlerine otoantikorların aracılık etmesi patofizyolojide temel nedendir (42) (Bkz Şekil 2).

Çoğu zaman otoimmün saldırının hedefi postsinaptik kas son plak membranında bulunan nikotinik asetilkolin reseptörüdür. MG'de, postsinaptik kas zarının yapısı bozulur, basitleşir, normal katlanmış şekli kaybolur, kas son plak membranı üzerindeki AChR konsantrasyonu azalır (44).

IgG antikorları periferik lenfoid organlarda, kemik iliği ve timusta plazma hücreleri tarafından üretilir. AChR antikorları ağırlıklı olarak IgG1 ve IgG3'tür. MG'de antikor konsantrasyonu ve/veya epitop özgüllüğü ile hastalığın şiddeti arasında açık bir ilişki yoktur ancak AChR IgG1 antikor miktarı ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren yayınlar da vardır. AChR'ne karşı antikorlarının AChR kaybına neden olduğu mekanizmalar; kompleman aracılı lizis (membran atak kompleksi), çapraz bağlama (antijenik modülasyon) ve down regülasyon ve direk agonist blokajı içerir. Bunlardan, kompleman aracılı lizis en önemlisidir (35,37,54).

Esasen ACh normal olarak salınır ancak postsinaptik membran üzerindeki etkisi azalır. Postsinaptik membran uygulanan ACh'ye karşı daha az hassastır ve herhangi bir sinir impulsunun bir kas aksiyon potansiyeline neden olma olasılığı azalır (55).

Sinir uyarı başına salınan ACh miktarı normalde tekrarlanan aktivitede (presinaptik yıkılma) azalır. Myastenik hastada nöromusküler transmisyonun normal faaliyeti ile birlikte azalan verim; ardışık sinir uyarıları ile gitgide daha az kas lifinin aktivasyonu ile sonuçlanır dolayısıyla kas zayıflığı veya myastenik yorgunluk artar. Bu mekanizma aynı zamanda elektrodiagnostik testlerde görülen tekrarlayan sinir stimülasyonuna dekremental azalmayı da açıklar (55).

Hücre bazlı analizler radyoimmünopresipitasyon piyasada olan standart testtir ve AChR antikorlarının kantitatif ölçümünü sağlar (34). Hücre bazlı analizler daha yüksek bir duyarlılığa sahip olabilir, ancak henüz piyasada mevcut değil ve standardize değildir (43). ELISA ve floresans testler gibi radyoaktif ligandlardan oluşmayan ve immünopresipitasyona dayalı testler de kullanılmaktadır ancak radyoaktif ligandlardan daha az duyarlı olma eğilimindedirler (72,73). Seronegatif görünen bazı hastalarda aslında AChR kümeleri sadece hücre bazlı analizler ile saptanabilir ve klasik radyoimmünoassay ile tespit edilemez (78).

Kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) nöromusküler kavşak oluşumu için kritik önemde AChR ilişkili membran proteinidir (34,45). MuSK, AChR'lerin kümelenmesi de dahil olmak üzere nöromusküler bileşimin oluşturulması ve sürdürülmesinde rol

alan 100 kDa bir transmembran tirozin kinazdır. MuSK'ın ekspresyonu, aktivasyonu ve turnoverı motor sinir terminalinden gelen sinyallerle düzenlenir. Yetişkin nöromusküler kavşakta AChR paketlemesinin yönetimi MuSK – AChR etkileşime bağlı gibi görünmektedir. IgG4, MuSK antikorlarının yaygın alt sınıfıdır (34,35,44).

Her ne kadar IgG4 güçlü bir kompleman aktivatörü olmasa da, MuSK antikorları AChR'ünün hücre dışı N-terminal Ig-benzeri alanlarına bağlanır ve postsinaptik AChR yoğunluğunu azaltarak motor sinir terminali ile postsinaptik membran arasındaki hizalamayı bozar ve doğrudan patojenik kabiliyetini korur (46). Anti MuSK antikorlarının insan kas hücresi proliferasyonunu inhibe ettiği ve AChR ve Rapsyn ekspresyonunu azalttığı da gösterilmiştir (145).

MUSK antikorları tespitinde standart testler olarak radyoimmünopresipitasyon veya ELISA kullanır. Çalışmalar için kullanılan hücre bazlı analizler hassasiyeti artırabilir.

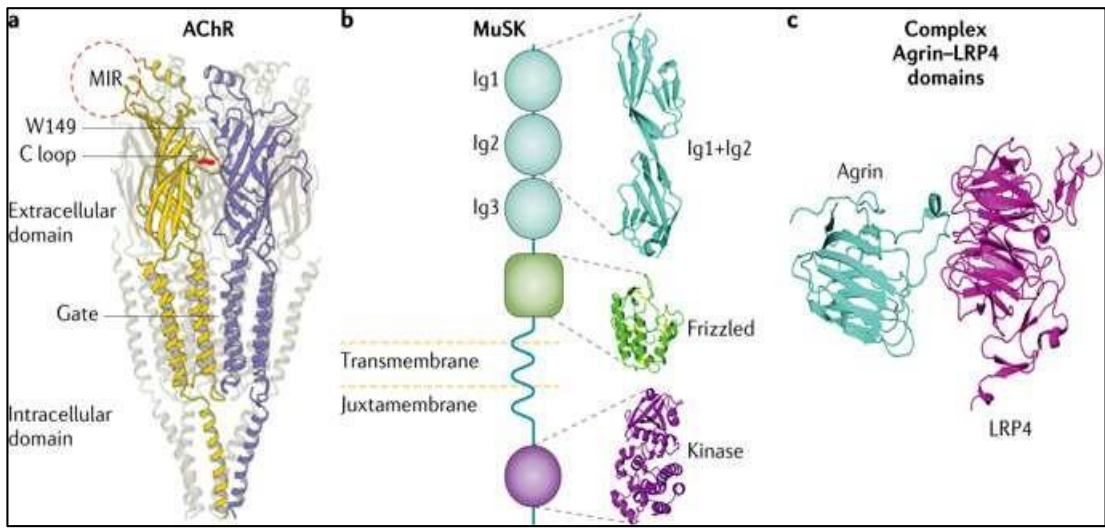
Nöromusküler kavşağın oluşumunda MuSK'yi uyarmak için LRP4'e bağlanarak etki eden nöronal Agrin gereklidir (47). Agrin, motor nöronlar tarafından sentezlenen sinaptik bazal laminaya salgılanan bir proteindir. NMK oluşumunu, korunmasını, yenilenmesini düzenler ve Agrin fonksiyonuna müdahale edilmesi yetersiz nöromusküler iletime neden olur (48). Agrin antikorları, MuSK fosforilasyonunu ve AChR'yi in vitro kümeleşmesini inhibe eder ve sadece MG'li hastalarda tespit edilmiştir (50). Agrin otoantikorları AChR veya MuSK antikorları olan/olmayan bazı hastalarda tespit edilebilir (49,50).

LRP4 antikorları, in vivo olarak membran proteinine bağlanır Agrin-LRP4 etkileşimini bloke ederek membranda AChR kümeleşmesini önler. LRP4-MuSK etkileşimini engellemek de bu alt grup için anlamlı bir hastalık mekanizması olabilir (34,52). LRP4 ile immünize edilmiş farelerde LRP4 antikorları, LRP4 ile Agrin arasındaki etkileşimin bozulmasına yol açarak kas güçsüzlüğünü indükler ve böylece AChR aracılı nöromusküler iletimi inhibe eder (51).

Agrin-LRP4 etkileşimi sonrasında fosforillenmeyle başlayan aktivasyon kaskadında MuSK, Dok-7 ve Rapsin ardarda aktive olurlar. AChR'ünün kas membranında kümelenmesi Rapsin fosforillenmesini takiben gerçekleşip Rapsin geninde meydana gelen mutasyonların konjenital myastenik sendroma yol açtığı bildirilmiştir (Ghazanfari N, 2011) (80).

Voltaj kapılı K⁺ kanalı KV1.4, santral sinir sisteminde özellikle aksonal ve presinaptik membranlarında bulunur ayrıca NMK'da ve endokardiyumda da bulunurlar (34).

KV1.4 antikorları, MG'li hastaların %10-20'sinde tespit edilir ve kalp kasındaki voltaj kapılı K⁺ kanallarıyla çapraz reaksiyona girdiği düşünülür. Bu antikorların MG'deki patojenik rolü henüz net değildir (34,53).



Şekil 2. MG'deki Temel Otoantijenlerin Yapıları

(Ref: Gilhus NE, Myasthenia gravis, Nature Reviews Disease Primers volume 5, Article number: 30 2019)

2.4.2. MG Patofizyolojisinde Nöromusküler İntraselüler Protein Antikor

Hedefleri

Titin antikorları AChR antikorları pozitif olan MG hastalarının yaklaşık %30'unda daha çok da timoma ile ilişkili veya GBMG hastalarında bulunur (58). Titin,

kontraktil yapının elastikiyetinden sorumlu hücre içi bir proteindir (57).Çoğu Titin antikoru kastaki A - I kavşağına yakın 30 kDa protein bölgesini hedefler (34).

Ryanodin reseptörü (RyR) hücre içi antikor hedefini temsil eder. Sarkoplazmik retikulumdaki Ca^{2+} kanalını kapsar sarkolemma depolarizasyonu olunca açılır ve Ca^{2+} + sitoplazmaya salınır böylece kas kasılması oluşur.

Kortaktin, Aktin birleşmesini sağlayan Aktin bağlayan sitozolik iskelet kas proteinidir ve ayrıca Agrin-MuSK kompleksinin aracılık ettiği AChR kümelemesi için bir sinyal proteini görevi görür (74).

Kortaktin antikorları, AChR veya MuSK antikorları olmayan MG hastalarının %20'sinde, AChR antikorları olan MG hastalarının %5'inde ve miyozit dahil çeşitli otoimmün hastalıkları olan hastaların %13'ünde bulunur (Zisimopoulou, 2013) (34).

Isı şok proteinleri (HSP), ökaryotik hücrelerde hücrel stres ile indüklenen, antijen sunan ve protein agregasyonu engelleyen şaperonlardır (59,60).MG hastalarında yüksek düzeylerde serum HSP-70 antikorları bulunurken, immünosupresif tedaviye yanıt veren MG hastalarında serum HSP-71 antikor seviyelerinin azalması hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtın immünolojik bir korelasyonu olduğunu ortaya koymaktadır (34,59,60).MG'de hücre içi proteinleri hedef alan antikorların doğrudan patojenik rolü kanıtlanmamıştır.

2.4.3. MG Patofizyolojisinde Nöromusküler Ekstraselüler Antikorlar ve Proteinler

Kolajen Q, asetilkolinesterazı sabitleyen sadece NMJ'da bulunan hücre dışı bir matriks proteinidir. MG hastalarının %3'ünde kollajen Q antikorları tespit edilmiştir.Kolajen Q mutasyonları myastenik sendromlara yol açabilir (62).

İn vitro olarak, asetilkolin esteraz/ColQ kompleksi, MuSK-LRP4 etkileşimini bloke eder ve Agrin/LRP4/MuSK sinyalini ve NMJ oluşumunu baskılar (63).

Matriks metalloproteinazları (MMP'ler), ekstraselüler matriks ve matriks etkileşimlerinin yeniden düzenlenmesine katılan çinkoya bağlı enzimlerdir. MG'de serum MMP-2, MMP-3, MMP-9 ve MMP-10 seviyeleri yükselmiştir ve MG hastalarının bir kısmında serum MMP-3 belirgin şekilde artmıştır (64,65). Bu hücre dışı proteinlerin MG'deki herhangi bir patojenik rolü hala doğrulanmamıştır.

2.5. MG'de Genetik Zemin ve Çevresel Faktörler

MG otoimmün ve edinsel hastalıktır. Mendelian kalıtım göstermez ancak otoimmün hastalıklarda genetik faktörlerin ailesel geçişe yatkınlık oluşturduğu da bilinmektedir (34).

HLA ve MG arasındaki ilişki ilk olarak 1970 yılında gösterilmiştir. HLA kompleksi kromozom 6p21'de geniş bir alanda yer alır ve birçok otoimmün hastalık ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.

Literatürde günümüze dek tespit edilmiş belirli HLA tipleri (HLA-DR2, DR3, B8 ve DR1) MG için predispozan olup diğerleri ise hastalığa direnç sağlayabilir. HLA-B8, B7 ve DR2 geç başlangıçlı hastalığa sahip kişilerde ve HLA-DR1 OMG'de bildirilmiştir (34).

EBMG'in HLA-DR3, HLA-B8, GBMG'in HLA-DR2, HLA-B7 ve HLA-DRB1 15.01 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38,39). AH8.1 haplotipinin Kafkas popülasyonunda EBMG ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (175). MuSK antikor pozitif MG HLA-DR14,DQ5 ile birlikteliği gösterilmiştir (34).

Türkiye'de Saruhan ve ark. tarafından yapılan geniş çaplı bir genom çalışmasında; HLA-B * 08: 01 ve HLAC * 07: 01 erken başlangıçlı AChR antikor pozitif MG ile, HLA-DQA1 ve HLA-DQB1, geç başlangıçlı AChR antikor pozitif MG ile ve HLA DQB1 * 05: 02, MuSK pozitif MG ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (176).

Timoma ile birlikte olan MG'de HLA DR15dw2, penisilaminin neden olduğu MG'de DR1 ve Bw35 tespit edilmiştir (35).HLA tiplerinden A1, B8, DR3 ile timik hiperplazi ilişkisi gösterilmiştir (40).

Afrika, Amerika ve Kafkas ırklarında HLA B8 önemli bir rol oynarken, Çinlilerde JMG HLA Bw46 ile ilişkilidir. OMG Çinlilerde sık görülür ve DRw9 ile bağlantılıdır. Asya, Afrika ve Amerikalılarda DR3'ün MG ile ilişkisi gösterilmemiştir (35,36,37).Türk toplumunda 30 MG hastası ile yapılan bir çalışmada, MGli kişilerde

HLA-B38, HLA-DR1, HLA-DQ 2,4,7'ye daha sık rastlanmış ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (35).

HLA genleri dışında PTPN22, CTLA4, IL1B, IL10, TNF, IFNG, CD86, AKAP12, VAV1, TNFSF13B (BAFF olarak da bilinir) ve TNIP1 dahil olmak üzere birçok gen MG riskine katkıda bulunur (72).CHRNA1'in promotör bölgesindeki genetik varyasyon (AChR α -alt ünitesini kodlayan) MG riskini artırabilir (72,164)

EBV'nin tip 1 nükleer antijenine karşı yüksek antikor düzeyleri MG'li hastalarda daha yaygın olduğu gösterilmiştir (179).Virüs timusta kalıcı enflamasyona neden olabilir ve otoantijen duyarlılığını başlatabilir, ardından otoimmün tepkiye yol açabilir (180).Ancak bu bulgu iki başka çalışma ile doğrulanmadı (181).West Nil virüsü ve Zika virüsü gibi diğer virüsler de MG ile ilişkilendirilmiştir (165).

MG'li hastalarda D vitamini düzeyleri düşüklüğü bir başka vurgulanan konudur, düşük D vitamini otoimmün cevabı ve yorgunluğu arttırdığı düşünülmektedir (177).Alahgholi-Hajibehzad ve ark. D vitaminin in vitro MG hastalarından elde edilen regülatör T hücrelerinin (Treg) fonksiyonunu önemli ölçüde arttırdığını ve yüksek doz D vitamini tedavisi sonrası şiddetli/refrakter MG'nin tamamen remisyona sağlandığını bildirmiştir (178).

2.6. Klinik Belirti ve Bulgular

İskelet kaslarında güçsüzlük ve yorgunluk MG için önemli bir belirti ve işarettir. Güçsüzlüğün lokalizasyonu, düzeyi, zaman içindeki değişikliği ve eforla oluşan kombinasyonu genelde tüm alt gruplar için hastalığın teşhisinde güçlü ipuçları verir (34).Eforla ve/veya gün sonunda kötüleşen dinlenme sonrası düzelen dalgalanmalı patern hastalık için tipiktir. Klinik süreç remisyon ve alevlenmelerle seyreder. MG'in bir diğer karakteristik özelliği kolinerjik ilaçlara karşı gelişen dramatik yanıttır.

MG'in başlangıcı genellikle kademelidir. Hastalık çoğunlukla oküler belirtilerle baslar. Oküler güçsüzlük; m. levator palpebrae, m.orbicularis oculi ve ekstraoküler kaslarla ilişkilidir.

Tipik semptomlar en sık asimetrik pitoz olmak üzere ve/veya diplopidir. Pitoz unilateral veya bilateral olabilir. Bilateral olduğunda asimetriktir. Oküler kasların zayıflığı genellikle asimetrik ve değişkendir. Alternan olma özelliği yani iki taraf arasında değişken bir geçiş olması OMG için patogonomiktir (229).

Kraniyal sinir III, IV veya VI lezyonları diplopi (binoküler) paternlerine yol açarken, MG'li hastalar sıklıkla yatay, dikey veya çapraz diplopi kombinasyonunu yaşayabilirler. Kısıtlı göz hareketleri ile birlikte sakkadlar çok hızlıdır, gözlerde "titreme" oluşabilir. Oküler tutulumunun şiddeti zamanla önemli derecede değişebilir. Myastenik oküler zayıflığı tespit için; otuz saniye veya daha fazla sürekli yukarı baktırmak, yatay ve dikey bakış, Cogan kapak seğirmesi (lid-twitch bulgusu) ve perde işareti değerlendirmesi gibi birçok manevra yapılabilir (37).Pitotik göz kapağını kompanse etmek için diğer göz kapağında hiperretraksiyon olabilir (psödoretraksiyon).Parlak ışığın oküler bulguları artırdığı ve soğğun ise azalttığı bilinir (39).Göz sıkmada zorluk MG'de sık rastlanması nedeniyle önemlidir.

Ekstraoküler kaslar genellikle kombine olarak tutulum gösterir, belli bir tutulum paterni oluşturmaz yani belli bir sinir innervasyon alanı veya beyin sapı kaynaklı görülen oküler tutulum paternine benzemez. Medial rektuslar sık etkilenen

kaslardandır. Işık ve akomodasyona normal pupil yanıtı vardır ağrı yoktur (38).Pitozu kompanse etmek için, frontal kaslar kronik olarak kasılır, şaşkın ve endişeli bakış olur.Tek taraflı frontal kasılma, o tarafta göz kapağı kaldırıcılarının güçsüzlüğü için ipucudur (40).Ayrıca yapılan bir çalışmada kuru göz sendromu, OMG'in %21'inde ve JMG'in %28'inde görüldüğü bildirilmiştir (152).

Hastaların yaklaşık %10-20'sinde boyun, aksiyal ve ekstremitte kaslarda güçsüzlük ile başlar en çok proksimal kaslar etkilenir (45,50).Üst ekstremiteler alt ekstremitelerden daha fazla etkilenir. Ekstremitte kaslarındaki güçsüzlük simetrikidir. Hastaların kollarını kaldırma, merdiven çıkma veya sandalyelerden kalkmasında zorluk olabilir. En çok tutulan kaslar m.triseps, el parmak ekstansörleri, m.iliopsoas, m.deltoid ve hamstring kaslarıdır.Gövde kaslarından en çok etkilenen m.erector spinae'dır.Tibialis anterior kaslarında iliopsoasların çok zayıflamış olduğu durumlarda güçsüzlük saptanabilir (Sanders, 2008).MG'de nadiren distal kaslarda da güçsüzlük oluşabilir (44,50).En ilerlemiş olgularda mesane ve barsağın eksternal sfinkterleri güçsüzleşebilir (39).

Yüz ifadesi yapmada, üfleme, ısıklık çalma, çene açmakta veya boyun fleksiyonu veya ekstansiyon yapmakta zayıflık olabilir. Bifasiyal zayıflıktan dolayı ifadesiz yüz, gülümsemede ve ısıklık çalmada sorun ve göz kapaklarının tamamen kapanamaması olabilir. Yüz ifadesinin yokluğu hastalar için sosyal bir sıkıntı kaynağı olabilir. Hasta gülümsemeye çalıştığında ağzın horizontal yerine vertikal yönde kayması ile karakterize tipik bir gülüşe neden olur (myastenik snarl) (35,39).

Boyun kasları hastalığa bağlı olarak etkilenebilmektedir. MG'de boyun fleksiyonu güçsüzlüğü baskındır. Fleksiyondaki güçsüzlük diyafram güçsüzlüğü ve solunum sıkıntısının belirtisi olabilir. Nadiren hastalar boyun ekstansörü güçsüzlüğü nedeniyle baş düşmesi (düşük baş sendromu) ile gelebilir; bu anti MuSK pozitif MG'de daha yaygındır (47,48).

Yaklaşık %10-15'inde bulber semptomlarla (dizartri, disfaji, nazal konuşma, çiğneme güçlüğü) başlar (30).Dizartri, amyotrofik lateral sklerozun spastik dizartrisinin aksine daha zayıf ve nazal, lingual, gırtlak ve/veya labiyal dizartri veya

disfoni ile kendini gösterir (47).Konuşmanın yorgunluğu klinikte hastanın 50-100'e kadar yüksek sesle saymasını isteyerek değerlendirilebilir (39).Damakta zayıflıktan veya dil zayıflığı nedeniyle dizartrik bir kalitenin neden olduğu bir burun tınısı (nazone) eşlik edebilir. Disfaji bazen nazal regurjitasyon ile birlikte yemek sırasında ve sonrasında öksürme ve boğulma ile kendini gösterebilir. Bu zorluk sıvı veya yiyeceklerin aspirasyonuna neden olabilir. Ender olarak disfaji MG'in başlıca belirtisi olur (Llabres ver ark 2005).Çene hastanın eliyle desteklenmesini gerektirecek şekilde aşağı doğru sarkabilir.Çiğneme ile yorgunluk yaygındır.

İzole solunum yetmezliği hastaların %1'inde bildirilmiştir. Solunum kas zayıflığı MG hastalarının %40'ında ortaya çıkabilir ve eforla dispne veya ortopne ortaya çıkabilir. Solunum kas güçsüzlüğü genelde eşzamanlı bulber ve boyun kas zayıflığı ile ilişkilidir (35,42).İnspiryum sonrası sayı saydırma solunum fonksiyonlarını değerlendirmede önemli bir yatakbaşı muayene yöntemidir. Normal sınırlarda vital kapasiteye sahip insanlar 25 ve daha fazla sayabilmektedir (232).

Kardiyak aritmiler, antikardiyak kas antikorları ile ilişkili olarak nadiren ortaya çıkabilir. Diğer otoimmün hastalıklar ve diğer otoantikorlar, beklenenden daha sık görülür.

Derin tendon refleksleri etkilenmez azalmış veya olmayan refleksler, örneğin Lambert Eaton Myastenia Sendromu gibi alternatif bir tanı olasılığını artırır (50).Duyu muayenesi normaldir (39).

Son yıllarda MG'de motor semptomların yanısıra non motor semptomlar da farkedilmeye başlanmıştır. Literatürde non motor semptomlar; başağrısı, duysal fonksiyon bozukluğu (koku, tat, işitme), otonomik bozukluklar, uyku bozukluğu, kognitif etkilenme, psikolojik ve mental değişiklikler olarak belirtilmektedir. Non motor semptomların bilinmesi ve sorgulanması erken teşhiste, yaşam kalitesinde ve genel iyilik halinde önem taşımaktadır (41).

Belirtiler tipik olarak göreceli kısa süre dalgalanır ve sonra daha şiddetli hale gelir (aktif dönem).

Tedavi edilmeyince aktif dönemi, güçsüzlükte dalgalanmaların olduğu inaktif dönem izler. Tedavi edilmeyen güçsüzlük 15-20 yıl sonra kalıcı hale gelir en ağır tutulmuş kaslar çoğunlukla atrofiye gidebilir (sönme dönemi) (40).

2.7. MG Alt Tipleri

MG’i alt tipler ile irdelemek, patogenezi, tanı ve tedavi ve prognoz açısından fayda sağlamaktadır. MG tutulan kaslar, başlangıç yaşı, antikor tipi ve timus patolojisine göre alt gruplara ayrılmaktadır.

2.7.1. Tutulan Kaslara Göre

Hastaların % 60’ı pitozis, diplopi veya her ikisi ile başvurur (OMG) (35,36,39).OMG’de güçsüzlük sadece oküler kaslarla sınırlıdır ve antikor titreleri genelde düşük veya yoktur (35). OMG’li hastaların yarısında saptanabilir AChR antikorları bulunurken, MuSK antikorları çok nadir görülür (35).Daha önce bahsedildiği gibi MG’de ekstraoküler kasların sıklıkla tutulumundaki görüş; bu kasların daha az girintili sinaptik kıvrım, daha küçük motor üniteler ve daha az postsinaptik AChR sahip olmasıyla ilgilidir ve daha yüksek ateşleme frekanslarına sahip olmasıyla açıklanabilir (Luchanok U, 2008).Başka bir olası ilişkili faktör ise, ekstraoküler kaslarda kompleman düzenleyicilerin düşük ekspresyonudur (Kaminsky HJ, 2004; Soltys J, 2008).

OMG’li hastaların %12-85 (%80-85) kadarında jeneralize hastalık gelişir ve %90’ı tanıdan sonraki 2-3 yıl içerisinde olur (46,110,111).Anti MuSK pozitif MG’de jeneralizasyon daha hızlı olabilir (46).

Şu ana kadar dönüşüm riskini öngörecektir güvenilir bir prognostik model yoktur. MG iki yıldan fazla lokalize kalırsa, JMG’e dönüşme olasılığı daha nadirdir.Hastalık jeneralize olunca bulber, ekstremiteler ve solunum kaslarında değişik derecelerde güçsüzlük oluşur (40).

İki yıl boyunca sadece oküler kaslara sınırlı kalan MG'in artık diğer kaslara yayılmayacağı düşünülür ve OMG'den söz edilir. Saf OMG tüm vakaların yaklaşık %10-20'sini kapsar ve JMG geri kalanını oluşturur. Oküler bulgular olsun veya olmasın bulber ve ekstremitte kaslarında güçsüzlük olması durumunda JMG olarak ifade edilir (34).

OMG'li yetişkinlerin %85'inde jeneralize hastalık ortaya çıktığı düşünülse de, nörooftalmoloji kliniğinden bildirilen yeni verilere göre, OMG'den JMG'ye geçişi, ortalama 3 yıllık takip süresinde hastaların sadece %12'sinde gerçekleşmektedir (36).

2.7.2. Başlangıç Yaşına Göre

Erken başlangıçlı MG'de (EBMG) 50 yaşından önce hastalık belirtileri görülür, kadınlarda daha sıktır (K:E: 3:1), sıklıkla AChR antikoru pozitifdir.

EBMG ve anti-AChR pozitif hastaların %80'inden daha fazlasında hiperplazi vardır (37,182). Cinsiyet hormonları bu formda rol oynayabilir. Son zamanlarda, timik hücrelerde östrojen reseptörü ekspresyonunun disregülasyonun kanıtları, bu hipotezi desteklemektedir (38). Tiroid bozuklukları da dahil olmak üzere bu hastalarda diğer otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir, genel olarak hastalar timektomi ve immünoterapilere daha iyi yanıt verirler (39). Bu popülasyonun genetik arka planında, erken başlangıçlı MG için TNFAIP3 etkileşimli protein 1 (TNIP1) ile çok güçlü bir ilişki olduğunu gösterilmiştir ve HLA-B lokusuna lokalize edilmiştir (40).

Geç başlangıçlı MG (GBMG), 50 yaş ve sonrasında hastalık belirtileri başlar, erkeklerde daha sık (K:E;1:1.5) görülür. Bu grupta timusun atrofisi daha sıktır, timektomiye yanıt oranı düşüktür (41). Anti Ryanodin pozitif, anti Titin antikorları veya anti çizgili kas antikorları gibi diğer otoantikorlar özellikle de timoma hastalarında sıklıkla bulunur. Hastaların çoğu JMG ile başvurur ve bulber tutulum gibi ciddi semptomlar gösterir (42,43).

2.7.3. Antikor Durumuna Göre

MG'de otoimmün bozukluk; antikor üreten B lenfositlere ve yüksek afiniteli antikorlar üretimi için T lenfositlerin desteğine ihtiyaç duymaktadır. Dolayısıyla hem humoral hem de hücrel immün sistemi birbiriyle etkileşim halindedir. MG'de temel immünolojik profil otoantikorlarla belirlenir antikor profili tedavi ve prognozu etkileyebilmektedir (34).

AChR antikorlarının varlığı, özellikle uygun klinik ortamda MG için oldukça spesifiktir AChR antikorları tüm MG'li hastaların serumlarında %80-90 arasında tespit edilebilir (215).JMG olgularının %80-85'inde, OMG olgularının %30-70'inde, şiddetli MG'de %90, klinik olarak remisyon dakilerin %70'inde bulunur (44,45,55,76,77).

AChR antikorları hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı MG'de görülür. Juvenil MG'de vakaların %50'sinde görülür (55).AChR antikor titreleri genel olarak hastalık ciddiyeti ile ilişkili olmamakla birlikte, MG düzeldiğinde titre düşüşü sıklıkla gözlemlendiği bilinmektedir (46).

Klasik yöntemlerle tespit edilemeyen AChR'üne karşı antikorlar, AChR'lerinin kümelendiği hücre bazlı bir metotlar ile tespit edilebilir. Seronegatif hastaların yaklaşık %50'sinin bu antikora sahip olduğunu göstermiştir (43,47).Yine bir başka çalışmada da kümelenmiş AChR'lere antikorları olan hastalarda hassas teknikle radyoimmünassay kullanılan bir çalışmada, bu antikorların daha önce rutin testlerde negatif bulunan MG serumlarında %25'inde tespit edildiği saptanmıştır (Hong Y, 2017).

İzole kümelenmiş AChR antikorları pozitif olan hastalar daha genç olma eğilimindedir ve bu hastalarda OMG daha yaygındır, solunum yetmezliği olmadan daha hafif hastalığa sahiptir ve tedaviye daha iyi cevap verirler (43).

MuSK antikorları tüm MG hastalarının %1-10'unda görülür, JMG'lilerin %5-7'sinde olur ve OMG'de nadirdir (1). AChR antikorları negatif hastaların %25-47'sinde MuSK antikorları olduğu gösterilmiştir (216,217).

Anti MuSK pozitif MG; bulber, boyun ekstansör kasları ve solunum kaslarının erken tutulumu ile başlayabilir. Gün boyunca kas gücünde çok az değişiklik bildirilir ve kas atrofisi oluşabilir (67,72).Ekstremitelerde güçsüzlüğü ve oküler tutulum AChR antikor pozitif MG ile karşılaştırıldığında daha az yaygındır.Anti MuSK pozitif MG’de %40 oranında bulber belirtilerle başlangıç olabilir ayrıca anti AChR pozitif MG ile karşılaştırıldığında daha şiddetli bir hastalık fenotipine sahip olabilir (67,72).

Literatürde OMG’de MuSK antikorları bildirilen olgular vardır (153-155) Anti MuSK pozitif MG'nin en erken bildirilen başlangıç yaşı 2’dir (163).

MuSK antikor MG hastalarının büyük çoğunluğu kadındır (K:E; 9:1) (34,67).MuSK ve AChR antikor pozitif MG, aynı hastada nadiren birlikte meydana

gelen farklı hastalıkları temsil eder; birkaç vaka raporu bu antikorların bir arada olduğunu göstermiştir (68).Anti MuSK MG hastalarının yaklaşık %30'u MG kriz geçirir (48,49).Anti MuSK pozitif MG'de timik patoloji nadirdir; timektomi olumlu klinik yanıtı neden olmaz (50).

Anti LRP4 antikorları, AChR veya MuSK antikorları olmayan MG hastalarının %2-27'sinde gösterilmekle beraber sıklığı çok değişkendir (%2-50).Eşzamanlı AChR/LRP4 ve MuSK/LRP4 vakaları da bildirilmiştir. Saf LRP4 MG, daha hafif bir MG fenotipi ile ilişkilidir, anti AChR pozitif MG hastaları ile tedaviye benzer yanıt olur ve genç kadınlarda yaygındır (52,56).

LRP4 ilişkili MG'de solunum yetmezliği, ek MuSK antikorları olan bir alt grup dışında çok nadir görülür. Hastalarının üçte ikisinde, timus atrofik ve yaş için normaldir ancak hiperplazi de bildirilmiştir (72).Literatürde anti LRP4 antikorları pozitif, 3 OMG vakası bildirilmiştir (156).MG prevalansı, AChR antikorları olan MG hastaları ve LRP4 antikorları olan hastalar arasında benzerlik gösterir (34,42).

Anti Agrin antikorları, JMG'li ve AChR veya MuSK ile eş zamanlı antikorlu hastalarda da gösterilmiştir (53).Anti Kortaktin antikorları, AChR MG'ye benzer bir

klirik fenotipine sahip, primer seronegatif MG olan 50 yaşından genç kadın hastalarının bir alt kumesinde ölçülmüştür (54).

Çift seropozitif (AChR/LRP4 veya MuSK/LRP4) MG'nin kliniği, sırasıyla AChR veya MuSK MG'nin klinik tablosuna benzerdir (52).

RyR antikorları, AChR antikorları ve timoma olan MG hastalarının % 70'inde ve geç başlangıçlı MG'li hastaların %14'ünde bulunur (34,61).

Titin ve Ryanodin reseptörü antikorları muhtemelen kas hücresine in vivo olarak girmez ve kas güçsüzlüğüne neden olmazlar eşzamanlı timoma olan hastalarda yüksek prevalansı olan hastalık belirteçleri olarak kabul edilebilir (43).Titin ve Ryanodin reseptör antikorları, 50 yaşından daha genç hastalarda bir timoma tanısı için kullanılabilir (71,72).

Timomalı MG'li ve myastenik olmayan timoma hastalarında Titin, Miyosin, Aktin ve Ryanodin reseptörleri gibi sitoplazmik proteinlere karşı çizgili kas antikorları olması daha olasılıklıdır (34,61).Bu antikorlar ile hastalığın siddeti arasında da bir korelasyon vardır (79).

Bazı hastalar, rutin deneylerde tespit edilemeyen, sadece hücre bazlı analizlerle tanımlanan AChR, MuSK veya LRP4 antiğen hedeflerine düşük afiniteli antikora veya düşük konsantrasyona sahip antikora sahiptir (72).Bu alt grupta, Rapsin ve diğer anlamlı kas protein mutasyonları ile bağlantılı geç başlangıçlı genetik formları içeren antikor aracılı myastenik semptomları olan hastalar da bulunabilir.Tekrarlanan testler bazı durumlarda patojenik antikorları ortaya çıkarabilir (42,75).

%5-10'luk bir hasta grubunda ise henüz bir antikor saptanmamıştır bu grup seronegatif olarak adlandırılır (35).Seronegatif hastalar genellikle AChR antikor pozitif MG hastaları ile benzer fenotipe sahiptirler. Başlangıçta seronegatif olan hastalarda da 6 ay sonra AChR antikoru testi tekrarlanması tavsiye edilir (34,69,70).

2.7.4. Timus Patolojine Göre

Anterior mediastende bulunan lenfoepitelyal bir organ olan timusun patolojik değişiklikleri MG için tipiktir. Timus neoplastik lezyonları benign lezyonlardan karsinomalara kadar çeşitli biyolojik davranış gösteren lezyonlarıdır. Tanı sıklıkla klinik ve radyolojik bulgular ile konur ve histopatoloji ile kesinleşir. Timik değişiklikler; folliküler hiperplazi, diffüz hiperplazi, timus involüsyonu ve timomayı kapsamaktadır. Timoma kalsifikasyon, kanama ve nekroz gösterebilir. Timus bezinin kapsülü dışına taşması (invazyon/metastaz) malignite kriteridir.

Timus için radyolojik görüntülemeler, timus bezinin görüntüsü, iç yapısı varsa kalsifikasyonların saptanması, loblarının kalınlık ölçümünü değerlendirir. Görüntüleme, hem duyarlılık hem de özgüllük açısından kısıtlıdır (55).Histopatoloji tanıyı kesinleştirir.

Timus, MG patogenezinin temelinde hastalarında AChR antikoru üretimini indüklemeye rol alır. Timik epitel hücreleri; AChR, Titin ve Ryanodin reseptörü gibi iskelet kası proteinleriyle çapraz reaktif epitoplara eksprese edebilir bu otoreaktif antijenlerin karşı eş zamanlı oluşan otoimmünite ve hedefe özgün çapraz reaksiyon potansiyeli bulunan bu proteinlerin hastalık oluşumunda katkısı olduğu düşünülmektedir (Mygland A, 2000). Kas benzeri epitoplara uyarıcı moleküller ile birlikte T hücrelerine sunulur (71).

AChR ve Titine özgü otoreaktif T hücreleri hem timomalarda, hem de timomalı MG hastalarının serumlarından alınan periferik kanda bulunur.Timomaepitel hücreleri AChR peptitlerini T hücrelere sunar ve intratimik immünizasyonu kolaylaştırır (81-83).

Otoantikor paterninde farklılıklar; HLA ilişkileri, timik patolojik değişiklikler, sitokin intratimik düzen ve T hücre altgrupları ve klonları, erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve timoma ilişkili MG indüksiyon mekanizmalarındaki farklılıklara neden olur (84,85).

Timoma, timusun medulla veya korteks bölgesinden köken alabilen, timik epitel hücrelerinin tümörüdür. Kortikal timomalar timik korteksle morfolojik benzerliğe sahiptir, ve naif CD4 T hücrelerinin olgunlaşmasını ve olgun T hücrelerini perifere salınımını sağlama yeteneğini paylaşır. Bu yeteneğe sahip olmayan timomalar MG'yi tetiklemez (34,71).

Timoma insidansı yılda 0.5/100000'tir. Timoma ve MG birlikteliği Çin kökenli hastalarda (%48), Beyaz ırktan daha sık görülür (244). Timomalar tüm kanserlerin

%0.5'inden daha azını oluşturan nadir görülen neoplazmlardır (220).

MG'li hastaların yaklaşık %75'inde timus anormaldir. MG'li hastaların %15-20'sinde timoma, MG tanısını takiben saptanır (56,85,214), genellikle jeneralize hastalık vardır.

MG, timoma ile birlikte ortaya çıktığında, timomanın varlığından kaynaklanan paraneoplastik bir hastalık oluşturur (34,203-205). MG, timoma ile en yaygın olarak bildirilmiş otoimmün hastalıktır, ancak saf eritrosit aplazisi ve nöromiyotoni de timoma ile ilişkili olabilir; bu ilişki diğer otoimmün hastalıklarda bildirilmemiştir (55).

Timoma hastalarının yaklaşık %30-50'sinde MG içermeyen AChR antikoru varlığı tespit edilebildiği bildirilmiştir (Fujii, 2013) (86). Timomalı MG hastalarında AChR antikorları tespit edilir (257). Yakın zamanda yapılan bir randomize kontrol çalışmasında, timoma olmayan AChR antikor pozitif hastalarda da timektomiyle klinik düzelme gösterilmiştir (Wolfe ve ark, 2016).

Timoma ve geç başlangıçlı MG hastalarda ortaya çıkan Titin antikorlarının, AChR antikorlarına ek olarak, ciddi hastalık göstergesi için bir marker olduğu gösterilmiştir. Timomalı MG hastaların %70'inde ve geç başlangıçlı MG hastaların %14'ünde bulunan Ryanodin reseptör antikorları, daha ciddi hastalık için bir markerdir ancak hastalık değiştirici etkileri olmadığı bildirilmiştir (61,87). LRP4 antikor pozitif MG için timus bozukluğu saptanmamıştır. Literatürde MuSK antikor pozitif atrofik timus görüldüğü birkaç vaka raporlanmıştır (Corda ve ark., 2011

Literatürde timomali MG'de paraneoplazi ile ilişkili antikorlar: anti voltaj kapılı K⁺ ve Ca²⁺ kanal, anti-Hu, anti dihidropirimidinaz ilişkili protein 5 ve anti-glutamik asit dekarboksilaz antikorları bildirilmiştir (89).

Aktif germinal merkezlerin varlığı ile MG'in yaklaşık %65-70'inde timus hiperplastiktir (56,57,85). Timik hiperplazi, genç hastalarda daha yaygındır (45,58). Kadınlarda timik hiperplazinin timomaya oranla daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (86,88). Hiperplastik timusta kronik inflamasyonun yanı sıra patogeneze; T, B ve plazma hücreleri, AChR ifade eden miyoid hücreler de bulundurulur (90).

EBMG'de timus bezi büyüktür ve lenf nodlarına benzer şekilde T ve B hücre bölgelerinden oluşan germinal merkezlere sahiptir (146). Erken başlangıçlı AChR antikoru pozitif MG'lilerin %80'den fazlasında timik hiperplazi, seronegatif MG'lilerde ise değişken oranda (%35-75) hiperplastik değişiklikler mevcuttur.

AChR antikor pozitif MG'lerde %10-20 oranında atrofik timus vardır. Atrofi en sık ≥40 yaş hastalarda görülmekle beraber bazı olgularda ise kortikosteroid tedavisine bağlı olabilir. Seronegatif hastalarda timus involusyon şeklinde bildirilmiştir (Leite ve ark. 2005; Lauriola ve ark. 2005).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) timik kitleleri histopatolojik olarak sınıflandırmıştır; düşük risk (A, AB, B1) yüksek risk (B2, B3) timoma ve timik karsinomlar (C) olarak sınıflandırılmıştır (Bkz: Tablo 1). MG ile en çok ilişkili olan tip B2 timomadır %50. Bunu tip AB ve B1 timoma izler. Tip A nadiren MG ile ilişkilidir (221).

Tip A, AB, B1, B2 ve B3 timomalarının hepsi belirli bir miktarda immatur T lenfositleri eksprese ederken, timik karsinomlarda ölçülebilir sayıda immatur T lenfositleri mevcut değildir ve bu nedenle diferansiye olmaz (221) Yüksek evreli timoma ile ilişkili olan MG daha şiddetli bir seyir olma eğilimindedir; timektomi bu hastalarda endikedir.

Tablo 1. WHO Timoma Histopatolojik Sınıflandırma

TİP	Histopatolojik Tanım
Tip A	Medullar Timoma
Tip AB	Miks Timoma
Tip B1	Predominant Kortikal Timoma
Tip B2	Kortikal Timoma
Tip B3	İyi Diferansiye Timik Karsinoma
Tip C	Timik Karsinoma

2.8. MG ve Ekstra Timik Maligniteler

Otoimmün mekanizmalar, enflamatuvar aktivite, genetik faktörler, immünsupresif ajanların kullanımı gibi nedenlerin kansere duyarlılığı artırabileceği öne sürülmüştür (187-189,197) Ancak MG ile ekstratimik maligniteler arasındaki kesin ilişki henüz bilinmemektedir (184).MG’i paraneoplastik bir sendrom olarak kabul eden görüşler de mevcuttur (214).

Kanser immünoterapisi, diğer otoimmün ve romatizmal hastalıkların yanı sıra MG’i tetikleyebilir. Bu tetikleyici mekanizma; özellikle programlanmış hücre ölümü ve sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein 4 aktivitesine dayandırılmakta ve immün checkpoint inhibitörleri için de aynı mekanizmanın geçerli olduğu düşünülmektedir (166,167).

Strokov ve ark. ailesel MG’li olguları inceledikleri bir çalışmada MG’lilerde kollajenözler, allerjik hastalıklar, diabetes mellitus, tiroid hastalığı ve malignitelerin daha yüksek oranda görüldüğünü vurgulamaktadır (41,184).Citterio ve ark. tarafından yayınlanan bir İtalyan çalışmada; 2479 MG’li (1.490 kadın ve 989 erkek) olgu serisinde ekstratimik kanserler olguların %8.9’unda (221 olgu) gösterilmiştir. Bunların 168’inde kanserlerin hastalığın başlamasından sonra meydana geldiği ortaya konmuştur (197).

Timomalı MG’lilerde kanser riskinin arttığını ve timektomiden sonra ise riskin azaldığı öne sürülmüştür, timoma hastalarında ikinci bir kanserin prevalansının %3-12 arasında değiştiği bildirilmiştir (193,194,198,199). Timoma ve diğer primer malignitelerin birlikteliği %31’e varan oranlarda artmış prevalans değerleriyle gösterilmiştir (222).Literatürde en sık timomalara eşlik eden primer neoplazmlar, kolorektal adenokarsinom ve tiroid kanseridir (199,223).

LEMS'a benzer olarak, özellikle akciğer kanseri ve MG birlikteliğini vurgulayan vakalar bildirilmiştir (200-202).Literatürde 2 olguda MG'e eşlik eden hepatoselüler kanser bildirilmiştir (224,225).

Liu ve ark. MG ile kanser birlikteliği IRR: 1.4 bildirmiş (95% CI 1.1– 1.7).MG'de lenfoma (IRR 1.7;% 95 CI 0.4–5.5), akciğer kanseri (IRR 1.6;% 95 CI 0.8-2.0) ve meme kanseri (IRR 1.6;% 95 CI 0.9-2.8) için artmış risk olduğunu öne sürmüştür (186).

Sınırlı sayıda çalışma MG hastalarında ve kontrollerde kanser riskini karşılaştırmıştır. Tayvan ve Danimarka'daki geniş tabanlı nüfus çalışmaları çelişkili sonuçlar vermiştir.

Danimarka'da yapılan geniş popülasyon bazlı bir çalışmada; MG ile kanser riski arasındaki ilişki incelenmiş, non timomatöz MG'lilerde kanser birlikteliği tahmini rölatif riski:1.1 bildirilmiştir. MG'in genel kanser riskinde artışla ilişkisiz olduğu gösterilmiştir. Ancak erken başlangıçlı MG'li kadınlar arasında kanser riskinde hafif artış olduğu vurgulanmıştır (OR:1.5).Tayvan çalışmasına göre, lenfomaların MG'de biraz daha yaygın olduğu gösterilmiştir (OR: 2.0) (187).

Wakata ve ark. tarafından yayınlanan bir retrospektif çalışmada, Japonya'da 35 yıllık süre içinde izlenmiş 305 MG (100 kadın, 205 erkek) hastasında 9 ekstra timik kanser (6 kadın, 3 erkek) tanımlanmış. MG'li hastalarda ekstra timik kanser insidasının, Japonya'daki genel popülasyon arasında anlamlı fark göstermediği anlaşılmıştır (190).

Japonya'da Hao ve ark. tarafından bildirilen bir çalışmada; 39 MG'li (24 kadın, 15 erkek) hasta retrospektif olarak ele alınmış ve 39 MG olgusunun 8'inde timoma (%20.5) tespit edilmiş. Timomalıların 2'sinde, non timomalıların 6'sında ektratimik kanser tespit edilmiş. Bu iki grubun frekansları arasında anlamlı bir fark gözlenmediği ortaya konmuş (226).MG grubundaki ektratimik kanser sıklığı timoma ile %25 bulunmuş (2/8).

Norveç'teki ölüm nedenleri kaydı verilerine dayanan bir çalışma, MG tanılı ölen 249 hasta, aynı dönemde ölen cinsiyet ve yaşla eşleştirilen kontrol grubuyla

karşılatılmış; MG'lilerde altta yatan ölüm nedeni olarak kanserin katkı sıklığı kontrollere göre daha düşük saptanmış (%8.8 vs. %27.2, $P < 0.001$) (191).

2.9. MG Sınıflandırma

MG'de hastalık prognoz ve siddetinin değerlendirilmesinde çeşitli sınıflandırmalar geliştirilmiştir.

2.9.1. Osserman ve Genkins Sınıflaması

MG'de klinik sınıflama, ilk kez Osserman ve ark. tarafından yapılmıştır (5).Hastalığın klinik bulguları ile gruplandırılır (91).Son yıllarda revize edilmiş haliyle Modifiye Osserman Sınıflandırması adı daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

MG hastalarının alt tiplerini ayırt etmek ve farklı prognoz ve tedavi ihtiyaçlarını analiz etmede kullanılır (Bkz Tablo 2).

Tablo 2. Osserman ve Genkins Sınıflaması

Evre	Klinik Form	Bulgular
I	Oküler MG (%15-20)	Sadece oküler kaslar ile sınırlı EMG sonuçlarının periferik kas gruplarında (+) olabildiği %40 hastada jeneralize gruba geçiş
IIa	Hafif Jeneralize (%30)	Solunum kaslarının korunduğu Kranial, ekstremit ve gövde kaslarını tutan Antikolinesteraz tedaviye iyi yanıt alınan Düşük mortalite
IIb	Orta Derecede Ciddi Jeneralize MG (%20)	Egzersiz intoleransı Belirgin pitozis ve diplopi Ekstremitelerde zayıflık Bulbar kas tutulumu olan; disfaji, disartri, beslenme zorluğu
III	Akut Fulminan MG (%11)	Bulbar, ekstremit ve gövde kaslarında ciddi zayıflık Hastalığın aniden ortaya çıkması Erken dönemde solunum kasları tutulumu En ciddi semptomların 6 ay içinde görülmesi Sık tekrarlayan krizler Antikolinesteraz tedaviye düşük yanıt Diğer gruplardan daha sık timoma görülme insidansı Yüksek mortalite
IV	Geç Ciddi Hastalık (%9)	Hafif hastalıktan ciddi tabloya 2 yıl içinde geçiş Rölatif olarak kötü prognoz Yüksek timoma insidansı

2.9.2. Myasthenia Gravis Vakfı Sınıflaması

Osserman ve Genkins sınıflaması 1997 yılında “Myasthenia Gravis Foundation of America” (Amerika MG Vakfı) tarafından revize edilmiştir. Bu sınıflandırma da hastalığın alt tiplerini tanımlamak için tasarlanmıştır. Farklı klinik özelliklere veya ciddiyete sahip MG hastaları farklı prognoz veya tedavi sürecini izlemede kolaylık sağlar (92) (Bkz Tablo 3).

Tablo 3. Myasthenia Gravis Vakfı Sınıflaması

Evre	Klinik Form	Bulgular
I/MGFA I	Oküler form	Diplopi ve ptozis
IIA/MGFA II	Hafif jeneralize form	Hafif jeneralize güçsüzlük
IIB/MGFA IIB	Fasiofaringeal form	Iıa ve bulber güçsüzlük
III	Ciddi akut jeneralize	Akut ve ciddi jeneralize güçsüzlük, solunum yetmezliği ve bulber semptomlar
MGFA IIIA		Ekstremit ve gövde kaslarındaki güçsüzlük fasyofaringeal kaslardan daha fazla
MGFA IIIB		Fasiofaringeal ve solunum kaslarındaki güçsüzlük ekstremit ve gövde kaslarına göre daha fazla
MGFA IV	Ciddi kronik jeneralize	Sıklıkla progresif, ciddi jeneralize güçsüzlük
MGFA IVA		Ekstremit ve gövde kaslarındaki güçsüzlük fasyofaringeal kaslardan daha fazla
MGFA IVB		Fasiofaringeal ve solunum kaslarındaki güçsüzlük ekstremit ve gövde kaslarına göre daha fazla
V	Ciddi kalıcı defisitlerle giden MG	kas atrofileri ile giden ciddi kronik form
MGFA V	Entübasyon gerektiren Ciddi MG	

2.10. Tanı

Myasthenia gravis (MG) tanısı esasen klinikdir egzersizle yorgunluğun klinik gösterimi tanıda güvenilir bir göstergedir.MG’de teşhis dayanakları; aktiviteyle şikayetlerin artışı ve spontan remisyonlar, asetilkolinesteraz ile kas gücünde iyileşme (edrophonium testi), ASU ile dekrement yanıt, tipik TLEMG bulguları, AChR antikoru tespitine dayanır (98,108).

MG'de bulunması beklenen ana klinik özellikler şunlardır:

1. Pupil tutulumu olmaksızın diplopi, pitoz, bulber kaslarda güçsüzlük, ekstremit ve servikal kaslarda güçsüzlük veya yorgunluk
2. Pitoz, fasiyal paralizi, disfoni ve boyun kaslarında güçsüzlük yakınmalarının kombinasyonu
3. Sensöriyel ya da merkezi sinir sistemi tutulumu olmaksızın sadece kas kuvvetsizliği
4. Egzersiz sonrası semptomlarda artış/kötüleşme
5. Belirtilerin tipik değişkenlikler göstermesi
 - a. Gün içinde özellikle de akşamları ve yorgunlukla, bazı hastalarda da menstrüasyonla belirtilerin şiddetlenmesi.
 - b. Birkaç hafta ile birkaç aylık dönemlerde hastalığın kötüleştiği relapsların olması

Değişkenlik gösteren pitoz tanıda yardımcıdır ve uzun süreli yukarı bakıştan sonra kötüleşir. Belirgin bir pitoz varsa, buz testi tanıda yardımcı olabilir. Fotoğrafların kullanılması, değişkenlik gösteren pitozu doğrulamada yararlıdır (108).

2.10.1. Yatak Başı Testler

Buz testinde soğuk buz torbası, 1-2 dakika arasında pitotik gözlere uygulanır, kısa bir süre sonra pitozis iyileşmesi pozitif sonuç anlamına gelir. Düşük ısı asetilkolinesteraz enzim aktivitesini inhibe eder, nöromusküler kavşakta salınan asetilkolinin yıkımının azalmasına yol açar ve böylece NMK iletim düzelir (93,55). Pitozda en az 2 mm düzelme pozitif sonuç kabul edilir. Özgüllüğü %90, duyarlılığı %80 civarındadır (230).

Cogan seğirme belirtisi testinde bir süre aşağı baktıktan sonra gözlerin normal pozisyona aniden geri dönmesi takiben kapakta ani retraksiyon seğirmesi olur (94). Göz kapağı hızlıca yukarı doğru seğirme yapar sonra eski pozisyonuna geri döner. Bu işaret tanısız değildir ve başka durumlarda da görülebilir. Singman ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, MG'nin değerlendirilmesinde %75 duyarlılık ve %99'luk bir özgüllüğü gösterilmiştir (95).

Uyku, dinlenme ve yorma testleri de bulguların yorulmakla artıp dinlenmekle azalması ilkesine dayanarak uygulanabilir.

2.10.2. Farmakolojik Testler

Daha önceleri MG için tanısal testler, her ikisi de Mary Walker tarafından ortaya atılan fizostigmin ve neostigmin (piridostigmin) ile yapılmıyordu (97).Edrofonyum testi (Tensilon® testi) 1950'lerde tanınmıştır.

Edrofonyum klorür kısa etkili, geri dönüşümlü bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür.10 mg'a kadar edrofonyum klorürün intravenöz (IV) uygulanması, MG olma olasılığı olan hastaların değerlendirilmesinde tanısal bir testtir.En kullanışlı parametre her gözde pitozisin derecesidir.Palpebral fissür ilaç uygulanmadan önce ölçülmelidir.Pozitif bir testin en iyi göstergesi, palpebral fissür apertüründe veya tamamen pitotik bir gözün açılmasında önemli bir artıştır.

Edrofonyum uygulamasından önce ve sonra bir oftalmolog tarafından yapılan ölçümler, hafif diplopi vakalarında yararlı bir ölçüm olabilir.Dizartride veya disfajide belirgin iyileşme, pozitif bir edrofonyum testinin başka bir göstergesidir.Ekstremite kuvvetinde hafif bir iyileşme, pozitif bir test için yeterli değildir.Ek olarak, pozitif bir edrofonyum testi spesifik değildir çünkü geçici nöral iyileşme, motor nöron hastalığı ve periferik nöropati gibi diğer nörolojik bozukluklarda bildirilmiştir (96).

Ciddi yan etkiler arasında göğüs ağrısı, bradikardi, terleme, baş dönmesi, zayıf veya yüzeysel solunum, nöbetler olabilir. Daha az ciddi yan etkiler arasında gözlerde sulanma, görme sorunları, hafif bulantı, kusma, ishal, mide ağrısı, güçsüzlük veya kas seğirmesi sayılabilir. Herhangi bir yan etki ya da pozitif bir cevap elde edildiğinde, edrofonyum tekrar verilmemelidir. Atropin ciddi bradikardi için el altında tutulmalıdır.

İntravenöz edrofonyum'a yanıt vermeyen MG hastalarında, daha uzun etki süresine sahip olan intramusküler (İM) neostigmine yanıt oluşabilir. İM neostigmin özellikle intravenöz edrofonyuma cevabı gözlemek için çok hızlı yanıt olan bebeklerde ve çocuklarda yararlıdır. Piridostigmin metilsülfat (Neostigmin), İM olarak 0.04

mg/kg uygulanır; sonuç negatif veya eşdeğer olduğunda, ilk dozdan 4 saat sonra 0.04 mg/kg'lık ikinci doz uygulanabilir. Etkisi 20-40 dakika içinde görülür. Özellikle yaşlılarda yan etkilere maruz kalmamak için, parenteral antikolinesterazlar pridostigmini oral olarak vererek daha geç ortaya çıkan yanıtın beklenmesi daha uygundur (79).

Farmakolojik testler OMG'li hastaların %60-95'inde, JMG'lerde ise %72-95 oranında pozitif bulunmuştur (104).MuSK antikor pozitif MG'li hastalar, AKEİ verilmesi sonrası iyileşmeyebilir hatta kötüleşebilir, bu hastalarda yoğun fasikülasyonlar görülebilir (105).

2.10.3. Serolojik Testler

MG şüphesi olan hastaların serumlarında yüksek asetilkolin reseptörü(AChR) antikor seviyelerini bulmak en spesifik tanı testidir. AChR antikor seviyeleri, MG'li hastaların %85'inde pozitifdir (98).OMG'li olguların sadece %50'sinde ölçülebilir bir AChR antikoru vardır.

En yaygın AChR antikor testi radyoimmünoassay metotudur, bu işlem radyoaktif işaretli kolinerjik antagonist olan α -bungaratoksin ile yapılır. Normalin üst sınırı referans laboratuvarlar arasında değişir (genellikle 0,03-0,5 nmol/L arasında) (99).Kümelenmiş AChR'lere bağlanan düşük afiniteli anti AChR antikorları seronegatif JMG hastalarının %66'sında görülmüştür (107).Kümelenmiş AChR'lere bağlanan düşük afiniteli anti AChR antikor varlığı seronegatif OMG hastalarının yaklaşık %50'sinde bildirilmiştir (108).Anti AChR negatif JMG hastaları anti MuSK antikorları açısından test edilmelidir. Anti MuSK antikorları bu gruba dahil hastaların yaklaşık %40 kadarında bulunur (106).

MUSK antikorları için radyoimmünopresipitasyona veya ELISA kullanılır.LRP4'2 karşı antikorlar, AChR, MuSK antikorları için negatif olan MG'li hastalarda test edilmesi önerilir (103).

Seronegatif MG'de bildirilen LRP4 antikorlarının sıklığı, çok değişkendir (%2-50). Genel olarak, MG'li hastalarda anti çizgili kas antikorlarının Miyosin, Aktin, α -Aktinin, Titin ve Ryanodin reseptörlerine karşı antikorlar mevcut olması durumunda timoma düşünülmelidir (100). Ancak, bu antikorlar timoma olmayan hastalarda ve MG'siz timoma hastalarında da bulunabilir (101,102). Titin ve Ryanodin reseptörlerine karşı antikorlar, 40 yaşından sonra ortaya çıkan MG hastalarında daha ciddi hastalık için bir belirteç olarak gözlenmiştir (102).

2.10.4. Elektrofizyolojik Testler

Elektrodiagnostik çalışmalar seronegatif vakalarda veya tanının özellikle acil olduğu durumlarda yardımcı olabilir. Elektrodiagnostik testlerdeki anormallikler, yalnızca NMK iletim bozukluğunu belirlemekle kalmaz aynı zamanda diğer varolan NMK bozuklukların ekarte edilmesini de sağlayabilir (88).

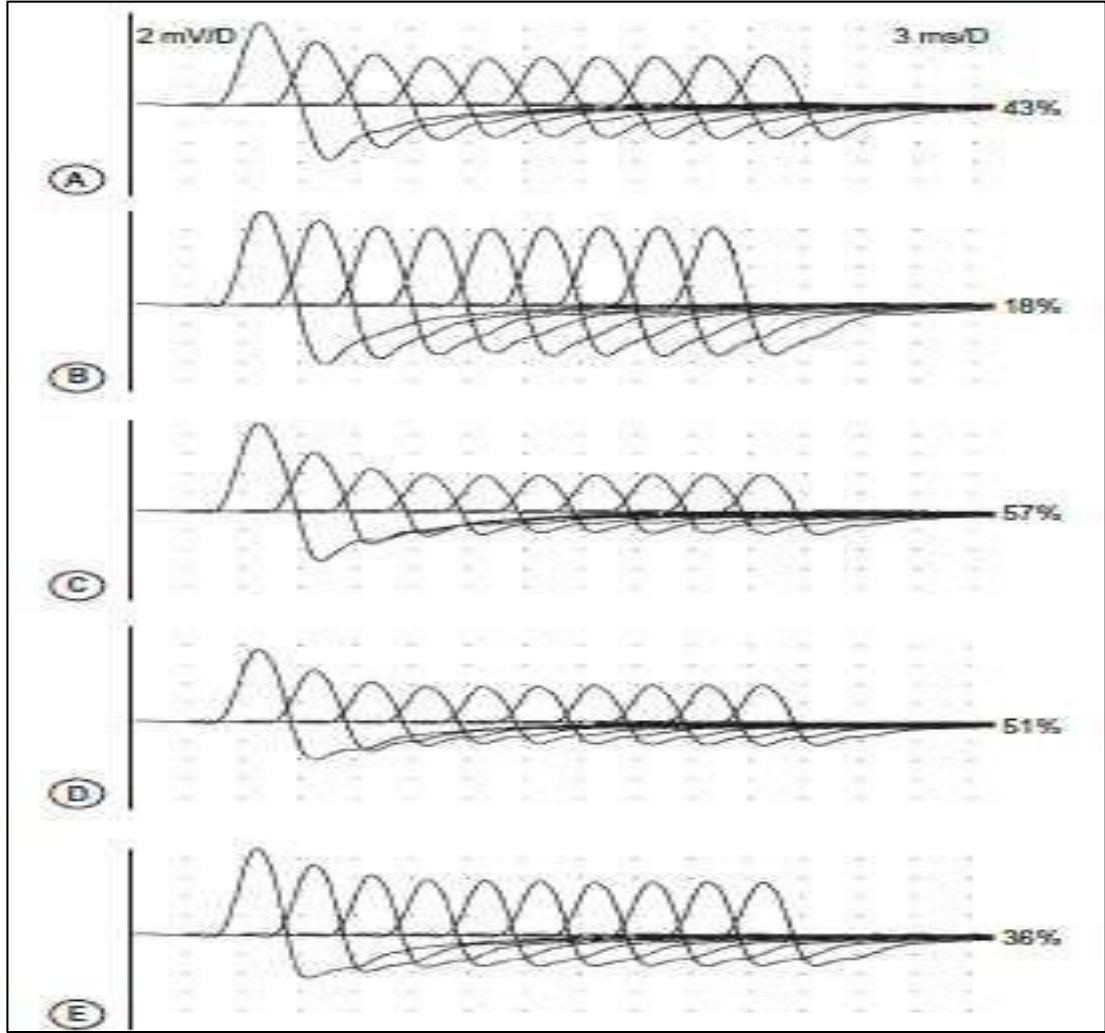
2.10.4.1. Ardışık Sinir Uyarımı

İnceleme esası, bir kasın belirlenen frekanslarda ardışık uyarımı prensibine dayanmaktadır. ASU'da temel amaç güvelik faktörünü test etmektir.

Semptomatik bir kasın sinirine ardışık sinir uyarımı (ASU) ("repetitive nerve stimulation", RNS) yapılmalıdır. Sinire supramaksimal olarak uygulanan düşük frekanslı (2 Hz veya 5 Hz) ardışık uyarım ile birbirini izleyen bileşik kas aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde tipik bir düşme (myastenik dekrement) kaydedilir. Klasik olarak amplitüddeki bu azalma 9-10 kez üstüste yapılan stimülasyon sırasında dördüncü potansiyel amplitüdünde ilk potansiyel amplitüdüne göre %10'dan fazla olduğunda anlamlı olarak kabul edilir (Bkz: Şekil 3). Testten 12 saat önce kullanılıyorsa anti AChE ilaçlar kesilmelidir (109).

Eğer başlangıçta anlamlı dekremental yanıt elde edilememirse, kasa 1 dakikalık egzersiz yaptırılır ve 1, 2, 3 ve 4. dakikalarda ASU tekrarlanarak egzersiz sonrası yorgunluğa sekonder dekrement aranır. Egzersiz öncesi veya egzersiz sonrası herhangi bir zamanda dekrement gelişmezse, hastaya 10 saniyelik maksimum

izometrik kontraksiyon yaptırılır ve hızlıca ASU tekrarlanarak post egzersiz fasilitasyona sekonder dekrementte düzelme görülebilir. ASU ile dekrement yanıt; fasial kaslar, biceps, deltoid ve trapezius gibi proksimal kaslarda distal el kaslarından daha sık bulunur (109) (Bkz Şekil 3).



Şekil 3. MG'li Bir Hastada Tipik Bir Dekrement Paterni (227)

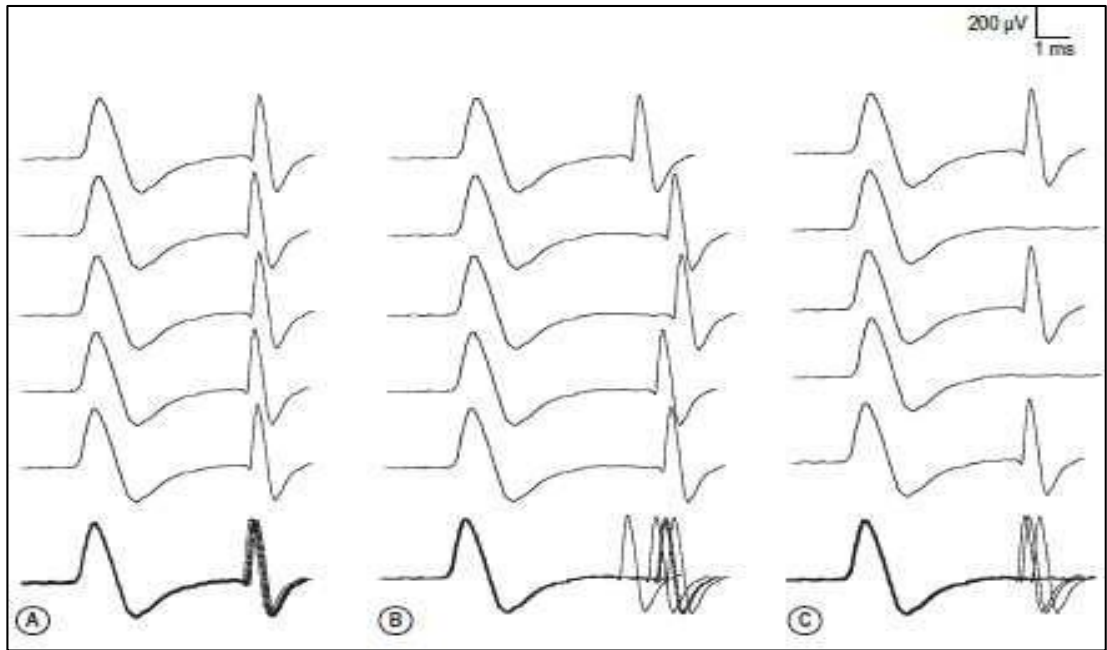
2.10.4.2. Tek Lif EMG ve Jitter Analizi

ASU normal ve NMK bozukluğu için yüksek kuşku varsa, en azından bir semptomatik kasta tek lif EMG (TLEMG) yapılmalıdır. TLEMG bir kasta normal ve NMK bozukluğu için klinik kuşku varsa ikinci bir kas incelenmelidir. Tek lif

elektromiyografi, 1960'lı yıllarda Erik Stalberg ve Jan Eksted tarafından geliştirilmiştir (Sanders ve Stalberg 1996).

TLEMG'de elektrodun kayıt alanında bulunan bireysel kas lifi aksiyon potansiyellerinin sayısı (lif yoğunluğu) ve aynı motor üniteye ait iki ya da daha fazla bireysel kas lifi potansiyellerinin ardışık ateşlenmeleri sırasında potansiyeller arasındaki süredeki değişkenliğin ölçümü (jitter) elde edilir (233) (Bkz: Şekil 4).

TLEMG, NMK ileti için en duyarlı klinik testtir ve MG 'li hastaların hemen hepsinde bazı kaslarında artmış jitter ve blok tespit edilir. Jitter değeri motor son plakların islevini yansıtan bir belirteçtir. Güçsüz kaslarda jitter en büyüktür ancak normal güçteki kaslarda bile sıklıkla anormal bulunur (109).



Şekil 4. MG'li Bir Hastada Tipik Bir Jitter Paterni (ref:227)

OMG'de hastaların %60'ında jitter ekstremite kaslarında anormaldir ancak bu daha sonra JMG gelişeceğini göstermez. Göz dışı kaslarda herhangi bir derecede güçsüzlük olduğunda, hastaların neredeyse %90'ında ön kol ekstansör digitorum kasında jitter artmıştır. Sadece birkaç ekstremite kasında güçsüzlük olan ender hastalarda, sadece güçsüz kaslar anormal jitter gösterebilir. Bu durum, özellikle MuSK

antikor pozitif MG'li bazı hastalar için doğrudur. Artmış jitter anormal NMK iletinin non spesifik belirtisidir diğer motor ünit bozukluklarında da olabilir. Bu yüzden jitter artmışsa, nöropati ve miyopatiyi dışlamak için EMG yapılmalıdır. Güçsüz bir kasta normal jitter güçsüzlüğün nedeni olarak NMK ileti anormallliğini reddettirir (109).

2.10.5. Radyolojik Tetkikler

MG tanısı konduktan sonra, tüm hastalara timus patolojisi varlığını değerlendirmek için toraks görüntülemesi yapılmalıdır. MG hastalarını kötüleştirme riski olması nedeniyle kontrast verilmesi önerilmez. Bilgisayarlı tomografide (BT) yumuşak doku dansitesinde iyi sınırlı solid kitle olarak izlenir (125). Timoma için BT'nin duyarlılığı iyidir ($>90\%$), ancak timik hiperplazi için BT'nin duyarlılığı daha düşüktür ($30-60\%$) (88). BT ile invazyon yapabileceği dokuların ayrımı yapılabilir.

Hastalarda AChR antikor pozitif JMG tablosu varsa, hastanın timektomi olmaması durumunda, her beş yılda bir timusu kontrol edilmelidir (108).

2.11. Tanı Zorlukları/Ayırıcı Tanı

Hastalığın başlangıcında tanı sıklıkla zordur. Oküler bulgular izole ve tek taraflı ise bir beyin tümörü (kavernöz sinüs menenjiomu) veya arter anevrizmasını dışlamak için beyin görüntüleme önerilir. Subakut ekstremit ve yüz kaslarında güçsüzlük varsa, yutma veya göz kasları ile ilişkisi olasılığı ile Guillaine Barre Sendromu ön tanısı düşünülebilir. Sonraki semptomların varlığı tanıyı daha doğruya yönlendirir; duyuşal bozuklukların varlığı EMG'de yavaş iletim hızlarında nörojenik hasar ve yüksek protein seviyesi (bazen başlangıçta yoktur). Bulber bozukluklar baskın ise, ani başlangıç veya hasta yaşlı ise inme düşünülebilir, progresif hastalık varsa amiyotrofik lateral skleroz düşünülür. Kas atrofisi, fasikülasyonlar, piramidal işaretler, monoton dizartri, EMG'de ve ağız tabanındaki denervasyon bu tanıyı desteklemektedir. ALS'de yanıltıcı bir dekrement varlığı mümkündür. Şüphe durumunda, klinik ve elektromiyografi izlem, tanıyı kesinleştirmeye yardımcı olacaktır.

Genç erişkinlerde başlangıçta diplopi olması durumunda sıklıkla multipl skleroz düşünülebilir. Optik nörite yol açan görsel kayıp kavramı; duyuşsal işaretlerin varlığı; vestibüler, serebellar ve piramidal sendrom; ve beyin MR'ında hipersinyal kanıtları multiple skleroz lehinedir (88).

Seronegatif myastenik sendrom durumunda otoimmün MG ekarte edilemez, ancak nörotransmisyonu etkileyen diğerk hastalıklardan şüphelenilmelidir.

Eğerk dalgalanma olmadan kronik progresif bir seyir gözlenirse, oküler miyopatiler akla getirilmelidir. Başlangıcı ≥ 50 yaş ise okülofarengeal miyopatiden şüphelenilir. Otozomal bir geçiş gösterir ve sistemik tutulum yoktur. Multi sistemik tutulum varsa (sağırlık, pigmenter retinopati, atriyoventriküler blok) mitokondriyal miyopatiler düşünülür ve kas biyopsisi düşünülmelidir (88).

2.12. Tedavi

Tedavi yaklaşımında protokollerin esası semptomatik tedaviler, alevlenme tedavisi, immünsupresan, immünmodulator tedavi ve operatif tedavi alt başlıkları olarak incelenebilir. MG tedavi kararının temeli her hastada hastalığın seyri ve spesifik tedaviye yanıtın tahmin edilmesi bilgisine dayanır. Hastalığın şiddeti, hastanın yaşı ve işlevsel bozukluk derecesi dikkate alınarak tedavi bireyselleştirilmelidir. MG'in başarılı tedavisi yakın tıbbi denetim ve uzun süreli izlem gerektirir. Ayrıca altta yatan diğerk hastalıkları ve timusu da ele almak gerekir.

2.12.1. Kolinesteraz İnhibitörleri

MG'li kişilerin yaklaşık %10'u hastalığın başlamasından sonraki 10 yıl içinde kendiliğinden remisyon yaşar, ancak bunlar genellikle geçicidir.

MG'nin semptomatik yönetiminde temel ilaç; kolinesteraz inhibitörleridir. Hastalığın seyri boyunca semptomların yönetiminde destekleyici bir rol oynarlar ancak hastalığın primer immün mekanizmasını etkilemezler (55). Kolinesteraz inhibitörleri, kolinerjik sinapta ACh'nin enzimatik hidrolizini geciktirir böylece ACh

NMK'da uzamış etki ile birikir, sinaptik yarıktaki biriken ACh ile az sayıdaki sağlam kalmış reseptörler daha uzun ve yoğun etkileşime girme olanağı bulur ve nöromusküler ileti sağlanabilir (258).

MG'li hastalarda gerek duyulan AKEİ dozu/ bölünmüş dozlar günden güne değişebilir, çünkü MG'nin doğal seyri alevlenmeler ve remisyonlarla karakterizedir (252).AKEİ bazı hastalarda önemli iyileşme sağlar, diğerlerine ise çok az ya da hiç etki etmez.Bazı hastalarda tek başına kronik tedavi için yeterli olabilir, ancak kronik kullanımla yanıt sıklıkla azalır (109).

Bhanushali ve ark. 83 kişiden oluşan bir veri tabanından OMG'li 35 hastada; sekiz hastaya yalnızca AKEİ, altı hastaya başlangıçta AKEİ ve ardından kortikosteroid, 21 hastaya ise yalnızca kortikosteroid tedavileri verildi. Kortikosteroid tedavisi grubundaki katılımcıların % 70'inde ve AKEİ grubundaki katılımcıların% 29'unda iyileşme görüldüğü bildirildi (253).

MG'li hastalar semptomlarını yeterince rahatlatmak için önerilen AKEİ dozundan daha fazlasına ihtiyaç duyduğunda, genellikle diğer tedavi yöntemleri için aday olarak değerlendirilirler.

Piridostigmin bromid (Mestinon) ve neostigmin bromid en sık kullanılan ChE inhibitörleridir. Piridostigmin, daha az gastrointestinal sistem (GİS) yan etkilere neden olduğu ve daha uzun etkili olduğu için genellikle tercih edilir. Etkisi 30-45 dakikada baslar, 1-2 saatte maksimuma çıkar ve 4-8 saatte sona erer. Erişkinlerde başlangıç oral dozu 4-8 saat için 30-60 mg'dır. Neostigmin eşdeğer dozu 7.5-15 mg'dır. Bebek ve çocuklarda başlangıç oral dozu piridostigmin için 1 mg/kg ve neostigmin için 0.3 mg/kg'dır. Piridostigmin çocuklar veya yutma güçlüğü olan hastalarda nazogastrik tüp için şurup formu (60 mg/5ml) bulunur.Piridostigmin (180 mg) yavaş salınımlı tableti sabah yutamayacak kadar güçsüz hastalara gece dozu olarak yararlıdır.Oral ilaçları yutamayan veya tolere edemeyen hastalara nazal sprey veya nebulizer ile neostigmin ve piridostigmin verilebilir (109).

Piridostigmin, MuSK antikor pozitif MG'de tipik olarak daha az faydalıdır ve kullanımını bazen klinik kötüleşmeye ve yoğun fasikülasyonların ortaya çıkmasına neden olabilir (51).

AKEİ'nin katalitik alt ünitesini kodlayan genin promotör bölgesinde polimorfizmi olan hastalar, geleneksel AKEİ dozlarına karşı aşırı abartılı hassasiyet gösterirler (254).

Deneyssel olarak, AKEİ'lere uzun süreli yüksek doz maruziyeti, nöromusküler kavşak kıvrımlarının dejenerasyonuna, postsinaptik AKEİ'lerin kaybına ve motor uç plakası potansiyel genliklerinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (255).

MG'li birçok hasta için, tek başına AKEİ'lerin kullanımı semptomları kontrol etmek için yetersiz kalmaktadır (117,118).OMG'in piridostigmin ile tedavisi zordur, nüks gösterir.

Doz şeması kişiye özel belirlenir. AKEİ gereksinimi günden güne veya aynı gün içinde değişir. İdeal olarak, hiçbir zaman aşırı doz veya eksik doz olmaksızın, her bir dozun etkisi bir sonrakine dek sürmelidir.Aşırı doz; solunum kaslarında kolinerjik güçsüzlük, bradikardi, sekresyonlarda artış, apneye neden olabilir (109).

AKEİ'nin yan etkileri düz kas ve otonomik bezlerdeki muskarinik reseptörler ve iskelet kasındaki nikotinik reseptörlerde ACh birikimi ile oluşur. GİS yakınmaları sıktır.Yutma ve solunum yetmezliği olan hastalarda artmış oral ve bronşial sekresyonlar ciddi sorun olabilir.GİS yan etkileri baskılayan ilaçlar loperamid hidroklorid, propantelin bromid, glikopirolat ve atropinle difenoksilat hidrokloridi içerir.Bu ilaçların bazıları yüksek dozda kendileri de güçsüzlük yapar (109).

Akut psikozla ortaya çıkan bromizm, yüksek dozlardaki piridostigmin bromidiin ender bir komplikasyonudur. Tanı serum bromid düzeyi ölçülerek konur. Bazı hastalar bromide allerjiktir, düşük dozlarda bile döküntü oluşabilir. Bu hastalarda yedek ilaç ambenonium kloriddir (109).

3,4-diaminopiridin veya efedrin ile asetilkolinin presinaptik salınımının artırılması genellikle hafif bir yararlı etkiye sahiptir, ancak pratik kullanım için nadiren yeterlidir (72).DOK7 mutasyonları olan hastalar için, efedrin ve albuterol gibi b-adrenerjik ilaçlar kas gücünü artırır (121,122).

2.12.2. İmmüsupresan Tedaviler

2.12.2.1. Kortikosteroidler

Semptomatik tedavi ile yeterli sonuca ulaşamayan hastalarda immünosüpresif ilaçlar başlatılmalıdır, kortikosteroidler (KS) MG tedavisi için birinci basamak immünosüpresif ilaç olarak düşünülebilir (119).T lenfosit apoptozu, sitokin gen transkripsiyonunu azaltma ve dendritik hücre olgunlaşmasını bozma gibi immün sistem etkileri olan KS ajanlar hastaların büyük çoğunluğunda tamamen düzelme sağlar (123).

Prednizon MG'li hastaların %75'inden fazlasında belirgin iyileşme veya belirtilerde tam düzelme ve kalanların çoğunda bir miktar iyileşme sağlar. İyileşmenin çoğu ilk 6-8 haftada olur, izleyen aylarda, güç tam remisyona dek artmaya devam eder.En iyi yanıtlar, belirtileri yeni başlayan hastalarda olur ancak kronik hastalığı olanlar da olumlu yanıt verebilir.Hastalığın şiddeti en son düzelmeyi tahmin ettirmez.Prednizona en iyi tahmin edilebilen yanıt tedavinin 1-2 mg/kg/gün dozlarında başlanmasıyla oluşabilir.Bu doz kararlı bir iyileşme oluncaya dek, genellikle 2 hafta verilir.Çeşitli kortikosteroid rejimleri vardır.Avrupa Nöroloji Dernekler Federasyonu alternatif günlerde 10-25 mg prednizondan başlamayı ve alternatif günlerde kademeli olarak 60 - 80 mg'a yükselmeyi önermektedir (120).

Prednizon başlandıktan sonra hastaların yaklaşık üçte birinde geçici kötüleşme olur, bu genellikle prednizonun yüksek dozları ile ilk 7-10 gün içinde başlar ve birkaç gün devam eder. İyileşme başladıktan sonra kötüleşme görülmez.

Orofarengeal veya solunum kasların tutulumu olan hastalarda, KS kaynaklı alevlenmelerin ciddiyetini önlemek veya azaltmak ve daha hızlı fonksiyonel düzelme için KS başlamadan önce PL veya IVIg verilebilir.

Doz azaltma hızı bireyselleştirilmelidir. Doz azaltma sırasında güçsüzlük geri gelirse daha çok kötüleşmeyi önlemek için doz artırılmalı, diğer bir immünsupresan eklenmeli veya her ikisi birlikte yapılmalıdır.

OMG'li hastaların birçoğunda tek başına KS tedavisinden sonra oküler belirtilerin tam düzelmesi gerçekleşir, JMG gelişmesi de önlenir (Kupersmith,2004)

Orta ile ciddi jeneralize güçsüzlüğü olan AKEİ ilaçlara yetersiz yanıt gösteren myastenik hastalarda uzun dönem KS tedavisi Pascuzzi ve ark. çalışmalarında en dengeli ve efektif tedavi şekli olarak tanımlamıştır (124,125).

Literatürde dört büyük retrospektif steroid tedavisi serisinde, JMG'ye sahip çeşitli dozlarda tedavi edilen 422 hastanın %73'ünden fazlasında belirgin iyileşme veya remisyon sağlanmıştır (124, 183).Timomalı hastalar tümörün çıkarılmasından önce veya sonra prednizona genellikle iyi yanıt verir.

Kronik KS tedavisinin başlıca dezavantajı yan etkileridir. Hipertansiyon, diyabet, obezite, osteoporoz, glokom, katarakt, depresyon ve anksiyete, GİS yan etkiler, miyopati, avasküler nekroz ve enfeksiyona artmış duyarlılık gibi yan etkileri mevcuttur (85).Çoğu yan etkiler doz azaltımı ile düzelir. Az yağlı, tuzsuz bir diyet ve kalsiyum eklenmesi yan etkileri azaltır.Mide koruma önemlidir.Postmenopozal kadınların D vitamini kullanmaları önerilir (109).Prednizon, immünsupresan ilaçlarla birlikte verilince tek başına olduğundan daha çok yarar sağlayabilir.

2.12.2.2. Azatioprin (AZT)

En sık kullanılan immünsupresan ajan Azatioprin'dir, sıklıkla prednizon ile kombine halinde kullanılır. AZT pürin analogudur ve 6-merkaptopurine dönüşerek de

novo pürin sentezini inhibe eder, T ve B hücresi proliferasyonunu önler. AZT'in serumdaki AChR antikorlarını azalttığı ve deneysel otoimmün MG oluşumunu engellediği tespit edilmiştir. Olumlu etkisi 4-8 ayda ortaya çıkabilir, tam etkileri için 1-2 yıl gerekebilir. Başlangıç dozu 50 mg/gündür, her 7 günde 50 mg/gün artışlarla toplam 150-200 mg/gün doza çıkılır.İlaç verildikçe düzelme devam eder, ancak ilacın kesilmesi veya minimal etkin dozun altına düşürülmesinde belirtiler yineler (109).

Grip benzeri belirtilerle idiosinkratik bir reaksiyon, hastaların %15-20 kadarında AZT başlandıktan sonra 10-14 gün içinde olur. Bu reaksiyon ilacı kesmeyi gerektirir. GİS irritasyonu yemeklerden sonra bölünmüş dozlar kullanılarak veya doz azaltılması ile hafifletilebilir. Tedavi süresince herhangi bir zamanda lökopeni ve hatta pansitopeni gelişebilir ama enderdir.Bu durumdan korunmak için tam kan sayımı tedavinin ilk ayında her hafta, ilk yıl 1-3 ay aralıklarla ve dah a sonra 3-6 ay aralıklarla kontrol edilmelidir.Karaciğer toksistesini önlemek için aralıklı karaciğer fonksiyon testleri görülmelidir (109).

Düşük aktivite AZT toksik yan etkilerinin riskini arttırdığı için, tiopurin metiltransferaz aktivitesi tedaviden önce test edilmelidir. Enzim aktivitesinin yoksunluğu genel popülasyonunun %0.3'ünde bulunur, düşük enzim aktivitesi ise

%10 kadar bulunur, genetik varyantlara bağlı değişkenlik mevcuttur. AZT, tiyopurin metiltransferaz aktivitesi olmayan hastalarda önerilmemektedir ve dikkatli ve sadece düşük aktiviteli hastalarda düşük dozda kullanılmalıdır (126).Uzun süreli tedavi, gençler dahil tüm hastalarda güvenlidir (109).

2.12.2.3. Mikofenolat Mofetil (MM)

Mikofenolat mofetil aktif formuna dönüşerek inosin monofosfat dehidrogenazı inhibe eder. Guanozin sentezini önleyerek T ve B lenfosit proliferasyonunu durdurur.Aynı zamanda, komplemana bağlı liziste aktif antikorların oluşumunu ve antikör bağımlı hücre aracılı sitotoksisiteyi baskılar.Olgü sunumları, öncü çalışmalar ve retrospektif seriler MM 'in direçli MG'in primer veya ek tedavisinde KS'den

kurtarıcı ajan olduğunu göstermiştir (Merigioli ve ark., 2003).Doz genellikle 2 g/gün 12 saat arayla bölünerek kullanılır.İyileşme 2-3 ay içerisinde başlar (109).

En sık yan etki diareidir. Lökopeni riski nedeniyle aralıklı tam kan kontrolleri yapılmalıdır. Hafifve orta şiddetli MG’de kullanılması önerilir (117).

2.12.2.4. Metotreksat

Bir antimetabolit olan metotreksat, folik asit analogudur. Metotreksat bir dihidrofolat redüktaz ve lenfosit proliferasyon inhibitörüdür. MG’lilerde yapılan kontrollü bir çalışmasında, metotreksatın 2 yıllık takipte prednizon ile kombine edildiğinde azatioprin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (129).

Ayrıca iki ilaç için toleransı benzer görülmüştür. Bu çalışma çok küçük bir hasta kohortunda yapılmış olsa da, metotreksat muhtemelen JMG için artık yerleşik bir tedavi olarak kabul edilmektedir.

Kemik iliği depresyonu ve karaciğer fibrozisi gibi yan etkileri bulunur. Ayrıca hastalar nefrotoksik yan etkileri ve hipertansiyon açısından izlenmelidirler. Böbrek klirensi düşük olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Metotreksat ile birlikte verilen folik asit ilacın etkisini azaltmaz.

2.12.2.5. Siklofosamid

Siklofosamid nükleik asitleri çapraz bağlayarak DNA yapısına zarar veren spesifik olmayan antiproliferatif ajandır. Refrakter (dirençli) MG tedavisi için siklofosamid de bir seçenek olarak önerilmiştir. IV siklofosamid kullanımı ile kısa olsa da remisyon sağlanabilmektedir (bir çalışmada ortalama 20.3 ay) (131).

Alopesi majör yan etkidir. Diğer yan etkiler, şiddetli kemik iliği baskılanması, fırsatçı enfeksiyon riski, mesane toksisitesi ve doza bağlı neoplazm riskleridir.

2.12.2.6. Siklosporin A (CSA)

Siklosporin güçlü bir immünsupresandır, immün yetenekli lenfositlerin özellikle de T lenfositlerin sitozolik proteini siklofiline bağlanır.CSA ve siklofilinib bu kompleksi interlökin 2 kopyalanmasını aktive eden kalsinörünü inhibe eder.Ayrıca lenfokin üretimi ve interlökin salınımını inhibe eder ve efektör T hücre işlevinin azalmasına yol açar.Retrospektif çalışmalarda KS ile beraber veya tek başına CSA alan hastaların çoğunda düzelme bildirilmiştir (Ciafaloni ve ark., 2000) (109).

Günlük dozu 5-6 mg/kg dozda, 12 saat arayla ikiye bölünerek başlanır. Serum düzeyi 1 ay sonra ölçülür.Serumda 75-150 ng/ml düzeyde doz ayarı yapılmalıdır.Serum düzeyi 2-3 ay aralıklarla kontrol edilmelidir.Çoğu hastada iyileşme 2-3 ay içerisinde başlar, maksimal iyileşmeye ulaşmak için 6 ay ve daha fazla süre gerekir.Prednizonla birlikte başlanabilir.CSA etkin hale geldikten sonra doz azaltılır veya kesilir (109).

Siklosporinin en önemli yan etkisi renal toksite ve hipertansiyondur. Siklosporin kullanan hastalarının tümünde ilaç seviyeleri ve böbrek durumu yakından takip edilmesi gerekir.

2.12.2.7. Takrolimus

Kalsinörünü inhibe eden bir makrolid olup intörlökin 2 kopyalanması ve T hücre sinyal iletimini inhibe ederek 2-8 mg/gün dozlarda myastenik güçsüzlüğü iyileştirir.80 MG hastasından oluşan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada, ilacın KS ile eklendiğinde sadece sınırlı bir pozitif etkisi olmuştur (127).

Benzer tasarıma sahip daha önceki çalışmalar MM için olumlu etki gösterememiştir ancak ilaç hala bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (120,117,128).

Takrolimus, kas hücrelerinde sarkoplazmik retikulumdan ryanodin reseptör-aracılı kalsiyum salınımı üzerinde ek bir etkiye sahiptir; teorik olarak RyR antikorları pozitif olan MG hastaları için bir avantaj olabilir (78).

OMG'de monoterapi seçeneği olarak öne sürülmüştür. Hiperglisemi, takrolimusun bilinen bir komplikasyonudur (130).

2.12.2.8. Rituksimab

Rituksimab, B hücre yüzeyinde aktivasyon, farklılaşma ve büyümesini sağlayan CD20 antijenini hedefleyen IgG1 kimerik monoklonal antikordur (137).

Rituksimabın 15 çalışmayı inceleyen yakın zamanda yapılan bir metaanalizinde; AchR ve MuSK antikoru pozitif ve seronegatif MG hastalarının hepsinde bir cevap oranı yaşandığı bildirilmiştir >%80 (133). Rituksimab, anti MuSK pozitif MG'de başarılı bir tedavi stratejisi olarak ortaya çıkmıştır (51). Başka büyük retrospektif çalışmada, 14 refrakter AchR ve MuSK pozitif MG hastası rituksimab ile tedavi edilerek devam eden bir klinik iyileşme göstermiş, steroidlerin diğer immünosupresanların azaltılması veya kesilmesiyle iyilik hali devam etmiştir.

2016'da yayınlanan bir prospektif çalışmada refrakter MG'li on dört hastada rituksimabın klinik etkinliği izlenmiş, hastaların tümünde, rituksimab sonrası belirgin bir şekilde iyileşmiş, manuel kuvvet testi skorları, düşük KS dozu ve azalmış IVIg infüzyonları veya plazmaferez (PL) ihtiyacının azalmasıyla gösterilmiştir (144).

Birkaç farklı rituksimab dozaj rejimi önerilmiştir. Bir strateji 4 hafta boyunca haftada 375 mg /m², 6 ay sonra tekrarlanacak şekilde uygulamaktır (134). İkinci bir yaklaşım, 4 hafta boyunca haftada 375 mg/m², daha sonra aylık iki defa daha uygulamaktır (135). Üçüncü seçenek ise 1 g iki bölünmüş doz olarak verilmesidir. Rituksimabın etkisinin ilk döngüyü takip eden 6 ay ile 5 yıl arasında sürdüğü bildirilmektedir (136).

En sık görülen yan etkiler bulantı, ateş ve hipotansiyon gibi infüzyon reaksiyonlarını içerir. Progresif multifokal lökoensefalopati (PML), teorik bir komplikasyondur ancak riskin düşük olduğu düşünülmekte ve bugüne kadar bildirilmiş yayınlanmış herhangi bir vaka olmamıştır (136).

2.12.2.9. Ekulizumab

Ekulizumab, C5 kompleman proteinine bağlanan ve terminal kompleman aktivasyonunu inhibe eden rekombinant bir insan monoklonal IgG2 / 4K antikorudur.

Ekulizumab ABD'de anti AChR antikor pozitif MG, AB'de anti AChR antikor pozitif refrakter MG veya anti AChR antikor pozitif MG'li hastalar için de tedavi için onaylanmıştır. REGAIN çalışmasında daha önce immünosüpresif tedavide yara görmemiş hastalık semptomlarına maruz kalmaya devam eden, anti AchR antikor pozitif JMG'li hastalar için tedavi yararları göstermiştir (143).

2.12.3. Myastenik Alevlenmenin Tedavisi (İmmunomodulator Ajanlar)

MG'in akut alevlenmesi, plazma değişimi ve/veya intravenöz immünoglobulin (IVIg) ile etkili bir şekilde tedavi edilir. 84 hastadan oluşan randomize bir çalışmada, her iki tedavide de aynı oranda iyileşme gözlenmiştir (%65-69) (132).

Myastenik alevlenme/krizde solunum desteği ile yoğun bakım, enfeksiyonların tedavisi ve hayati fonksiyonların izlenmesi ve monitorizasyonu gerekir. IVIg ve PL, ağır MG tedavisinde kullanılabilir. Aralarındaki seçim bireysel hasta faktörlerine ve klinik kurumun deneyimine, bulunabilirliğe bağlıdır. Hastaya göre bir tedavi yaklaşımı (örneğin, PL sepsisli hastalarda kullanılamaz ve IVIg böbrek yetmezliğinde kullanılamaz) daha etkili olabilir. Tedavi etkisi birkaç aylık bir süre ile sınırlıdır ve bu nedenle uzun süreli immünsüpresif tedavi ile kombine edilmelidir.

2.12.3.1. IVIg

İntravenöz immün globülin'in immün-modülatuar etkisi net değildir. Birçok etki mekanizması tanımlanmaktadır. Tedavi edici etkisi; Fc reseptörlerinin ekspresyon ve işlevlerinde değişiklik yaparak, sitokin ve kompleman sistemi ile etkileşerek, antitip antikorlar, dentritik hücrelerde değişiklik yaparak, T ve B hücrelerinin uyarak, diferansiyon ve diğer işlevlerinde değişiklikler yaparak ortaya çıkar (256).

IVIg, anti MuSK pozitif MG'de de daha az etkili bir tedavidir (50). Anti MuSK pozitif MG'li birçok hasta, kas gücünü artırmak ve korumak için başka bir tedaviyle (örneğin plazma değişimi) kombinasyon halinde yüksek doz KS tedavi gerekebilir

(48,49). Bir çalışmada MuSK antikoru pozitif hastaların %93'ü PL tedavisine iyi ve hızlı yanıt verirken, IVIg tedavisi verilen hastaların %61'i tedaviden yarar görmüştür (67).

IVIg, genelde daha az ciddi yan etkilerle daha uygun kabul edilir. İşlem art arda 5 gün boyunca günlük, genelde 0.4 g/kg/gün poliklonal insan Ig infüzyonlarından oluşur. MG'deki kesin etki mekanizmaları bilinmemektedir. Genel olarak, inhibitör yolların modülasyonu veya AChR'ye karşı antikor üretiminin down regülasyonu olduğu görülmektedir. İyileşme hastaların %50-100'ünde görülür ve genelde 1 hafta içinde ortaya çıkar ve birkaç hafta veya ay boyunca devam eder.

IVIg'in sık görülen yan etkileri, infüzyon hızı ile ilgilidir ve baş ağrısı, üşüme ve ateş içerir. Bu reaksiyonlar her infüzyondan önce difenhidramin ile asetaminofen veya aspirin verilerek azaltılabilir. IVIg, selektif immünoglobulin (Ig) IgA eksikliği olan hastalarda kontrendikedir çünkü IVIg preparatlarında IgA'ya karşı anafilaksi gelişebilir. Bu durumu tespit etmek için IVIg tedavisine başlamadan önce tüm ilaçlar IgA seviyeleri ölçülmelidir.

2.12.3.2. Plazmaferez

Plazmaferez; herhangi bir nedenden dolayı ani myastenik semptom kötüleşmesi olan hastalar için kısa süreli bir müdahale olarak kullanılır; ameliyattan önce veya yüksek doz KS tedavisi başlamasıyla birlikte gücü hızla toparlamak için; ve tüm tedavilere dirençli olan MG hastalar için kronik aralıklı bir tedavi olarak kullanılır. Tipik bir PL protokolü, haftada 3 defa 2-3 litre plazma çıkararak iyileşme plato olana kadardır, genelde 5-6 değişimden sonra olur. İyileşme genelde ikinci veya üçüncü değişimden sonra başlar. PL tedavisinde advers reaksiyonlar; geçici kardiyak aritmi, bulantı, baş dönmesi, titreme, bulanık görme ve alt ekstremitte ödemi içerir. Başlıca komplikasyonlar erişim yolu ile ilişkilidir.

PL ve IVIg, etkisi azaldığında tekrarlanabilir. Uzun vadeli iyileşmeyi sağlamak için, bu tedavi genelde standart immünosüpresif ilaçlar ile, kriz öncesinden daha yüksek dozlarda veya ilave ilaçlar ile kombine edilir. IVIg veya PL'e cevap vermeyen akut alevlenmesi olan hastalarda, yüksek doz KS'ler denenebilir. Bazı hastalarda tedavi yanıtı gecikir. Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ile birlikte kuvvetli immünsüpresif tedavi, remisyon sağlanana kadar gerekli olduğu sürece sürdürülmelidir. MG hastalarında solunum desteğine ihtiyaç duyan myastenik kriz nadirdir ve myastenik kriz sırasındaki mortalite de düşüktür (141). Myastenik kriz geri dönüşümlü bir durumdur.

2.12.4. Timektomi

Timus, MG hastalarında AChR antikoru üretimini indüklemeye önemli bir role sahiptir (86). Timomali MG hastalarında, tümörü çıkarmak için timektomi önerilmektedir. MG'de bu alt grup için total timektomiden sonra fayda bildirilmiştir; erken başlayan MG hastalarında timoma olmadan total timektomi yapılması daha da faydalı olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışma, timektomi yapılan ve yapılmayan hastaların sonuçları karşılaştırmıştır ve neredeyse tüm çalışmalar medikal tedavi ile izlenen gruplara göre timektomi gruplarında daha iyi remisyon gösterilmiştir (138). Literatürde timektomiyi takiben % 54-94 oranında iyileşme oranları ve % 13-

46'lık remisyon oranlarını bildirmiş ve bunu MG için tercih edilen tedavi haline getirmiştir (160,161).

Erken başlangıçlı veya geç başlangıçlı MG'li 126 hastayı içeren uluslararası randomize, kontrollü bir çalışmada, jeneralize hastalarda, 3-5 yıldan az hastalık süresi olanlarda, 60-65 yaştan genç olanlarda ve antikolinesteraz ilaçlarına dirençli semptomları olanlarda, erken timektominin faydasını doğrulanmıştır (139).Kılavuz ve konsensus bilgileri, EBMG hastaları için erken timektomiye önermektedir.

Geniş çaplı timoma ilişkili MG serilerinde; Modifiye Osserman Sınıflamasına göre; %3 Evre I, %34.5 evre IIA, %53 evre IIB ve %9.2 evre III ağırlıklı dağılımı mevcuttur (247,249).

Timektomiye cevap hafif, orta ve şiddetli MG'de kabaca karşılaştırılabilir görünmektedir (172).Literatürde; timektomiden sonra MG'deki remisyonun prognostik faktörlerini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Preoperatif hafif MG hastalığı olan hastalarda timektomi sonrası remisyon sıklığı daha yüksek olup cinsiyet, yaş ve timoma yokluğunun timektomi sonrası remisyonla ilişkisi gösterilmemiştir (138,171)

Timektomi ayrıca, AChR antikoru olan ve semptomları 50-65 yaşları arasında gelişen, özellikle biyomarker erken başlangıçlı hastalıkla benzerlik gösterenlerde, JMG'li hastalarda da düşünülmelidir. Mevcut kanıtlar, MuSK veya LRP4 antikoru olan hastalarda timektomiye desteklememektedir (23).

Remes Troche ve ark. tarafından MG'de önerilen timektomi endikasyonları şunlardır (142):

1. Jeneralize MG'li 15-60 yaş arası hastalar
2. Orta ile şiddetli arası ve medikal tedaviyle stabil hastalar (plazmaferez dahil)
3. Dirençli oküler MG
4. Timoma şüpheli olgular

5. Medikal tedaviye cevap vermeyen ve kortikosteroid tedavisinin kontrendike olduğu 60 yaşın üzerindeki hastalar

Timektomi genellikle tüm kas antikor testlerinin negatif olduğu hastalar için önerilmez. Bununla birlikte, bu hastaların bazılarında rutin deneylerle tespit edilmeyen AChR antikorları vardır. Bu nedenle erken başlangıçlı hastalığı olan hastalara benzer biyobelirteçler ile genelleştirilmiş hastalığı olan negatif kas antikor testi olan hastalarda, hastalık immünosupresif ilaçlara cevap vermezse timektomi düşünülebilir.

Operasyondan hemen önce IVIg veya PL, operasyon sonrası gelişebilecek MG semptomlarını iyileştirir, komplikasyon riskini azaltır ve daha hızlı iyileşme sağlar (42).

Timektomide uygulanan video ve robot destekli yöntemler cerrahi işlemi en aza indirir, çoğu hasta tarafından tercih edilir ve tüm dokular çıkarıldığı sürece klasik olan açık, transsternal timektomi ile aynı yararı sağlar (140).

Girişim hastalığın başlangıcının ilk 1-2 yılında yapılırsa timektomiden sonraki remisyon hızı yaklaşık %35'tir (149). Remisyon hızı operasyon ne kadar gecikirse o ölçüde düşer. Timektomiye yanıt, birkaç ayda başlar ve 3 yılda maksimuma erişir. İyi yanıt veren hastalarda, dolaşan antikor düzeyi azalır veya tamamen kaybolur (105).

Timektomiye bağlı ölüm oranları, ağır veyetrlı kontrolde olmayan MG olgularında bile $\leq 1\%$ 'dir (138). Timektomiye bağlı komplikasyonlar; myastenik kriz (%6), enfeksiyonlar (%11) ve tekrarlayan laringeal sinir / frenik sinir hasarıdır (%2) (173).

2.12.5. Destek Tedavisi

MG'li hastalara, bireysel hastaya özel tasarlanmış düşük veya orta yoğunluktaki fiziksel aktivite ve sistematik eğitim programları önerilmelidir. Aşırı kilodan kaçınılmalıdır. MG hastalarında miyorelaksan maddeler, penisilinlerin ve bazı antibiyotiklerden (florokinolonlar, makrolidler ve aminoglikozitler) kaçınılmalıdır. Statinler MG'yi şiddetlendirebilir veya ortaya çıkartabilir, ancak statinler

gerekliyse MG varlığı kontrendikasyon olarak kabul edilmez. Bir ilaç için endikasyon belirtildiyse yeni ilacın kullanımında MG semptomlarının kötüleşmesine dikkat edilmesi önemlidir (42).

Piridostigmin ve prednison veya prednisolonun oral yoldan verilmesi hamilelikte güvenlidir. Mevcut bilgiler AZT ve CSA için de güvenli olduğunu göstermektedir. MM ve metotreksat, teratojenik riskler nedeniyle gebelikte kontrendikedir. Kadınlar rituksimab tedavisini tamamladıktan sonra 1 yıla kadar gebelikten kaçınmaları tavsiye edilir. IVIg ve PL, hamilelik sırasındaki güçsüzlüğü gidermek için yararlıdır. Emzirme önerilir (42).

2.13. MG’de İlaç Kullanımı

NMK etkileyen bir çok ilaç MG’i kötüleştirebilir, MG’in ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu ilaçların arasında en çok dikkat edilmesi gereken antibiyotiklerdir.

Aşağıdaki tabloda MG’de kullanımı güvenli olmayan ilaçlar gösterilmektedir (147) (Bkz: Tablo 4).

Tablo 4. MG’de İlaç Kullanımı

MG’de Kullanılması Sakıncalı İlaçlar	Potansiyel Olarak Tehlikeli Olabilecek İlaçlar
Antibiyotikler	Beta Blokerler
Aminoglikozidler	Propranolol
Tobramisin	Oksprenolol
Gentamisin	Timolol
Netilmisin	Praktolol
Neomisin	Atenolol
Streptomisin	Labetalol
Kanamisin	Metoprolol
Fluorokinolon	Nadolol
Siprofloksasin	Kalsiyum Kanal Blokerleri
Norfloksasin	Verapamil
Ofloksasin	Diğer Kalp İlaçları
Diğer antibiyotikler	Prokainamid
Tetrasiklin	Bretilium
Sulfonamid	Trimetafan
Penisilin	Antikövül-sanlar

2.14. MG Seyri/Prognoz

MG yavaş bir progresyon, kısa ve/veya uzun remisyonlar, alevlenmelerle karakterize seyir gösterir (21).MG'in ciddiyeti hastadan hastaya belirgin şekilde değişir ve aynı hastada hastalık seyri farklılık taşıyabilir.

Grob ve ark. MG seyrini inceleyen bir çalışmalarında hastaların yaklaşık

%20'sinin en az 6 ay süren tam veya tama yakın remisyona girdiğini tespit etmiştir. Çalışmada hastaların çoğunda 1 remisyon olmasına rağmen, %5'inden fazlasında hastalıkları süresince 2-4 remisyon olabileceğini ortaya koymuştur.

Hastalık süresince kalıcı zayıflık genelde m.orbicularis oculi ile sınırlıdır. Literatürde hastaların çoğunda bir kez remisyon tanımlansa da, %5'i kadarında da hastalıkları süresince 2-4 remisyon olabileceğini ortaya konmuştur. Remisyonların çoğu tanıyı takip eden ilk yılda gerçekleşir ancak çok daha sonra da ortaya çıkabilir ve hastalığın başlangıcı ile remisyon arasındaki süre ortalama 4 yıldır.

MG'li hastaların çoğu, hastalıkları süresince en az bir kez semptom alevlenmesi/kötüleşme/atak yaşarlar. Hastalığın başlangıcından önce hastalığı kötüleştirici faktörler bilinemeyebilir. MG tedavisinde kullanılan ilaç dozunda azalma, enfeksiyonlar, stres, yorgunluk, travma, metabolik bozukluklar, alkol kullanı, karbonhidrattan zengin yiyecek MG'i kötüleştiren ilaçlar (örneğin penisilin), MG'de yüksek doz steroid kullanımı (ilk 10 - 14 gün içinde), sıcağa maruziyet, mensturasyon ve gebelik alevlenmelere neden olabilir (39,43).

Myastenik kriz; klinik iyileşme gerçekleşene kadar noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon veya invaziv olarak mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği olarak tanımlanır. Myastenik kriz; MG hastalarının yaklaşık %13-20'sinde ilk klinik prezentasyon olarak ortaya çıkabilir. Kriz sıklığı kadınlarda erkeklere oranla daha siktir ve myastenik kriz görülme yaşı ortalama 59'dur (148).

Genel olarak myastenik kriz anti MuSK pozitif MG'de daha sık görülür (46,48,49). Anti MuSK pozitif MG olan hastaların yaklaşık % 30'u bir MG krizi yaşarlar; bu krizlerin neredeyse %70'i semptomların başlamasından sonraki 6 ay içinde ortaya çıkar (113).

Myastenik krizde hastaların %65-90'ı endotrakeal entübasyona ihtiyaç duyar, hastaların %20'sine acil şartlarda yapılır. Endotrakeal entübasyon süresi myastenik krizde ortalama 17 gündür (141).Uzamış entübasyona bağlı olarak hastaların %14-40'ında trakeostomiye ihtiyaç duyulabilir (148).

MG için bir diğer hayatı tehdit edici durum olan da kolinerjik kriz; asetilkolinesteraz inhibitörü (AKEİ) ilaçların aşırı dozda alınmasıyla ortaya çıkar. Temelde otonomik hiperaktivite ile birlikte, solunum yetmezliği ve kuvvet kaybı semptomları görülebilmektedir. Myastenik ve kolinerjik krizin nedenleri ve klinik bulguları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (148) (Bkz: Tablo 5).

Tablo 5. Myastenik ve Kolinerjik Krizin Nedenleri ve Klinik Bulguları

	Myastenik Kriz	Kolinerjik Kriz
Nedenleri	- İlaç (lar)ın yetersiz dozda verilmesi - Araya giren enfeksiyonlar	- Aşırı doz ilaç verilmesi - Kolinesteraz inhibitörlerinin fazla dozda alımı (ortaya çıkan klinik tablo organofosfat zehirlenmesine benzer)
Klinik Bulguları	- Midriyazis - Pupiller geniş ya da orta derecede genişlemiş - Kas güçsüzlüğüne bağlı solunum güçsüzlüğü - Parmaklarda siyanoz - Deri soğuk ve soluk - Taşikardi - Tensilon testi pozitif - Myastenik kriz tedavisi - Solunum desteklenir	- Myozis, uzağa bakışta akomodasyon bozukluğu - SLUDGE sendromu (salivasyon, lakrimasyon, idrar yapmada güçlük, diyare, gastrointestinal sistemde hipermotilite ve kusma) - Bronkokonstrüksiyon ve bronş salgısında artış - Deri hiperemik, sıcak - Siyanoz - Bradikardi - Antikolinesterazlar azaltılır veya duruma göre kesilir, IV atropin verilebilir. - Solunum desteklenir

2.15. MG'de Klinik Değerlendirme

MG hastaları tedaviye yanıt olarak da sınıflandırılabilir. Birçok hasta yeterince tedavi edildiğinde çok az semptomla veya hiç semptom olmadan olumlu bir yaşam

sürdürebilse de, agresif ve yönetilmesi zor hastalığı olan vakalardan oluşan belirgin bir alt grubu vardır (59).

MG hastalarının yaklaşık % 10-15'i standart tedaviye yanıt vermemesi nedeniyle refrakter MG olarak sınıflandırılmaktadır (42).Literatürde refrakter grubun kadın olma, genç yaşta başlayan ve jeneralize bir hastalığa sahip olma, timoma veya baskın olarak MuSK antikoru seropozitifliği olma ihtimalinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (168,169).

Amerika Myasthenia Gravis Vakfı'na göre refrakter hastalık; yeterli dozda, yeterli süre boyunca kullanılan kortikosteroidler ve en az 2 diğer immünsüpresif ajandan sonra değişmeyen veya daha kötü, sürekli semptomlar veya fonksiyonel iyileşmeyi sınırlayan yan etkiler ile birlikteliğidir (60).Literatürde refrakter grupta uygun hastalarda rituksimab, ekulizumab tedavileri önerilmektedir (60).

Refrakter MG'in prevalansı tam olarak bilinmemektedir, ancak AChR antikoru pozitif JMG'li hastaların yaklaşık %10'unda meydana geldiği tahmin edilmektedir (61).

MG'de uluslararası konsensusun yakın zamanda önerdiği gibi, tedavi sonrası durum değerlendirmesi, yan etkilerinin olmaması, hafif ilaç yan etkileri ile birlikte, azami bulgular veya iyileşme olarak kategorize edildi (140,170) (Bkz Tablo 6).

Tablo 6. MG Şiddetinin Sınıflandırılması Ve Tedaviye Cevap

Farmakolojik Remisyon	Medikal tedavi ile semptomların baskılanması, stabil seyir
Minimal Semptom	Fonksiyonel kısıtlama yok ama muayenede saptanabilen kuvvetsizlik var
Düzelme	Tedavi öncesi semptomlarda önemli bir azalma veya MG ilaçlarına duyulan ihtiyaçta önemli bir azalma
Aynı /Değişim yok	Tedavi öncesi klinik semptomlarda ve MG ilacında değişim yok
Kötüleşme	Tedavi öncesi semptomlarda önemli bir artış veya MG ilaçlarına ihtiyaçta önemli bir artış
Alevlenme/Atak	Stabil veya farmakolojik remisyon veya minimum semptomda iken daha yaygın klinik belirtiler
Ölüm	MG belirtilerinden, tedavisinin komplikasyonlarından veya timektomiden sonraki 30 gün içinde

Mortalite oranı daha önce yüksek olmasına rağmen, MG'in mortalite oranı yılda 1 milyon kişide 0.06 - 0.89 ölüm olarak rapor edilmiştir (23).Tarihsel süreç ele alındığında literatürde, 1940 ile 1957 arasında mortalite %31 iken 1966-1985 arasında ölüm oranı %7 tespit edildiği görülmüştür (21,110).İmmunmodülatörlerin yaygın kullanımıyla birlikte geçmişte MG'deki mortalite %30'larda iken günümüzde immünoterapide gelişmeler, solunum destekleyici cihazlar ve yoğun bakım desteğine paralel olarak mortalite %5'in altına düşmüştür (51,52,147). Gelişmiş tedavilerle, hastalığın şiddeti ilk 5 yılından sonra azalmaya meyillidir (110).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2005- Ağustos 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Nöroloji kliniğinde yatarak veya ayaktan takip edilmiş MG tanısına sahip 133 hastanın demografik ve klinik verileri retrospektif olarak incelenerek değerlendirildi. Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih:10.09.2018 ve Karar No:14-933-18) Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı kalındı.

3.1. Olgular

MG tanısı; hikaye, nörolojik muayene, AKEİ yanıtları, elektrofizyolojik ve serolojik değerlendirme sonuçlarıyla birlikte konuldu. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; kesin MG tanısı almış olmakla birlikte, yaşın ≥ 18 olması, hastalık süresinin 1 yıldan fazla olması şeklinde belirlendi. 50 yaş ve üzerindeki hastalar geç başlangıçlı MG (GBMG), 50 yaş altındaki hastalar erken başlangıçlı MG (EBMG) olarak sınıflandırıldı.

3.2. Yöntem

Veriler; hem ayaktan hem yatan MG tanılı 133 hastanın dosyalarından retrospektif olarak toplandı, Microsoft Excel 2007 sürümüne aktarıldı ve bir veritabanı sisteminde saklandı. İncelenen dosyalarda; hastaların özgeçmişleri, diğer bölümlerle ilgili kayıtları, epikrizleri, izlemler sırasındaki radyolojik, laboratuvar ve muayene bulguları, verilen tedaviler, tedavi yan etkileri incelendi.

Tıbbi kayıtlardan cinsiyet, yaş, hastalık semptomlarının başlangıç yaşı, MG'e atfedilen hastalık başlangıç semptomları, Modifiye Osserman Sınıflamasına göre evreleri, elektrofizyolojik incelemeleri, toraks görüntülemeleri, timektomi yapılıp yapılmadığı, yapıldıysa histopatoloji sonucu, aldıkları tedaviler, ilaç yan etkileri, ek hastalıkları ve son klinik değerlendirmeler ayrıntılı olarak kaydedildi.

Hastalığın klinik olarak şiddeti takipleri süresince olarak Modifiye Osserman Sınıflaması ile gruplandırıldı (Bkz. Tablo 2)

Serolojik profil hasta dosyalarından tespit edildi. Timus değerlendirmesi için tomografi (BT)) görüntülemeleriyle ile varsa timektomi durumu ve histopatolojik inceleme sonuçları kayıt edildi. Timoma histopatolojik sınıflamalarında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sistemlerine göre kayıtlı sonuçları alındı.

Myastenik kriz, entübasyon gerektirecek kadar şiddetli solunumda fonksiyonel kayıp olarak değerlendirildi.

Hastaların son klinik durumları, semptomatoloji, fonksiyonel iyilik hali ve ilaç kullanım durumlarına bakılarak; MG'de uluslararası konsensusun önerdiği gibi, tedavi sonrası durum değerlendirmesi, yan etkilerinin olmaması, hafif ilaç yan etkileri ile birlikte, azami bulgular veya iyileşme olarak kategorize edildi (Bkz. Tablo 6)

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik değerlendirmeleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 versiyonu istatistik paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkene ait veriler ortalama $\pm$ standart sapma, median, aralık ve kategorik değişkenlere ait veriler frekans ile yüzde olarak belirtildi. Grupların karşılaştırıldığı analizlerde sürekli değişkenler için karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test ve kategorik değişkenler için Ki-Kare test ile Fisher exact test, korelasyonlar için Spearman korelasyo testi uygulandı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 133 hasta dahil edildi.133 hastanın ortalama takip süresi 1-18 yıl arasında olup ortalaması 3.5 ± 3.2 (median:2) yıldır (Bkz Tablo 7).

Hastaların 2018 yılı itibariyle, yaşları 23-86 yaş arasında olup ortalaması 51.6 ± 17.2 'dir (median:52,mod:28).Kadınların yaş dağılımı 23-86 yaşlar arasında olup ortalaması 46.1 ± 15.8 'dir (median:43.5,mod:32).Erkeklerin yaş dağılımı 24-86 yaşlar arasında olup yaş ortalaması 56.7 ± 17.0 'dır (median:59,mod:45).

Hastalık süreleri ortalama 8.0 ± 6.9 (median:5)'dur. Kadınların hastalık süre ortalaması 8.4 ± 6.6 (median:6) ve erkeklerin hastalık süre ortalaması 7.5 ± 7.2 'dir (median:4).

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 133 hastanın %51.9'u erkek (n:69), %48.1 (n:64) kadınlardan oluşmaktadır.

Hastalık başlangıç yaşları; 3-82 arasında olup ortalaması 43.7 ± 17.9 ' dir (median:42).Kadınların hastalık başlangıç yaşları 14-82 yaş arasında olup ortalaması 37.8 ± 15.8 (median:34,mod:29), erkeklerin 3-81 yaş arasında olup ortalama 49.2 ± 18.1 'dir (median:51,mod:38).

Kadınlarda hastalığın erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha genç yaşta başladığı saptandı (p:0.0002).

Tablo 7. Demografik Profil

Hastalar	Kadın (n, %)	Erkek (n, %)	Toplam (n)
Sayı	64 (%48.1)	69 (%51.9)	133
Ortalama Hastalık Başlangıç Yaşı	37.8 ± 15.8	49.2 ± 18.1	43.7 ± 17.9
Ortalama Hastalık Süreleri (yıl)	8.4 ± 6.6	7.5 ± 7.2	8.0 ± 6.9

4.2. Hastalığın Başlangıç Özellikleri

Hastalığın başlangıç şekli incelendiğinde; başlangıçta OMG ile başvuranların oranı %57.9 (n:70) iken JMG ile başvuranların oranı %42.1'dir (n:51).12 hastanın başlangıç kliniğine ait yeterli bilgiye ulaşılamadı.

Başlangıçta OMG ile başvuranların %44.3'ü (n:31) kadın, %55.7'si (n:39) erkek, JMG ile başvuranların %52.9'u (n:27) kadın, %47.1'i (n:24) erkektir. Başlangıçta OMG ile JMG hastaları arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0.347).

Hastaların %61.7'i (n:82) erken başlangıçlı MG (EBMG), %38.3'ü (n:51) geç başlangıçlı (GBMG) şeklinde başvurmuştur (Bkz. Tablo 8).

4.2.1. Erken Başlangıçlı MG

82 hasta (%61.7) EBMG ile başvurdu. Bu hastalarının %61'i (n:50) kadın ve %39'u (n:32) erkektir. Erken başlangıçlılarda hastalık başlangıç yaşı 3-48 yaş arasında olup ortalaması 31.76 ± 9.95 yaş idi.

EBMG'lilerin; %59.5'i (n:44) OMG ile başvururken, %40.5'i (n:30) JMG ile başvurmuştu. OMG ile başvuranların %59.1'i (n:26) kadın ve %40.9'u (n:18) erkek, JMG ile başvuranların %66.7'si (n:20) kadın ve %33.3'ü (n:10) erkektir. EBMG hastalarında başlangıç başvuru şekline göre iki grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.509).

4.2.2. Geç Başlangıçlı MG

51 (%38.3) hasta GBMG ile başvurdu. Bu hastaların %27.5'i (n:14) kadın, %72.5'i (n:37) erkekti. GBMG'lilerin EBMG hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda erkek olduğu saptandı (p:0.0002).

GBMG'lilerde hastalık başlangıç yaşı 50-82 yaş arasında olup ortalaması 63 ± 8.5 , hastalık süresi 1-25 yıl arasında olup ortalaması 6.2 ± 5.4 (median:4) yıl idi.

GBMG'lilerin %51'i (n:26) OMG ile başvururken, %41.2'si (n:21) JMG başvurmuştu.%7.8'inin (n:4) başlangıç şekli bilinmiyordu.

GBMG'lilerde başlangıçta OMG ile başvuranların %19.2'si (n:5) kadın ve %80.8'i (n:21) erkek, JMG ile başvuranların %33.3'ü (n:7) kadın ve %66.7'si (n:14) erkekti. GBMG hastalarında başlangıçta başvuru şekline göre iki grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.270).

Ayrıca, EBMG ve GBMG hastaları arasında başlangıç başvuru şekli bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p:0.653).

EBMG ile GBMG hastaları arasında bulber belirtilerle başvurma ve solunum güçlüğü ile başvurma oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p:0.206 ve p:0.480).

Tablo 8. EBMG ve GBMG Özellikleri

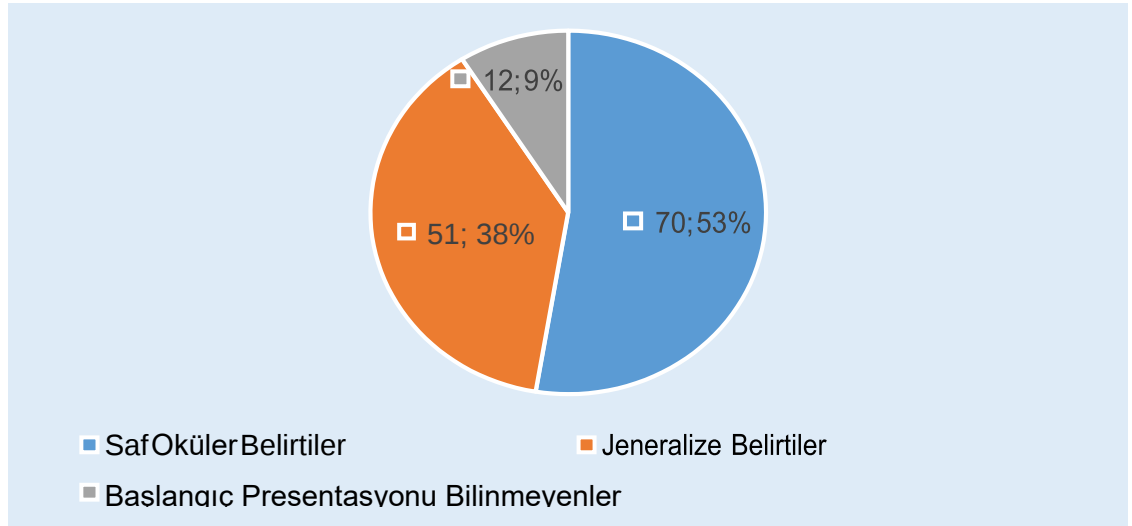
Hastalar (n;%)	Cinsiyet (K/E)	Başlangıçta OMG	Başlangıçta JMG	Başlangıçta Bulber	Başlangıçta Solunum Güçlüğü
EBMG	82;%61.7 K:50;%61 E:32;%39	44;%59.5 K:26;%59.1 E:18;%40.9	30;%40.5 K:20;%66.7 E:10;%33.3	16;%21.6	7;%8.5
GBMG	51;%38.3 K:14;%27.5 E:37;%72.5	26;%55.3 K:5;%19.2 E:21;%80.8	21;%44.7 K:7;%33.3 E:14;%66.7	15;%31.9	2;%3.9
Toplam	133;%100	70;%57.9 K:31;%44.3 E:39;%55.7	51;%42.1 K:27;%52.9 E:24;%47.1	31;%23.3	9;%12.4

4.2.3. Hastalık Başlangıç Şekline Göre: Oküler/Jeneralize MG

Hastalık başlangıcı olarak; OMG ile başvuranların oranı %57.9 (n:70), JMG oranı %42.1 idi (n:51) (Bkz. Şekil 5).

OMG ile başvuranlarda hastalık başlangıç yaşları 3-81 arasında olup ortalama 42.2 ± 17.4 'tü (median:41.5).JMG ile başvuranlarda hastalık başlangıç yaşları 18-82 arasında olup ortalama 46.4 ± 18.5 'di (median:43).İki grup arasında hastalık başlangıç yaşı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.262).

OMG ile başvuran 70 hastanın 40'ı (%57.1) takipte OMG olarak kalmış; 30 hasta (%42.9) ise JMG'e dönüştü. JMG'ye dönüşen 30 hastanın %50'si (n:15) kadın ve %50'si (n:15) erkek olup aralarında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.405).



Şekil 5. İlk Başvuruda Belirtilerin Dağılımı

4.2.4. Hastalık Başlangıcındaki Semptom ve Bulgular

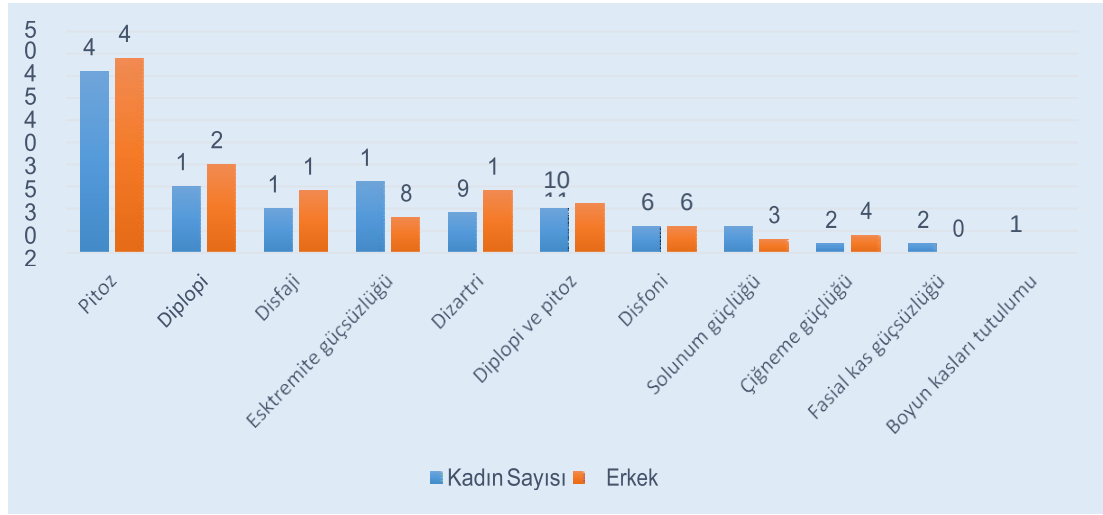
Hastalar en sık; oküler belirti ve bulgularla (%81.8) başvurdu.85 hasta (%63.9) pitoz ile başvurdu. İkinci en sık başvuru; 35 hasta (%26.3) ile diplopi idi. Diplopi ve pitoz ile birlikte başvuran 21 (%15.8) kişi vardı.

Fasiyal kasların tutulumu ile başvuru 2 hastada (%1.5), 2 hasta (%1.5) boyun kasları tutulumu ile başvurmuştu. Ekstremiteler kasları tutulumu ile başvuran 24 hasta (%18) vardı.

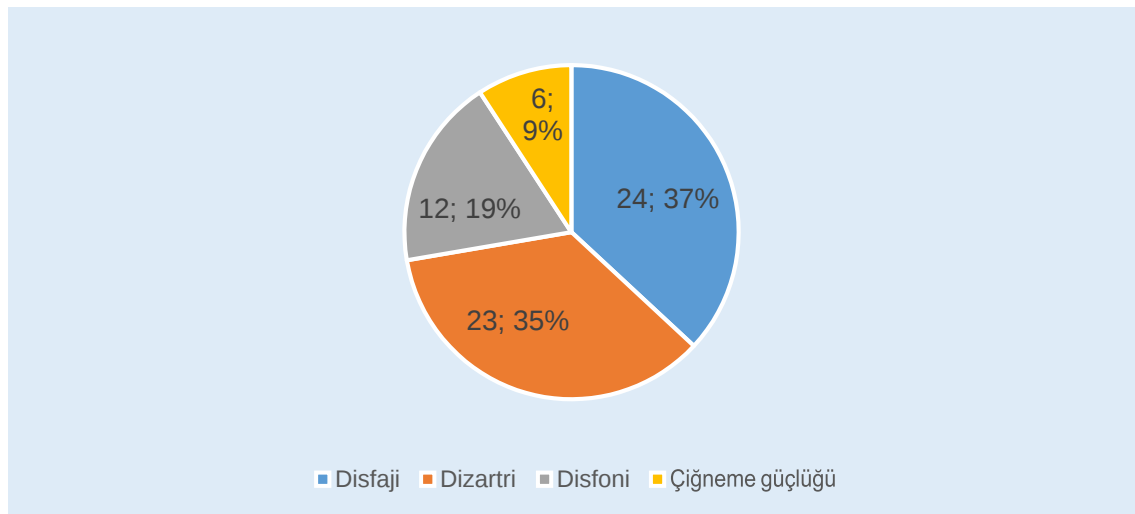
Başlangıçta JMG ile başvuran hastaların %60.8'inde (n:31) bulber belirtiler vardı (Bkz. Şekil 7).

Oküler dışı en sık ikinci başvuru şekli bulber belirtilerle (%53.7) idi (Bkz: Şekil 6,7).Bulber belirtilerden disfaji ile başvuran 24 hasta (%18), dizartri ile başvuran 23 hasta (%17.3), disfoni ile başvuran 12 hasta (%9) vardı. Çiğneme güçlüğü ile başvuran 6 hasta (%4.5) vardı.

İlk başvuruda solunum güçlüğü ile başvuranlar 9 hasta idi (%6.8).Bu hastaların 6'sı (%66.7) kadın, 3'ü (%33.3) erkekti .İlk başvuru şekli bilinen hastalardan başlangıç belirti ve bulgularının en sık görüldenden nadir görülene doğru sıralaması aşağıdaki şekildedir (Bkz. Şekil 6).



Şekil 6. Hastalık Başlangıcındaki Semptom ve Bulguların Dağılımı



Şekil 7. Başlangıçta Bulber Belirtilerin Dağılımı

Hastaların takip süresince farklı klinik özellikler ile birlikte hastalık şiddeti Modifiye Osserman Sınıflaması'na göre gruplandırıldı (Bkz: Tablo 9)

Tablo 9. Modifiye Osserman Sınıflaması ve Hastaların Dağılımları

Modifiye Osserman Sınıflaması	Sayı (n)	Yüzde (%)	Ortalama Hastalık Başlangıç Yaşı
Evre 1:Oküler	41 (K:17 E:24)	%30.8 (K:%41.5, E:%58.5)	41.9±17.4
Evre 2a:Hafif Jeneralize	26 (K:17 E:9)	%19.5 (K:%65.4, E:%34.6)	37.1±16.5
Evre 2b:Orta Derecede Ciddi Jeneralize	46 (K:23 E:23)	%34.6 (K:%50, E:%50)	44.4±16.4
Evre 3:Akut Fulminan	15 (K:4 E:11)	%11.3 (K:%26.7, E:%73.3)	52.4±22.8
Evre 4:Geç Ciddi Hastalık	5 (K:3 E:2)	%3.8 (K:%60, E:%40)	61±5.6
Toplam	133	100	43.7 ± 17.9

4.3. Timus İncelemesi

4.3.1. Timusun Radyolojik İncelenmesi

133 hastanın 108'inde mediasteninin toraks tomografisi ile görüntülemesi yapıldı. Radyolojik olarak hastaların %72.2'sinin (n:78) normal, %27.8'inde (n:30) timus patolojisi saptandı. Timus patolojisi saptananların %60'ı (n:18) kadın, %40'ı (n:12) erkekti.24 hastada (K:12,E:12) timoma, 6 hastada (K:6) timik hiperplazi saptandı.25 hastanın radyolojik kaydına ulaşamadı.

4.3.2. Timusun Histopatolojik İncelenmesi

Toplam 29 kişinin timektomi sonrası timus bezi histopatolojik sonuçlarının kaydına ulaşıldı.22'sinde (%16.5) timoma, 7 hastada (%5.3) timik hiperplazi tespit edildi (Bkz. Tablo 10).

1. Timomalıların %54.5'i (n:12) kadın, %45.5'i (n:10) erkek, timik hiperplazililerin %71.4'ü (n:5) kadın, %28.6'sı (n:2) erkek olup iki grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.665).

2. Timomalılarda hastalık başlangıç yaş ortalaması 38.1 ± 14.4 (median:36.5; K:35 $\pm$ 13.1 ve E:41.8 $\pm$ 15.7), timik hiperplazililerde hastalık başlangıç yaş ortalaması ise 28.1 ± 15.1 (median:22; K:25 $\pm$ 6 ve E:36 $\pm$ 32.5) idi.
3. Timomalıların %27.3'ü (n:6) OMG, %72.7'si (n:16) JMG (K:%33.3 OMG, %66.7 JMG, E:%20 OMG, %80 JMG), timik hiperplazililerin %85.7'si (n:6) OMG, %14.3'ü (n:1) JMG (K:%80 OMG ve %20 JMG, E:%100 OMG) olarak başvurdu.İki grup arasında hastalığın istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda jeneralize başladığı saptandı (p:0.011).
4. Timomalılarda antikor profili bakılanların hepsinde anti AChR pozitif saptandı. Timik hiperplazililerde antikor profili bakılanların %40'ı (n:2) seronegatif ve %60'ı (n:3) anti AChR pozitif.
5. Timomalı 22 hastalardan 3 kişinin histopatolojik tiplendirilmesine ulaşamadı.19 hastanın tiplendirmesi aşağıdaki tablolardır (Bkz. Tablo 11).

Tablo 10. Timus Patolojisine Göre Hastaların Özellikleri

Özellikler	Timomalı	Timik Hiperplazili
Sayı (n;%)	22;%16.5	7;%5.3
Cinsiyet (K/E)	K:12;%54.5 E:10;%45.5	5;%71 2;%28.6
Hastalık Başlangıç Yaş Ortalaması	38.1 ± 14.4	28.1 ± 15.1
Başlangıçta OMG	6;%27.3	6;%85.7
Başlangıçta JMG	16;%72.7	1;%14.3
EBMG	19;%86.4	6;%85
GBMG	3;%13.6	1;%14.3
Anti AChR +	22;%100	3;%60
Anti MuSK +	0	0
Seronegatif	0	2;%40

Tablo 11. Timoma Histopatolojik Tiplendirme Sonuçları

Histopatoloji Sonuçları	(n,%)
Tip AB	5;%26.3
Tip B2	4;%21
Tip B1	3;%15.7
Tip A	2;%10.5
Tip B2 + B3	2;%10.5
Tip B1+B2	1;%5.2
Tip B3	1;%5.2
Tip AB+A	1;%5.2

4.4. Serolojik Profil

133 hastanın 86'sının (%64.7) serolojik bilgisi mevcuttu (Bkz: Tablo 12). Bu hastalardan %53.5'i (n:46) anti AChR pozitif, %44.2'i (n:38) seronegatif ve 2 hasta (%2.3) anti MuSK pozitif. Anti AChR pozitif hastalardan %47.7'si (n:21) OMG,

%52.3'ü (n:23) JMG ile başvurmuştu. Anti MuSK pozitif hastalardan 2'si de başlangıçta JMG ile başvurmuştu.

GBMG hastalarının %19.6'sı (n:10) seronegatif, %43.1'inde (n:22) anti AChR pozitif saptanmış ve %2'sinde (n:1) anti MuSK saptanmıştı; %35.3'ünün (n:18) serolojik durumu bilinmiyordu.

EBMG hastalarının %34.1'i (n:28) seronegatif, %29.3'ünde (n:24) anti AChR saptanmış ve %1.2'sinde (n:1) anti MuSK saptanmıştı; %35.4'ünün (n:29) serolojik durumu bilinmiyordu.

Tablo 12. Serolojik Profil

Özellikler	Anti AChR Pozitif	Anti Musk Pozitif
Sayı (n;%)	46;%53.5	2;%2.3
K/E	K:20 E:26	K:2
Başlangıçta OMG	21;%47.7	0
Başlangıçta JMG	23;%52.3	2;%100
EBMG	24;%29.3	1;%1.2
GBMG	22;%43.1	1;%2

4.5. Eşlik Eden Hastalıklar

Çalışmaya alınan 133 MG hastasında eşlik eden hastalıklar incelendi (Bkz. Tablo 13). MG'de eşlik eden en sık otoimmün hastalıkların oranı %41.3'tür. Otoimmün hastalıklardan MG'e eşlik eden en sık Hashimoto tiroiditi %14.2 (n:19) ve diyabetes mellitus %11.2 (n:15) idi (Bkz. Tablo 13).

Tablo 13. Eşlik Eden Hastalıkların Dağılımı (n,%)

Otoimmün Hastalıklar	(n,%)	Diğer Hastalıklar	(n,%)
HashimotoTiroiditi:	19;%14.2	Bening Prostat Hipertrofisi:	7;%10.1
Diyabetes Mellitus:	15;%11.2	Osteoporoz:	3;%2.2
Astım:	9;%6.7	Peptik Ülser:	2;%1.5
Pernisiyoz Anemi:	4;%3.0	Siroz:	1;%0.7
Sjögren Sendromu:	2;%1.5	Epilepsi:	1;%0.7
Vitiligo:	2; %1.5	Hipoparatiroidi:	1; %1.5
Graves Hastalığı:	1;%0.7		
İmmun Trombositopenik Purpura:	1;%0.7		
Kollajen Doku Hastalığı:	1;%0.7		
Romatoid Artrit:	1;%0.7		

4.6. MG ve Ekstratimik Kanserler

Çalışmaya alınan 133 hasta içerisinde MG’e eşlik eden hastalıklar içinde 13 (%9.7) hastada timoma dışı kanser bulunuyordu (Bkz: Tablo 14).Kanser tanısı dosyalarından histopatolojik verilerine ulaşılarak doğrulandı. Bu hastalar herhangi bir zaman diliminde immünsupresif tedavi almadığı öğrenildi.

1. Hastaların 4’ü (%30.8) kadın ve 9’u (%69.2) erkek idi. Kanserli hastalar ile kanser olmayan hastalar arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p:0.187).
2. Kanserli hastaların hastalık başlangıç yaşı 34-74 yaş arasında olup ortalaması 55.6±12.4 (K:50±9.6 ve E:58.1±13.2) olarak saptandı. Kanserli hastalarda kanser olmayanlara göre istatistiksel olarak daha ileri yaşta MG’in başladığı saptandı (p:0.032).
3. Sıklık sırasına göre kanser dağılımı; akciğer %2.2 (n:3), mesane %1.5 (n:2), tiroid papiller kanser %1.5 (n:2), rektum %0.7 (n:1), akut miyelositer lösemi (AML) %0.7 (n:1), bronş %0.7 (n:1), meme %0.7 (n:1), larinks+kolon %0.7 (n:1), kronik lenfositler lösemi (KLL) %0.7 (n:1) şeklindeydi. Tüm kanserler içinde en sık rastlanan akciğer kanseriydi (%23).
4. Tiroid papiller kanser tanısı olan bir hastada (47,K) diyabetes mellitus ve bir akciğer kanserinde de (51,E) eşlik eden esansiyel trombositopeni hastalıkları vardı.
5. Başlangıçta %38.5’i (n:5) oküler, %53.8’i (n:7) jeneralize hastalık olarak başlamıştı; 1 hastanın (%7.7) ise hastalık başlangıç şekli bilinmiyordu.

6. Başlangıç şekli bilinen 12 kanserli hastada bulber belirtilerle başvuranların oranı %53.8 (n:7) idi, bu oran kanserli kadınlarda %66.7 (n:2) ve erkeklerde %55.6 (n:5) olarak saptandı. Kanserli hastalarda kanser olmayan hastalara (%22) göre; bulber belirtilerle başvuru istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı (p:0.012).
7. 13 kanserli hastanın 3'üne (%23.1) timektomi uygulandı. 1 hastada timoma saptandı. Diğer 2 hastanın timektomi sonrası timus durumu kaydına ulaşamadı.
8. Kanserlilerde myastenik kriz geçirenlerin oranı %15.4 (n:2) idi ve ikisi de erkek hastaydı.
9. Son klinik değerlendirmede (SKD) kanserli hastalarda %53.8'i (n:7) remisyon, %7.7'sinde (n:1) alevlenme ve %38.5'inde (n:5) ölüm görüldü.
10. Ölüm oranı kanserli hastalarda (%38.5) kanser olmayan hastalara (%6.7) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p:0.003).

Tablo 14. MG'e Eşlik Eden Ekstratimik Kanserler

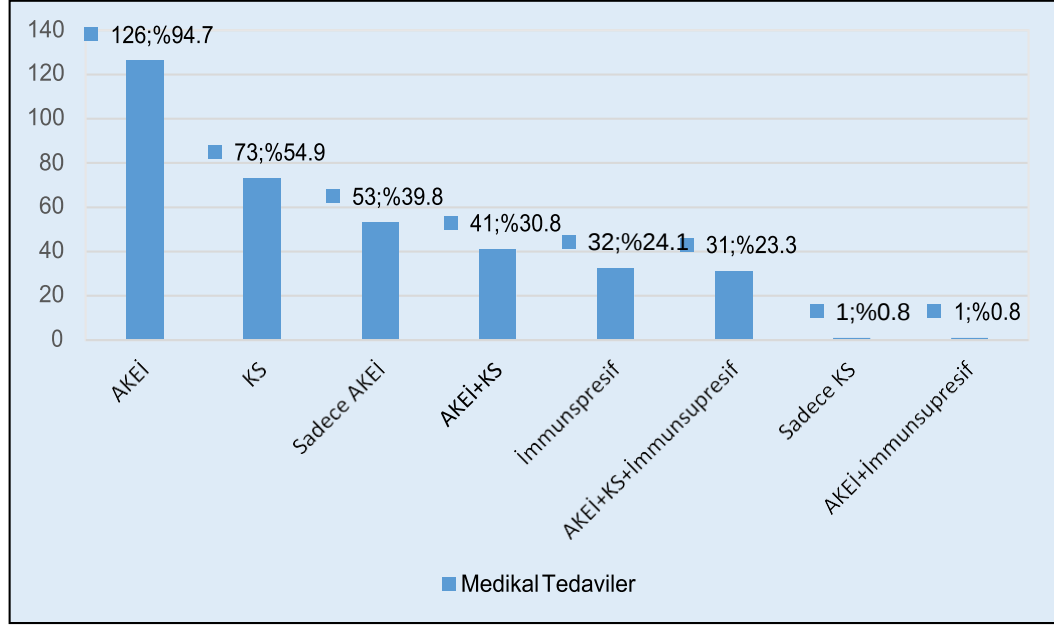
No	Tür	K/ E	İlk Başvuruda: OMG/ JMG	EBMG/ GBMG	AChR +/-	SKD
1	Akciğer	E	OMG	GBMG	+	5
2	Akciğer	E	OMG	GBMG	+	2
3	Akciğer	E	JMG	GBMG	+	5
4	Mesane	E	JMG	GBMG	Yok	2
5	Mesane	E	OMG	EBMG	-	2
6	Tiroid Papiller	K	Bilinmiyor	EBMG	Yok	2
7	Tiroid Papiller	K	JMG	GBMG	Yok	2
8	Rektum	E	JMG	GBMG	Yok	2
9	Bronş	E	JMG	GBMG	Yok	5
10	Meme	K	OMG	GBMG	+	3
11	Larinks ve Kolon	E	JMG	GBMG	Yok	5
12	AML	E	OMG	EBMG	-	2
13	KLL	E	JMG	GBMG	Yok	5

4.7. Tedaviler ve İlaç Yan Etkileri

4.7.1. Medikal Tedaviler

Hastalardan 127'sinin (%95.5) tedavi aldığı, 6 hastanın ise (%4.5) tedavi almadığı belirlendi. Tedavi almış hastalardan %46.5'u (n:59) kadın, %53.5'i (n:68) erkekti.

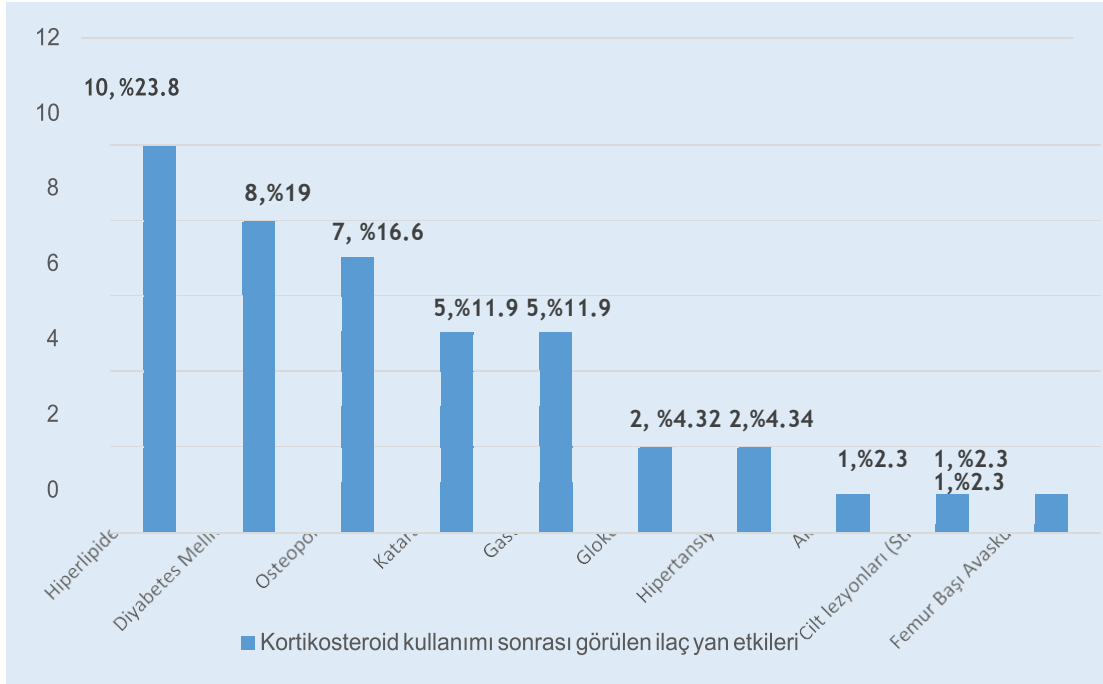
Hastalık sürecinde uygulanan tedaviler; AKEİ, KS ve immüsupresifler olarak alt başlıklar halinde incelendi (Bkz. Şekil 8).126 hastaya (%94.7) AKEİ tedavisi verildi.73 hastaya (%54.9) KS tedavisi verildi.32 (%24.1) hastaya immüsupresif tedavi verildi (Bkz Şekil 8).



Şekil 8. Hastalık Sürecinde Uygulanan Tedavilerin Dağılımı

4.7.2. İlaç Yan Etkileri

Hastaların takip süresince ilaç yan etkileri dosyalardan incelendi.AKEİ ve immüsupresif ajanlar ile ilgili yan etki bildirimi kayıtlarımızda görülmedi.Kortikosteroid (KS) kullananlarda, ilaç yan etkileri %31.5 oranında olduğu tespit edildi.Hastaların tedavi öncesinde yan etki olarak ortaya çıkan hastalıklara sahip olmadığı görüldü.KS tedavisinin en çok hiperlipidemi (%23.8) ve sekonder diyabetes mellitus (%19) gelişmesine yol açtığı görüldü, sıklık sırasına göre KS bağlı diğer yan etikler aşağıdaki şekildedir (Bkz. Şekil 9).



Şekil 9. Kortikosteroide Bağlı İlaç Yan Etkileri

4.7.3. Timektomi

133 hastanın 40 tanesine (%30.1) timektomi yapıldı (Bkz. Tablo 15). Timektomi yapılan hastaların takip süreleri 1-18 arasında olup ortalaması 4.2 ± 3.9 (median:3)'du. Bu hastalarda hastalığın ortalama 2.1 ± 2.3 (median:1) yıllarında timektomi yapıldı. Timektomi yapılan hastaların %57.5'i (n:23) kadın, %42.5'i (n:17) erkekti.

Tablo 15. Timektomi Yapılan Hastaların Özellikleri

Timektomi Yapılan Hastaların Özellikleri	
n, %	40;%30.1
K/E	23/17
Timektominin Yapıldığı Ortalama Hastalık Süresi (yıl)	2.1 ± 2.3
Ortalama Hastalık Süresi (yıl)	9.6 ± 7.5
Ortalama Takip Süresi (yıl)	4.2 ± 3
Hastalık Başlangıç Yaş Ortalaması (yıl)	36.3 ± 15
İlk Başvuru: OMG	13;%32.5
İlk Başvuru JMG	4;%10

4.8. Son Klinik Değerlendirme

Hastaların %0.8'inde (n:1) düzelme, %78.2'sinde (n:104) remisyon, %9'unda (n:12) alevlenme, %2.3'ünde (n:3) kötüleşme ve %9.8'inde (n:13) ölüm görüldü.

Kadınların %1.6'sında (n:1) düzelme, %79.7'sinde (n:51) remisyon, %14.1'inde (n:9) alevlenme, %1.6'sında (n:1) kötüleşme ve %3.1'inde (n:2) ölüm görüldü. Erkeklerin %76.8'inde (n:53) remisyon, %4.3'ünde (n:3) alevlenme,

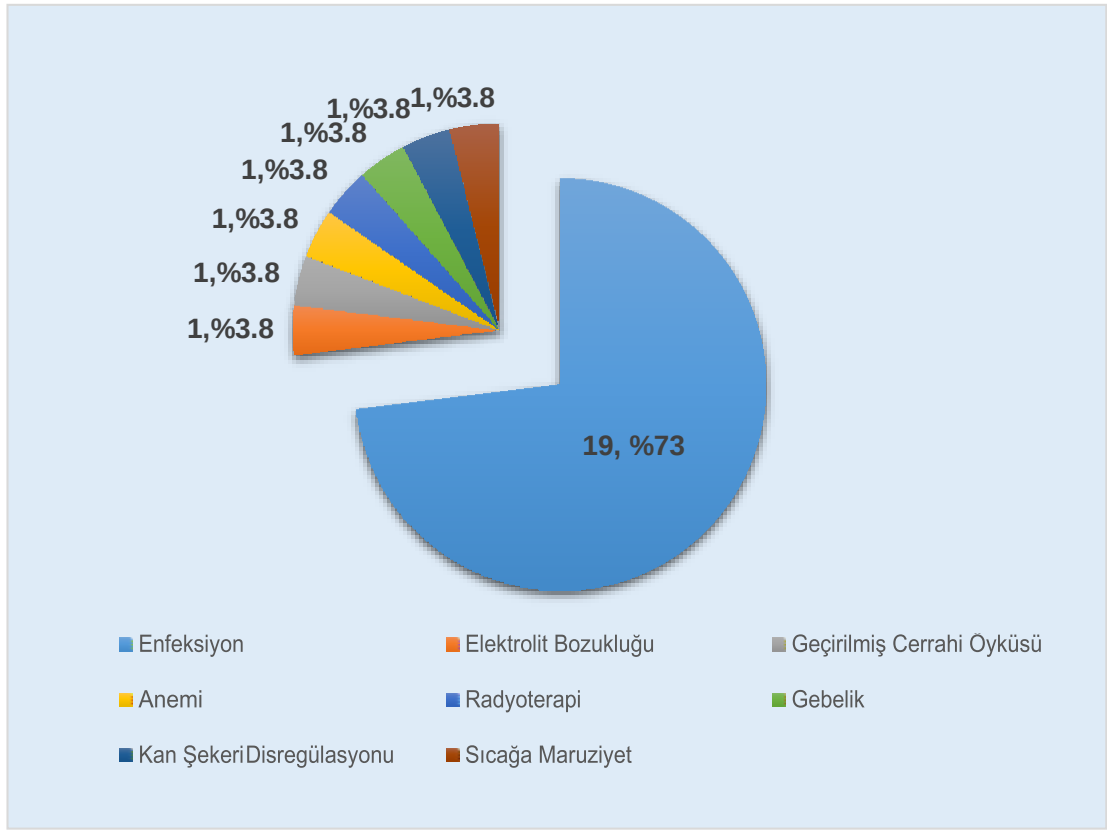
%2.9'unda (n:2) kötüleşme ve %15.9'unda (n:11) ölüm şeklindeydi (p:0.015); erkeklerde kadınlara göre ölüm istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı.

EBMG'lilerde GBMG'lilere göre remisyon istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı (GBMG'lilerde EBMG'lilere göre ölüm istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı).GBMG'lilerde ölüm oranı %21.6 idi.

Ölüm nedenleri hastaların tümünde myastenik kriz sebebiyle gerçekleşti. Ölen hastalardan 2'sinde akciğer kanseri, birinde larinks+kolon kanseri, birinde de KLL eşlik etmekteydi.

4.9. Myastenik Krizler

Çalışmaya alınan 133 hastanın 23'ü (%17.4) takipte myastenik kriz geçirdi. Myastenik kriz geçiren hastaların %60.9'u (n:14) erkek, %39.1'i (n:9) kadındı. Myastenik krizlere en sık enfeksiyonlar %73 (n:19) yol açtı (Bkz. Şekil 17).



Şekil 10. Myastenik Krizlere Neden Olan Risk Faktörleri (n,%)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; Türkiye’de üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Nöroloji Kliniği’nde 2005-2018 yılları arasındaki 14 yıl içinde Myastenia Gravis (MG) tanısı ile takip edilmiş ≥ 18 hastaların retrospektif olarak tek bir merkez deneyimini sunmayı amaçladık. Hastalığın klinik ve demografik özelliklerini inceledik.

Çalışmaya 133 hasta dahil edildi. 133 hastanın ortalama takip süresi 1-18 yıl arasında olup ortalaması 3.5 ± 3.2 (median:2) yıldır. Hastalık süreleri ortalama 8.0 ± 6.9 (median:5) yıldır. Çalışmamızdaki 133 hastanın %51.9’u erkek (n:69), %48.1 (n:64) kadındır. Hastalık başlangıç yaşları ortalaması 43.7 ± 17.9 ’dur (median:42), kadınlarda 37.8 ± 15.8 (median:34, mod:29), erkeklerde 49.2 ± 18.1 ’dir (median:51, mod:38).

Çalışmamızda belirgin bir cinsiyet baskınlığı yoktu erkek cinsiyet oranı biraz daha yüksekti. Literatürdeki bilgiler 50 yaşından önce kadın olguların (%60-70) daha baskın olduğunu ancak 50 yaşından sonra bu oranın eşitlendiğini ortaya koymaktadır (24- 26,259,266). Letonya’da 2017 yılında yayınlanan 153 MG serisinde; EBMG %31.8, GBMG %60.8 oranında bildirilmiştir (260). Fan ve ark. geniş tabanlı MG serisinde EBMG; %72.5, GBMG; %27.5 oranında bildirmiştir (266). Bizim serimizde hastaların %61.7 (n:82) EBMG ile başvurdu. %38.3 (n:51) hasta GBMG ile başvurdu.

Bizim serimizde EBMG; %61’i (n:50) kadın ve %39’u (n:32) erkekti (K:E; 1:1.5). GBMG’lilerde %27.5’i (n:14) kadın, %72.5’i (n:37) erkekti (K:E; 1:2.6). Çalışmamızda GBMG’lilerin EBMG hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda erkek olduğu saptadık (p:0.0002). Sonuçlarımız literatürle uyumlu idi (37-43,266,267). Çalışmamızda EBMG’lilerin; %59.5’i (n:44) OMG ile, %40.5’i (n:30) JMG ile başvurmuştu. GBMG’lilerin %51’i (n:26) OMG ile başvururken, %41.2’si (n:21) JMG başvurmuştu. OMG ile başvuru her iki grupta daha sıklıkla.

MG’de oküler kas zayıflığı hastaların %40-60’ında kadar ilk belirti olabilir, ancak MG’li hastaların %80-85’inde neticede oküler tutulum beklenendir

(39,40).Bizim serimizde hastalar %81.8 oranıyla en yaygın oküler belirti ve bulgulara sahipti. OMG ile başvuranların oranı %57.9 (n:70), JMG ile başvuranların oranı %42.1'di (n:51) sonuçlar literatürle uyumlu idi (35,36,39,40,266,268).

OMG'li hastaların %12-85'inde jeneralize hastalık geliştiği bilinmektedir (46).Fan ve ark. geniş serisinde OMG'li hastaların %21.4'ünde JMG dönüşüm bildirilmiştir (266).Kurt ve ark. 132 hastalık MG serisinde 50 hasta (%37.9) izole oküler başlangıçta iken hastaların %62'si jeneralize olmuştur (276).Bizim serimizde OMG ile başvuran 70 hastanın 30'u (%42.9) JMG'e dönüştü, sonuçlarımız diğer yazarlarla benzerdi (40,46,110,111).

Hastalık yaklaşık %10-15'inde bulber semptomlarla (dizartri, disfaji, nazal konuşma, çiğneme güçlüğü) başlar (30).Serimizde oküler dışı en sık ikinci başvuru şekli bulber belirtilerle (%53.7) idi. Disfaji; 24 (%18), dizartri; 23 (%17.3), disfoni; 12 (%9), çiğneme güçlüğü 6 hastada (%4.5) başlangıç başvurusunda mevcuttu. Bu sonuçlar izole olmayıp, diğer belirti ve bulguların da eş zamanlı birlikteliğiyle söz konusuydu.

Literatürde; GBMG'de bulber belirtilerle beraber, daha şiddetli hastalık başlangıcını ifade etmektedir (42,43).Serimizde bulber belirtilerle ve solunum güçlüğü ile başvurma oranları bakımından karşılaştırılan EBMG ve GBMG arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların takip süresince hastalık şiddetine göre gruplaması; Modifiye Osserman Sınıflaması ile değerlendirildi (Bkz: Tablo 9).Literatürde; Evre 1 ve Evre 2 yaygın alt gruplardır. Guidetti (261) ve Robertson (262), serilerinde oküler MG sıklığının sırasıyla %36.8 ve %11 olduğunu, Evre 2 (grup 2a ve 2b dahil) sıklığı sırasıyla %54.4 ve %64 olarak bildirilmiştir (263).Litvana'da yayınlanan bir olgu serisinde; Evre 1 %34.1, 2a %35.4, 2b ise %30.5 bildirilmiştir (264).Bizim serimizde hastalar en yaygın %34.6 ile Evre 2b, en az ise %3.8 oranında Evre 4'tü.Evre 1'de (oküler MG) 41 (%30.8) hasta vardı.

Timomalar yetişkinlerdeki tüm mediasten tümörlerinin %15-20'sini oluştururlar (56,85).Çalışmamızda 133 hastanın histopatolojik olarak %16.5'inde (n:22) timoma saptandı (Bkz. Tablo 10) bu oran literatürle uyumlu idi (56,85,214,260).

Timomalı MG'li hastalar, MG olmayan timoma hastalarından anlamlı olarak daha genç olma eğilimindedir. Kadınlarda ve erken başlangıçlı OMG hastalarda, timik hiperplazi görülme olasılığı daha yüksektir (55-57,85).Literatürde; timoma ile ilişkili MG'li hastaların yaş ortalaması; 44-49.2 yıl olarak bildirilmiştir, genel olarak erkek /kadın oranı arasında anlamlı fark yoktur (245-248).

Bizim serimizde timomalılarda hastalık başlangıç yaş ortalaması 38.1 ± 14.4 (median:36.5; K:35 $\pm$ 13.1 ve E:41.8 $\pm$ 15.7), timik hiperplazililerde ise 28.1 ± 15.1 (median:22; K:25 $\pm$ 6 ve E:36 $\pm$ 32.5) idi. Her iki grupta da 50 yaşından önce timoma saptanmıştı. Timomalıların %54.5'i (n:12) kadın, %45.5'i (n:10) erkek, timik hiperplazililerin %71.4'ü (n:5) kadın, %28.6'sı (n:2) erkekti.Literatürde kadınlarda timik hiperplazinin timomaya oranla daha sık gözlendiği bildirilmiştir (86,88).Bizim serimizde iki grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.665).Sonuçlarımız literatürle uyumlu idi (34,45,55,58,86,88).

Serimizde; timomalıların %72.7'si (n:16), timik hiperplazililerin %14.3'ü (n:1) JMG olarak başvurdu. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada timomanın istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda jeneralize başladığı saptandı (p:0.011) bu sonuç literatürle uyumlu idi (45,88).

Timomalı MG hastalarında AChR antikorları hastaların %100'ünde bulunur (257).Serimizde literatürle uyumlu olarak timomalı hastaların tümünde anti AChR antikor pozitifliği.

DSÖ'nün timoma alt sınıflandırmasına göre; Evoli ve ark. 2002 yılındaki çalışmasında en yaygın %55.3 oranında Tip B2, ikinci en yaygın %22.3 Tip B1 bildirmişlerdir (246).Maggi ve ark. 2008 yılında yayınlanan çalışmasında en yaygın

%31 ile Tip B2, ikinci en yaygın %28.4 Tip AB göstermişlerdir (247). Okumura ve ark. 2002'de yayınlanan serisinde en yaygın %71.1 ile Tip B2 (251), Chen ve ark. 2002'de en yaygın %38.2 ile Tip B2 timomayı göstermiştir (250).

Bizim serimizde timomalı 22 hastadan 19'unda timoma alt tiplendirmesi mevcuttu (Bkz. Tablo 11). En yaygın Tip AB %26.3, ikinci sıklıkla %21 Tip B2 saptandı. Serimizde tiplendirmesi bilinmeyen ve timoma sonucu bilinmeyen hastalar mevcuttu ancak literatürle çelişkili sonuçlar ortaya çıkmamıştır.

MG'de AChR antikorları tüm MG'li hastaların serumlarında %80-90 arasında tespit edilir (215). MuSK antikorları tüm MG hastalarının %1-10'unda görülür (1). MuSK antikör pozitif MG hastalarının büyük çoğunluğu kadın cinsiyet oluşturmaktadır (K:E; 9:1) (34,67). Çalışmamızdaki 133 hastanın %53.5'i (n:46) anti AChR pozitif, %44.2'i (n:38) seronegatif ve 2 hasta (%2.3) anti MuSK pozitif (Bkz: Tablo 12). Çalışmamızda hastaların %35.2 (n:47) serolojik durumunun bilgisine ulaşamadı. Bu hastalarda ve seronegatif olarak değerlendirilen hastalarda klasik yöntem ve/veya hücre bazlı yöntemlerle tespit edilmiş sonuçları bilmek bu oranı etkileyebilirdi. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde anti MuSK pozitif saptananların ikisi de kadındı.

MG'de diğer otoimmün hastalıkların görülme oranı normal popülasyona göre yüksektir (270). En yaygın otoimmün tiroid hastalığı %10, ardından SLE (%1-8) ve RA (%4) sıklığı bildirilmiştir (157). OMG'nin tiroid hastalığına özel bir bağı vardır (35,185,265). Bir başka çalışmada MG'de %26.8 oranında eşlik eden otoimmün tiroid hastalığı olabileceği bildirilmiştir (231). Zieda ve ark. serisinde %23.6 otoimmün tiroid hastalığı bildirmiştir (260). Basta ve ark. serisinde %17.7 (69/390) oranında otoimmün hastalık bildirmiş ve 32'sinde (%46.4) MG'e eşlik eden en sık otoimmün hastalık olarak Hashimoto tiroiditini vurgulanmıştır (192).

Bizim serimizde MG'de eşlik eden en sık otoimmün hastalıkların oranı %41.3 idi (55/133). Hashimoto tiroiditi %14.2 (n:19) ve diyabetes mellitus %11.2 (n:15) idi. Ayrıca; sırasıyla astım: 9;%6.7, pernisiyoz anemi: 4;%3, Sjögren sendromu: 2;%1.5, vitiligo: 2; %1.5, graves hastalığı: 1;%0.7, İTP: 1;%0.7, kollajen doku hastalığı:

1;%0.7, romatoid artrit: 1;%0.7 hastada görüldü (Bkz. Tablo 13).Sonuçlarımız literatürle benzerlik göstermiştir (192,271,271,274).

Non timomatöz MG'nin tek başına artmış ekstra timik kanser riski ile bağlantılı olup olmadığı konusu ilgi çekicidir. MG'de ekstratimik kanserlerin yaygınlığı son

yıllarda dikkat çekmeye başlamıştır. MG'in paraneoplastik bir sendrom olabileceği tartışılmaktadır.Bazı çalışmalar MG hastalarında düşük kanser riskini (%1.7-2.8) bildirirken, bazı çalışmalar da riskin sağlıklı popülasyona göre (%7.5) daha yüksek olduğunu göstermiştir (186,191,193-196).Citterio ve ark. tarafından yayınlanan bir İtalyan çalışmasında; 2479 MG'li (1.490 kadın ve 989 erkek) olgu serisinde ekstratimik kanserler olguların %8.9'unda (221 olgu) gösterilmiştir (197).

Şimdiye dek yayınlanmış MG ve kanser riskine dair tek gerçek popülasyona dayalı çalışma, Liu ve ark. tarafından yapılmıştır. Liu ve ark. Tayvan'da ortalama 8 yıllık bir süre boyunca 2614 MG hastası ve 15684 kontrolü izlemiştir. Toplam 122 MG hastası, 539 kontrol grubunda kanser gelişimi gözlenmiş, MG ile kanser birlikteliği IRR: 1.4 bildirmiş (95% CI 1.1–1.7).MG'de lenfoma (IRR 1.7;% 95 CI

0.4–5.5), akciğer kanseri (IRR 1.6;% 95 CI 0.8-2.0) ve meme kanseri (IRR 1.6;% 95 CI 0.9-2.8) için artmış risk gösterilmiş (186).

Levin ve ark. 188 MG hastasını (108 kadın, 80 erkek) retrospektif incelemiş 29 hastada ekstra timik kanser belirtilmiş ve şimdiye dek MG'li hastalarda saptanan en yüksek ekstratimik kanser sıklığını (%15.4) bildirilmiştir. Kanserler sıklık sırasına göre meme kanseri (10), kolon kanseri (4), baş ve boyun kanseri (2), beyin kanseleri (2), diğer solid kanserler (10) ve sadece 2 lenfoproliferatif kanserler (KLL, gastrik lenfoma) olarak belirlenmiş. Timoma ile artmış ekstra timik kanser riski gösterilmemiş (195). Literatürde; LEMS'a benzer olarak, özellikle akciğer kanseri ve MG birlikteliğini vurgulayan vakalar bildirilmiştir (200-202).Rezania ve ark. tarafından 2014'de yayınlanan bir derlemede; MG'li hastalarda lenfoid malignite riskini arttığı bildirilmiştir (184).Literatürde MG ile ilişkili olarak ortaya çıkan 10 KLL vakası bildirilmiştir (206).

2014 yılında Sırbistan’da Basta ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada 390 MG’li hastanın 42’sinde (%10.8) (22 (%52,4) erkek ve 20 (%47,6) kadın) ekstratimik maligniteler gösterilmiş. Cinsiyete göre; erkek hastalarda akciğer (%40) ve kolon (%20), kadınlarda meme (%40) ve uterus (%20) en sık saptanan kanser türleriydi (192).Tanovska ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada; 127 MG’li olgunun 13’ünde ekstra timik kanser tespit edilmiş, bu hastaların %84.6’sında GBMG

olduğu belirlenmiş. GBMG hastalarında oranın yüksek olması, hastalığın daha şiddetli seyrine ve bozulmuş/zayıflamış otoimmün cevaba dayandırılmış (129).

2014 yılında İspanya’dan bir yayındaki 3 timoma dışı kanser ve MG olgularında; ileri yaşa dikkat çekilmiş ve geç ve jeneralize başlangıçlı MG kanser taramalarının yapılması ve immümodulator tedavi seçiminde bu riskin göz ardı edilmemesine vurgu yapılmıştır (277).

Genel olarak kanserler riski yaşla birlikte artmaktadır. Kanserlerin yaşa bağlı görülme sıklığı değişkendir. Bununla beraber dünyada ve Türkiye’de beklenen yaşam süresi artmıştır.Türkiye’de beklenen yaşam süresi yaklaşık 78 yıldır (Kadın: 80, erkek:

75) (1970’lerde: Yaklaşık 50 ve 2000’li yılların başında 65 yıldır.)Türkiye’de en sık görülen kanser türleri erkeklerde; akciğer, prostat, kadınlarda; meme ve tiroid kanserleridir.Her iki cinsiyette de kansere bağlı ölüm en sık akciğer kanserinde görülmektedir.Türkiye’de 2015 yılında yaşa standardize edilmiş kanser insidansı erkeklerde 247,6, kadınlarda ise 177,5’tir (100.000 kişide).2015 yılı kanser istatistiklerine göre ülkemizde 97.830 erkeğin ve 69.633 kadının kansere yakalandığı tahmin edilmektedir (TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Daire Başkanlığı 2015 yılı verilerinden yararlanıldı).

Türkiye’de yapılmış bir çalışmada; 159 MG’li olguda incelenen ek hastalıklar içinde; 3 akciğer kanseri, 2 meme kanseri, 1 kolon kanseri, 1 prostat kanseri, 1 beyin kanseri tespit edilmiş ve tüm MG’li hastalardaki ekstratimik kanser oranı %5 bildirilmiş (147).

Bizim serimizde;133 hasta içerisinde 13 (%9.7) hastada timoma dışı kanser vardı. Kanserler sıklık sırasına göre; akciğer %2.2 (n:3), mesane %1.5 (n:2), tiroid papiller kanser %1.5 (n:2), rektum %0.7 (n:1), akut miyelositer lösemi (AML) %0.7 (n:1), bronş %0.7 (n:1), meme %0.7 (n:1), larinks+kolon %0.7 (n:1), kronik lenfositik lösemi (KLL) %0.7 (n:1) şeklindeydi (Bkz Tablo: 14).Tüm kanserler içinde en sık rastlanan akciğer kanseri idi (%23).

Kanser tespit edilen MG hastalarının 4'ü (%30.8) kadın ve 9'u (%69.2) erkek, hastaların yaş ortalamaları 55.6 ± 12.4 (K: 50 ± 9.6 ve E: 58.1 ± 13.2) idi, ileri yaşta başladığı söylenebilir bu sonuç Tanovska ve ark çalışmasına benzerdi (129).MG'de ileri yaş artmış kanser riski ile ilişkilendirilebilir, Basta ve ark. MG'de ekstratimik kanserleri ve potansiyel risk faktörlerini ele alan çalışmada; MG de ileri yaş ve İVİg kullanımının ekstratimik kanser gelişiminde prediktör olabileceğine dikkat çekmiştir (192).Levin ve ark. MG'nin ileri başlangıç yaşı, kanser gelişimi için belirlenen tek risk faktörü olduğu öne sürmüştür (195).Bizim çalışmamızda da MG'in kanserli hastalarda kanser olmayanlara göre istatistiksel olarak daha ileri yaşta başladığı saptandı (p:0.032).

Literatüre benzer olarak serimizde en sık akciğer kanseri mevcuttu (147,186,200,202).Kadınlarda birinci sıklıkla belirlediğimiz tiroid kanseri ülkemizde kadınlarda ikinci sırada kanser grubunu oluşturmaktaydı. Ülkemizdeki erkeklerdeki en sık görülen kanser türü olan akciğer kanseri; çalışmamızda da erkeklerde en sık saptandı bu sonuç Basta ve ark. serisine benzerdi (192).

Literatürde tiroid kanserleri MG'de nadiren bildirilmiştir. Olgulardan ilki 1983 yılında bildirilmiş ve bir MG'li olguda tiroid papiller karsinom beraberinde timoma eşlik ettiği bildirilmiş (235).Diğer olgu servikal lenf nodu metastazı bulunan gizli karsinom olduğu tiroidektomi sonrası myastenik kriz yaşayan tiroid papiller karsinomu olarak bildirilmiş (236).De Giovanni tarafından 1982'de (234), Kajikawa tarafından 1984'de (238), Briusov tarafından 1985'de (239), Illa tarafından 1995'de (237), Huh tarafından 2001'de (240) MG'li papiller tiroid karsinomları bildirilmiş. Bizim serimizde 2 tiroid papiller kanseri vardı 2 hasta kadındı. Serimizde daha önce literatürde MG ile birlikteliği bildirilmemiş olarak bir hasta AML tanısına sahipti.

Çalışmamızdaki kanserli hastaların 4'ünde (%30.8) anti AChR pozitif tespit edildi (3 akciğer ve 1 meme kanseri).Serolojik profili negatif veya bilinmeyen hastaların elektrofizyolojik değerlendirmesi MG ile uyumlu idi. Literatürde MG ve ekstrasimik kanser birlikteliğinde jeneralize başlangıç ve AChR antikor pozitifliğinin yüksek oranda olduğuna dikkat çeken çalışmalar vardır (207-211).

Kanserlilerde myastenik kriz geçirenlerin oranı %15.4 (n:2) idi ve ikisi de erkek hastaydı. Bu hastaların %38.5'inde (n:5) öldüğü tespit edildi. Ölüm oranı kanserli hastalarda (%38.5) kanser olmayan hastalara (%6.7) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p:0.003).

Oral AKEİ; MG hastalarında ilk tedavi seçeneğidir, serimizde %94.7 hastaya AKEİ tedavisi verildi. Çalışmadaki %54.9 hastaya KS, %24.1 hastaya immünsupresif tedavisi uygulandı.

Literatürde kortikosteroid tedavisinin dezavantajı olarak yan etkilerinin oranı %39-67 arasında değişmektedir (263).Kortikosteroid kullanıma bağlı, diyabet, hipertansiyon, obezite, cushingoid görünüm, katarakt, gis yan etkileri, osteoporoz ve kemik kırıkları yan etkiler görülebilir (85).Bizim deneyimimizde; kortikosteroid kullananlarda ilaca bağlı yan etki oranı %31.5'tur, en çok hiperlipidemi (%23.8) ve sekonder diyabetes mellitus (%19) geliştiği görüldü (Bkz. Şekil 9).

133 MG hastasının 40 tanesine (%30.1) timektomi yapıldı (Bkz. Tablo 15).Literatürde, genel olarak semptomların başlangıcından timektomiye kadar geçen ortalama MG hastalık süresi 1.06 ± 3.38 yıldır (248).Bizim serimizde timektominin yapıldığı ortalama süre 2.1 ± 2.3 yıldır. Hastalarımızın görece daha ileri yaşta olması veya üçüncü basamak bir sağlık merkezine başvuru ve tanıda gecikme timektomi süresini uzatmış olabilir.

MG'deki remisyon tedaviye ihtiyaç duyarak veya duymadan gerçekleşebilir (92).Genel olarak spontan uzun süreli remisyonlar nadirdir, ancak hastaların %10-20'sinde bildirilmiştir (110).Hastalarda remisyonların çoğunun tanıyı izleyen ilk

yıllarında gerçekleştiğini, ancak çok daha sonra ortaya çıkabileceği belirtmiştir (115,116).Remisyon, çocuklarda ve kadın hastalarda daha yaygındır.

Bizim serimizde hastaların dosyalarındaki 2018 yılındaki son değerlendirme notları göz önüne alınarak çıkarımda bulunuldu. Bu sonuç hastalığın herhangi bir evresi veya nihai durumunu yansıtmamaktadır. Bu çıkarımda çalışmanın sonlandığı yıl ölçüt alındı.Düzelme, remisyon, alevlenme ve kötüleşme uluslararası konsensüs bildirilerine göre belirlendi (140,170) (Bkz Tablo 6).Remisyon; ilaçlı ve ilaçsız olarak kabul edildi.Hastaların %0.8'inde düzelme, %78.2'sinde remisyon, %9'unda alevlenme, %2.3'ünde kötüleşme ve %9.8'inde (n:13) ölüm gözlemlendi.

Litvanya'daki olgu serisinde mortalite %7.3 bildirilmiş ve myastenik kriz, tüm vakalarda temel ölüm sebebi olarak bildirilmiş (264).Kurt ve ark. çalışmalarında mortalite oranlarını %3.7 bildirmiştir (5/132) (276). Bizim serimizde mortalite %9.8 ile yüksekti ve tamamında temel ölüm nedeni myastenik krizdi. Kadınların %3.1'inde (n:2), erkeklerin %15.9'unda (n:11) ölüm görüldü (p:0.015); erkeklerde kadınlara göre ölüm istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı.

EBMG'lilerde GBMG'lilere göre remisyon istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı literatürde remisyon; juvenil, genç MG ve kadın hastalarda daha sık bildirilmiş olup (21,110) bu sonuç literatürle uyumlu idi. Ayrıca GBMG'lilerde EBMG'lilere göre ölüm istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı. GBMG'lilerde ölüm oranı %21.6 idi. GBMG de MG semptomların daha ağır seyretmesi, myastenik kriz oranının yüksek olması, komorbiditelerin varlığı gibi faktörler bu sonucu doğurmuş olabilir (42,43).

Myastenik kriz, MG hastalarının yaklaşık %10-20'sinde görülür, yıllık kriz riski %2-3'tür ve genellikle tanıyı takip eden ilk 2-3 yıl içinde yani hastalığın erken döneminde ortaya çıkar (112,269,273).Son yıllarda myastenik krizde mortalite oranı %5'ten daha az orana inmiştir ve esas olarak mortalite komorbiditelerle ilişkilidir (114).Myastenik bir krize bir dizi faktör neden olabilir; enfeksiyonlar, cerrahi girişimler, perimenstrel dönem, uyku deprivasyonu, ısı değişiklikleri, ani ilaç kesimi, myasteniyi kötüleştiren ilaçların kullanımı gibi ancak krizlerin daha yaygın olarak

%40-70'inden enfeksiyonlar sorumludur (114,174) (Bkz. Tablo 5).Zieda ve ark. 153 MG olgu serisinde; %11.2 oranında myastenik kriz bildirmişlerdir (260) 2019'da yayınlanan 81 MG serisinde Misra ve ark. %18 myastenik kriz oranı bildirmiştir ve %68 oranında enfeksiyonun en sık myastenik krizi tetikleyen risk faktörü olduğunu göstermiştir (265).Türkiye'de Kurt ve ark. 132 MG serilerinde myastenik kriz oranını %53.1 bildirmiştir (276).

Bizim serimizde hastaların %17.4'ü (n:23) myastenik kriz geçirdi. Miyastenik krizler hastalığın 1-18. yılları arasında ortaya çıkmış olup ortalama 4.5 ± 4.7 (median:3) yıllarında ortaya çıktı, myastenik krizler sıklıkla hastalığın ilk iki yılı içerisinde olmakla birlikte bizim serimizde hastalığın daha ileri döneminde ortaya çıktığını gözlemledik. İleri hastalık yaşı ve diğer krizi tetikleyici faktörler bu duruma neden olmuş olabilir. Myastenik kriz geçiren hastaların %60.9'u (n:14) erkek, %39.1'i (n:9) kadındı.Myastenik krizlere yol açan risk faktörleri incelendiğinde en sık; enfeksiyonlar %73 (n:19) tespit edildi (Bkz. Şekil 17).Sonuçlarımız literatürle uyumlu idi (112,114,174).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

- 1- MG'de kadınların erkeklerden daha sık etkilendiği bilinmektedir serimizde geç başlangıçlı myasteni gravisde (≥ 50 yaş) erkek oranı, erken başlangıçlı myasteni gravisde (< 50 yaş) kadın oranı yüksektir.
- 2- MG en sık oküler belirti ve bulgularla başlar; serimizde erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı myasteni gravisde en sık başvuru şekli oküler MG şeklindedir.
- 3- Bulber belirtilerle ve solunum güçlüğü ile başvurma oranları bakımından karşılaştırılan EBMG ve GBMG arasında fark yoktur.
- 4- Takipte Modifiye Osserman Sınıflaması'na göre hastalık şiddeti bakımından alt gruplara ayrılan hastalar en sık Evre 2b, en az Evre 4 alt grubundadır.
- 5- Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak MG'de %16.5 oranında timoma saptandı. Timik hiperplazi oranı %5.3'tü. Timomalı MG, daha genç yaşta ve jeneralize başlamıştır. Timomalı tüm hastalarda anti AChR antikor pozitifdir.
- 6- MG'de eşlik eden en sık otoimmün hastalıkların oranı %41.3'tür. En sık otoimmün hastalıklar Hashimoto tiroiditi %14.2 (n:19) ve diyabetes mellitus %11.2 (n:15) idi. Çalışmamızda ayrıca; sırasıyla astım: 9;%6.7, pernisiyoz anemi: 4;%3, Sjögren sendromu: 2;%1.5, vitiligo: 2; %1.5, graves hastalığı: 1;%0.7, İTP: 1;%0.7, kollajen doku hastalığı: 1;%0.7, romatoid artrit: 1;%0.7 hastada görüldü.
- 7- Çalışmamızda; 133 hasta içerisinde 13 (%9.7) hastada timoma dışı kanser vardı. Kanserler sıklık sırasına göre; akciğer %2.2 (n:3), mesane %1.5 (n:2), tiroid papiller kanser %1.5 (n:2), rektum %0.7 (n:1), akut miyelositer lösemi (AML) %0.7 (n:1), bronş %0.7 (n:1), meme %0.7 (n:1), larinks+kolon %0.7 (n:1), kronik lenfositer lösemi (KLL) %0.7 (n:1) şeklindeydi (Bkz Tablo: 14). Tüm kanserler içinde en sık rastlanan akciğer kanseridir (%23).
- 8- MG'de ileri yaş artmış kanser riski ile ilişkilidir. Mortalite MG'de eşlik eden kanserli hastalarda, kanser olmayan hastalara göre yüksektir.
- 9- Kortikosteroidler MG tedavisinde yan etkileri nedeniyle dezavantajlıdır. MG'de tedavide uygulanan kortikosteroide bağlı yan etki oranları incelendiğinde en çok hiperlipidemi ve sekonder diyabetes mellitus gelişti. Sırasıyla osteoporoz,

katarakt, gastrit, glokom, hipertansiyon, akne, stria, femur başı avasküler lezyonu görüldü.

- 10- Timektominin yapıldığı ortalama süre 2.1 ± 2.3 yıldır.
- 11- Mortalite %9.8 (13/133) dir. Ölüm nedeni hastaların tamamında myastenik krizdir. MG’de erkek cinsiyet ve geç başlangıçlı MG artmış ölüm riski ile ilişkilidir.
- 12- Çalışmadaki hastaların %17.4’ü myastenik kriz geçirdi. Miyastenik krizler hastalığın ortalama 4.5 ± 4.7 (median:3) yıllarında ortaya çıktı. Myastenik krizlere yol açan risk faktörleri incelendiğinde en sık; enfeksiyonlar öne çıkmaktadır. Ayrıca; anemi, sıcağa maruziyet, kan şekeri disregülasyonu, elektrolit imbalansı, radyoterapi, gebelik, geçirilmiş cerrahi öykü diğer nedenlerdir.

6.2. Öneriler

MG immünolojik ve klinik olarak heterojen bir mekanizmaya ve geniş bir spektruma sahiptir. Bulgularımız tek bir merkez deneyimini yansıtmaktadır.

Çalışmamızda veriler titizlikle ve oldukça ayrıntılı olarak toplandı ancak çalışmamızın çeşitli sınırlamaları vardı. İlk olarak bu çalışmada hastalar retrospektif olarak dosyalardaki kayıtlardan ele alındı. Hastaların tümü seçim ve önyargı olasılığını gösterebilecek bir durum olarak; üçüncü basamak tek klinik merkez deneyimini yansıtıyordu.

Çalışmamızın sınırlılıklarından biri de serolojik durumları açısından verilerin yetersizliği idi. MG'nin tanısı genel olarak; tipik klinik belirtilere, elektrofizyolojik ve kolinesterazların etkinliğine dayandırıldı. Bununla birlikte dosyalarda eksik veriler de mevcuttu.

Çalışmamızda dikkatimizi çeken bir konu da MG’de timoma dışı kanser birlikteliğidir, daha önceki çalışmalarda MG’in kansere ikincil paraneoplastik sendrom olabileceği ve ileri yaşta MG’de kanser taramaları gerekliliği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda MG ve timoma dışı kanser birlikteliği oranı yüksekti. Serimizde timoma dışı kanserler için; kanser tanısından önce hastaların kemoterapi ilaçları

almadığı biliniyordu ancak kanserli hastalarda; kanser zemini etyolojisi açısından genetik ve çevresel faktörlerin etkisini irdeleyen yeterli kayıtlara ulaşamadı.

Otoimmün hastalıklarda kanser riski artışı bilinmekle birlikte; kanser ve MG arasındaki ilişki belli değildir. Literatürde MG’de artmış kanser riskini ortaya koymada şeffaf sonuçlara sahip değildir. Bununla birlikte; MG ve kanser ilişkisi açısından etnik, genetik, sosyokültürel, çevresel faktörler, komorbiditeler ve coğrafi özelliklerin de titizlikle göz önüne alınması gerekliliği önemlidir.

Çalışmamızda MG’de timoma dışı kanserler yüksek oranda saptandı. MG’de ileri yaş artmış kanser riski artırmaktadır ve timoma dışı kanser varlığı mortalite riski ile ilişkili görüldü. Bu çalışmada MG ve kanser birlikteliğini vurgulamak istedik, ileri yaş MG hastalarında tedavi seçiminde ve takipte kanser gelişme riskine dikkat çekmek istedik. MG ve kanser arasındaki ilişkinin ve MG’de kanser için risk faktörlerinin aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

Myastenia Gravis Klinik ve Demografik Özellikleri

Amaç: Myastenia gravis (MG), nöromusküler bileşkenin otoimmün, edinilmiş bir hastalıdır ve geniş klinik değişkenlik gösterir. Hastalık patofizyolojisinde nikotinik asetilkolin reseptörüne (AChR), kas spesifik reseptör tirozin kinaz (MuSK) veya lipoproteinle ilişkili protein 4 (LRP4) gibi diğer son plak proteinleri rol oynar.MG insidansı 20-30/1.000.000 civarındadır, prevalansı ise 25-142/1.000.000 arasında değişmektedir.

Bu çalışmada; Türkiye’de üçüncü basamak bir sağlık merkezinde Myastenia gravis deneyimini retrospektif olarak irdelemeyi amaçladık.133 hastanın ortalama takip süresi 1-18 yıl arasında olup ortalaması 3.5 ± 3.2 (median:2) yıldır.Hastalık süreleri ortalama 8.0 ± 6.9 (median:5)’du.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda etik kurul onayı sonrası, Ocak 2005-Ağustos 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Nöroloji kliniğinde yatarak veya takip edilmiş; ≥ 18 yaş, 1 yıldan fazla hastalık süresine sahip 133 MG hastasının demografik ve klinik verileri retrospektif olarak incelendi.50 yaş ve üzerindeki hastalar geç başlangıçlı MG (GBMG), 50 yaş altındaki hastalar erken başlangıçlı MG (EBMG) olarak sınıflandırıldı. Verilerin istatistik değerlendirmeleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 versiyonu istatistik paket programı ile yapıldı.Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızdaki 133 hastanın %51.9’u erkek (n:69), %48.1 (n:64) kadındır.Hastalık başlangıç yaşları ortalaması 43.7 ± 17.9 (median:42), kadınlarda 37.8 ± 15.8 (median: 34, mod:29), erkeklerde 49.2 ± 18.1 ’di (median: 51, mod:38). Hastalar hastalık başlangıcında %81.8 oranıyla en yaygın oküler belirti ve bulgulara sahipti. OMG ile başvuranların oranı %57.9 (n:70), JMG ile başvuranların oranı %42.1’di (n:51).OMG ile başvuran 70 hastanın 30’u (%42.9) JMG’e dönüştü.

Hastaların %61.7 (n:82) EBMG ile %38.3 (n:51) hasta GBMG ile başvurdu. Hastaların takip süresince hastalık şiddeti; Modifiye Osserman Sınıflaması ile değerlendirildi. Bizim serimizde hastalar en yaygın %34.6 ile Evre 2b, en az ise %3.8 oranında Evre 4'tü. Evre 1'de (oküler MG) 41 (%30.8) hasta vardı. Çalışmamızdaki 133 hastanın %53.5'i (n:46) anti AChR pozitif, %44.2'i (n:38) seronegatif ve 2 hasta (%2.3) anti MuSK pozitif. 133 MG hastasının 40 tanesine (%30.1) timektomi yapıldı, serimizde timektominin yapıldığı ortalama süre 2.1 ± 2.3 yıldır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak MG'de %16.5 oranında timoma saptandı. MG'de eşlik eden en sık otoimmün hastalıkların oranı %41.3'tür. En sık otoimmün hastalıklar Hashimoto tiroiditi %14.2 (n:19) ve diyabetes mellitus %11.2 (n:15) idi. Çalışmamızda; 133 hasta içerisinde 13 (%9.7) hastada timoma dışı kanser vardı. Kanserler sıklık sırasına göre; akciğer %2.2 (n:3), mesane %1.5 (n:2), tiroid papiller kanser %1.5 (n:2), rektum %0.7 (n:1), akut miyelositer lösemi (AML) %0.7 (n:1), bronş %0.7 (n:1), meme %0.7 (n:1), larinks+kolon %0.7 (n:1), kronik lenfositik lösemi (KLL) %0.7 (n:1) şeklindeydi. Tüm kanserler içinde en sık rastlanan akciğer kanseri oldu (%23). MG'de ileri yaş artmış kanser riski ile ilişkili saptandı. Mortalite MG'de eşlik eden kanserli hastalarda, kanser olmayan hastalara göre yüksekti. Serimizde %94.7 hastaya AKEİ, %54.9 hastaya KS, %24.1 hastaya immünsupresif tedavisi uygulandı. Mortalite %9.8 (13/133) di. Ölüm nedeni hastaların tamamında myastenik krizdi. MG'de erkek cinsiyet ve geç başlangıçlı MG artmış ölüm riski ile ilişkili saptandı.

Sonuçlar: MG immünolojik ve klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Bu çalışmada üçüncü basamak bir merkezin MG deneyimlerini sunduk. Çalışmamızda dikkatimizi çeken konu MG'de timoma dışı kanser birlikteliğidir. Serimizde MG'de ileri yaş kanser riskini artırmaktadır ve MG'li kanser hastalarında mortalite artmıştır. İleri yaş MG hastalarında tedavi seçimi ve takipte kanser gelişme riskinin göz önüne alınması gerekliliğine dikkat çekmek istedik. MG ve kanser arasındaki ilişkinin ve kanser için risk faktörlerinin aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Myastenia Gravis, Otoimmün, Klinik Özellikler, EBMG, GBMG, Ekstratimik Kanser, Kanser Riski

ABSTRACT

Clinical and Demographic Characteristics of Myasthenia Gravis

Objective: Myasthenia gravis (MG) is an acquired autoimmune disease of the neuromuscular junction and has a wide clinical variability. End-plaque proteins such as nicotinic acetylcholine receptor (AChR), muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) or lipoprotein-related protein 4 (LRP4) take part in MG. The incidence of MG varies between 20-30/1,000,000 and its prevalence ranges from 25-142/1,000,000.

In this study, we aimed to evaluate the Myasthenia gravis experience in a tertiary care medical center in Turkey, retrospectively. The mean follow-up period of 133 patients ranged from 1 to 18 years, with a mean of 3.5 ± 3.2 years (median: 2). The mean duration of the disease was 8.0 ± 6.9 years (median: 5).

Materials and Methods: Following the approval of the ethics committee, demographic and clinical data of 133 MG patients with ≥ 18 years of age and disease duration of ≥ 1 year who were followed either by hospitalized or in the outpatient clinic in the Neurology Department of Ankara University Faculty of Medicine İbni Sina Hospital between January 2005 and August 2018 were reviewed retrospectively in our study. Patients with 50 years of age and older were classified as late-onset MG (LOMG) and patients below 50 years of age were classified as early-onset MG (EOMG). Statistical analysis of the data was performed with the statistics package program of SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 15.0. The results were evaluated with 95% confidence interval and the significance was determined at $p < 0.05$ level.

Results: Of the 133 patients in our study, 51.9% were male (n:69) and 48.1% (n:64) female. Mean age at onset of the disease was 43.7 ± 17.9 years (median: 42), as 37.8 ± 15.8 (median: 34, mode: 29) in women, and 49.2 ± 18.1 (median: 51, mode: 38) in men. In our series, patients had ocular signs and symptoms most commonly at the onset of disease at a rate of 81.8%. 57.9% (n: 70) of the patients referred with OMG and 42.1% (n: 51) with JMG. Thirty (42.9%) of the 70 patients referred with OMG turned into JMG. 61.7% (n: 82) of the patients presented with EOMG and 38.3% (n: 51) with LOMG. Disease severity

during the follow-up period was evaluated with Modified Osserman Classification. In our series, the most common stage of patients was Stage 2b with a rate of 34.6%, while Stage 4 was the least with the rate of 3.8%. There were 41 patients (30.8%) in stage 1 (Ocular MG). Of the 133 patients in our study, 53.5% (n: 46) were anti-AchR positive, 44.2% (n: 38) were seronegative, and 2 (2.3%) were anti-MuSK positive. Thymectomy was performed in 40 (30.1%) of 133 MG patients; the mean duration before thymectomy was 2.1 ± 2.3 years in our series. In accordance with the literature, thymoma was detected in MG patients with a rate of 16.5% in our study. The rate of thymic hyperplasia was 5.3%. Comorbid autoimmune diseases were observed in MG patients with a rate of 41.3%. The most common autoimmune diseases were Hashimoto thyroiditis (n:19) and diabetes mellitus (n:15) with the rates of 14.2% and 11.2%, respectively. In our study, 13 out of 133 patients (9.7%) had cancer apart from thymoma. The most common cancers were, in frequency order, lung as 2.2% (n:3), bladder 1.5% (n:2), thyroid papillary cancer 1.5% (n:2), rectum 0.7% (n:1), acute myelocytic leukemia (AML) 0.7% (n:1), bronchus 0.7% (n:1), breast 0.7% (n:1), larynx + colon 0.7% (n:1) and chronic lymphocytic leukemia (CLL) 0.7% (n:1). Lung cancer is the most common among all cancers (23%). Advanced age was found to be associated with increased cancer risk in MG. Mortality was higher in patients with concomitant cancer in MG than those without cancer.

In our series, ACEI was administered to 94.7% of the patients, CS to 54.9%, and immunosuppressive treatment to 24.1%. The mortality rate was 9.8% (13/133). The cause of death was a myasthenic crisis in all patients. Male gender and late-onset MG were found to be associated with increased risk of death in MG.

Conclusion: MG is a heterogeneous disease both immunologically and clinically. In this research, we presented MG experiences of a tertiary care center. The main focus of our study was the co-existence of cancer in MG. Advanced age in MG increases the risk of cancer, and mortality in cancer patients with MG is increased as well. We aimed to remark to the necessity of taking into consideration the risk of cancer development in the choice of treatment and follow-up in elderly MG patients. Further studies are needed to clarify the relationship between MG and cancer and risk factors for cancer.

Key Words: Myasthenia Gravis, Autoimmune, Clinical Characteristics, EOMG, LOMG, Extrathymic Cancer, Cancer Risk.

KAYNAKLAR

- 1- 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. *Nat Med* 2001;7:365e8.
- 2- Allan H. Ropper, Martin A. Samuels, Joshua P. Klein, Shashank Prasad "Adams and Victor's Principles of Neurology, 11th edition", 2015.
- 3- Jolly F. Ueber myasthenia gravis pseudoparalytica. *Berliner Klin Wochenschrift*. 1895;32:1-7.
- 4- Willis T. *Pathologiae Cerebri et Nervosi Generis Specimen*. Oxford, UK: Ja Allestry; 1667.
- 5- Wilks, Sir Samuel, Bart. In: Roll Munk's, editor. Reprinted by RCPs, 1955, 86.
- 6- Walker MB. Case showing the Effect of Prostigmin on Myasthenia Gravis. *Proc R Soc Med*. 1935;28:759-61.
- 7- Nastuk WL, Strauss AJ, Osserman KE. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. *Am J Med*. 1959; 26:394-409.
- 8- Simpson JA. Myasthenia gravis, a new hypothesis. *Scott Medical*. 1960; 5:419–36.
- 9- Norris EH. The Thymoma and Thymic Hyperplasia in Myasthenia Gravis with Observations on the General Pathology. *Am J Cancer*. 1936;27 (3).
- 10- Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*. 1973;180 (4088):871.
- 11- Hughes T, The Early History Of Myasthenia Gravis. *Neuromuscul Disord*, 2005. 15 (12): p. 878-86.
- 12- Jayam Trough A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:874680.
- 13- Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased.
- 14- Toyka K, Brachman D, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science* (80-). 1975;190 (4212).

- 15- Aharonov A, Tarrab-Hazdai R, Abramsky O, Fuchs S. Humoral Antibodies To Acetylcholine Receptor In Patients With Myasthenia Gravis. *Lancet*. 1975;306 (7930):340-342. doi:10.1016/S0140-6736 (75)92779-8.
- 16- Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. 1976;26(11):1054-1059.
- 17- Dale H. Pharmacology and Nerve-endings (Walter Ernest Dixon Memorial Lecture): (Section of Therapeutics and Pharmacology). *Proc R Soc Med*. 1935;28 (3):319-332.
- 18- Younger DS, Worral BB, Penn AS. Myasthenia gravis: Historical perspective and Overview. *American Academy of Neurology* 1997; 48 (Suppl 5): S1-S7.
- 19- Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939;110:544e61.
- 20- Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis, report of 20 cases. *J Thorac Surg* 1944;13:316e39.
- 21- Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurol Clin*. 2018 May;36 (2):253-260. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.002.
- 22- Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann New York Acad Sci* 2003;998:407–12.
- 23- Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010;10:46.
- 24- Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune Myasthenia Gravis: Emerging Clinical And Biological Heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475e90.
- 25- Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, et al. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology* 2009;73:150–1
- 26- Andersen JB, Engeland A, Owe JF, et al. Myasthenia gravis requiring pyridostigmine treatment in a national population cohort. *Eur J Neurol* 2010;17:1445–50.
- 27- Eymard B, Vernet-der Garabedian B, Berrih-Aknin S, Pannier C, Bach JF, Morel E. Anti-acetylcholine receptor antibodies in neonatal myasthenia gravis: heterogeneity and pathogenic significance. *J Autoimmun* 1991;4:185e95.

- 28- Zhang X, Yang M, Xu J, Zhang M, Lang B, Wang W, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:386e90.
- 29- Oh SJ, Morgan MB, Lu L, et al. Racial differences in myasthenia gravis in Alabama. *Muscle Nerve* 2009;39:328–32
- 30- Grob D, Arsura EL, Brunner NG, et al. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann New York Acad Sci* 1987;505:472–99.
- 31- Millichap JG, Dodge PR. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis in infancy, childhood, and adolescence: a study of 51 patients. *Neurology* 1960;10: 1007–14.
- 32- Andrews PI. Autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Semin Neurol* 2004;24: 101–10.
- 33- Evoli A, Batocchi AP, Bartoccioni E, et al. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscul Disord* 1998;8:561–7.
- 34- Romi F, Hong Y, Gilhus NE. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. *Curr Opin Immunol* (2017) 49:9–13. doi:10.1016/j.coi.2017.07.006..
- 35- Conti-Fine b.M., Milani M., Kaminski H.J. Myasthenia gravis: past, present, and future. *Journal of Clinical Investigation* 2006.
- 36- Horton, R.M., Manfredi, A.A., and Conti-Tronconi, B. 1993. The ‘embryonic’ gamma subunit of the nicotinic acetylcholine receptor is expressed in adult extraocular muscle. *Neurology*. 43:983–986.
- 37- Hughes, B.W., Kusner, L.L., and Kaminski, H.J. 2006. Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve*. 33:445–461.
- 38- Khanna, S., and Porter, J.D. 2002. Conservation of synapse-signaling pathways at the extraocular muscle neuromuscular junction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 956:394–396.
- 39- Kaminski, H.J., Li, Z., Richmonds, C., Lin, F., and Medof, M.E. 2004. Complement regulators in extraocular muscle and experimental autoimmune myasthenia gravis. *Exp. Neurol.* 189:333–342.
- 40- Wood, S.J., and Slater, C.R. 1997. The contribution of postsynaptic folds to the safety factor for neuro- muscular transmission in rat fast- and slow-twitch muscles. *J. Physiol.* 500:165–176.

- 41- Sterz, R., Pagala, M., and Peper, K. 1983. Postjunctional characteristics of the endplates in mammalian fast and slow muscles. *Pflügers Arch.* 398:48–54.
- 42- Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S: Myasthenia gravis autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol* 2016, 12:259- 268.
- 43- Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in ‘seronegative’ myasthenia gravis. *Brain* 2008; 131:1940–1952.
- 44- Verschuuren JJ, Huijbers MG, Plomp JJ, Niks EH, Molenaar PC, Martinez-Martinez P, Gomez AM, De Baets MH, Losen M: Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase, and lowdensity lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmune Rev* 2013, 12:918-923.
- 45- Messe´ ant J, Dobbertin A, Girard E, Delers P, Manuel M, Mangione F, Schmitt A, Le Denmat D, Molgo´ J, Zytnicki D, Schaeffer L, Legay C, Storchlic L: MuSK frizzled-like domain is critical for mammalian neuromuscular junction formation and maintenance. *J Neurosci* 2015, 35:4926-4941.
- 46- Plomp JJ, Huijbers MG, van der Maarel SM, Verschuuren JJ: Pathogenic IgG4 subclass autoantibodies in MuSK myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2012, 1275:114-122.
- 47- Barik A, Lu Y, Sathiyamurthy A, Bowman A, Shen C, Li L, Xiong WC, Mei L: LRP4 is critical for neuromuscular junction maintenance. *J Neurosci* 2014, 34:13892-13905.
- 48- Witzemann V, Chevessier F, Pacifici PG, Yampolsky P: The neuromuscular junction: selective remodeling of synaptic regulators at the nerve/muscle interface. *Mech Dev* 2013, 130:402-411.
- 49- Gasperi C, Melms A, Schoser B, Zhang Y, Meltoranta J, Risson V, Schaeffer L, Schalke B, Kro¨ ger S: Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 2014, 82:1976-1983.
- 50- Zhang B, Shen C, Bealmear B, Ragheb S, Xiong WC, Lewis RA, Lisak RP, Mei L: Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis. *PLOS ONE* 2014, 9:e91816.
- 51- Lu Y, Tian QB, Endo S, Suzuki T: A role for LRP4 in neuronal cell viability is related to apoE-binding. *Brain Res* 2007, 1177:19-28.
- 52- Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, Melms A, Kro¨ ger S: Anti-LRP4 autoantibodies in AChR and MuSK-antibody negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012, 259:427-435.

- 53- Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsubara S, Yokoyama K, Nagane Y, Maruta T, Satoh T, Sato H, Kuwana M, Suzuki N: Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009, 66:1334-1338.
- 54- Lefvert AK, Cuenoud S, Fulpius BW. Binding properties and subclass distribution of anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1981;1:125-35.
- 55- Khadilkar SV, Sahni AO, Patil SG Myasthenia gravis *J Assoc Physicians India*. 2004;52:897–904. [PubMed].
- 56- Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R, Antozzi C, Andreetta F, Evoli A, Deymeer F, Saruhan-Direskeneli G, Durmus H, Brenner T, Vaknin A, Berrih-Aknin S, Frenkian Cuvelier M, Stojkovic T, DeBaets M, Losen M, Martinez-Martinez P, Kleopa KA, ZambaPapanicolaou E, Kyriakides T, Kostera-Pruszczyk A, Szczudlik P, Szyluk B, Lavrnjic D, Basta I, Peric S, Tallaksen C, Maniaol A, Tzartos SJ: A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014, 52:139-145.
- 57- Powers K, Schappacher-Tilp G, Jinha A, Leonard T, Nishikawa K, Herzog W: Titin force is enhanced in actively stretched skeletal muscle. *J Exp Biol* 2014, 217:3629-3636.
- 58- Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, Ryniewicz B, Kubiszewska J, Dutkiewicz M, Gilhus NE, Kostera-Pruszczyk A: Anti-Titin Antibody In Early And Late Onset Myasthenia Gravis. *Acta Neurol Scand* 2014, 130:229-233.
- 59- Romi F, Helgeland G, Gilhus NE: Heat-shock proteins in clinical neurology. *Eur Neurol* 2011, 66:65-69.
- 60- Romi F: Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. *Autoimmune Dis* 2011, 2011:474512 <http://dx.doi.org/10.4061/2011/474512>.
- 61- Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, Aarli JA: Striational antibodies in myasthenia gravis; reactivity and possible clinical significance. *Arch Neurol* 2005, 62:442-446.
- 62- Zoltowska Katarzyna M, Belaya K, Leite M, Patrick W, Vincent A, Beeson D: Collagen Q: a potential target for autoantibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2015, 348:241-244.
- 63- Otsuka K, Ito M, Ohkawara B, Masuda A, Kawakami Y, Sahashi K, Nishida H, Mabuchi N, Takano A, Engel AG, Ohno K: Collagen Q and anti-MuSK autoantibody competitively suppress agrin/ LRP4/MuSK signaling. *Sci Rep* 2015, 5:13928.

- 64- Romi F, Suzuki S, Suzuki N, Petzold A, Plant GT, Gilhus NE: Antivoltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol* 2012, 259:1312-1316.
- 65- Romi F, Helgeland G, Gilhus NE: Serum levels of matrix metalloproteinases: implications in clinical neurology. *Eur Neurol* 2012, 67:121-128.
- 66- Heldal AT, Eide GE, Romi F, Owe JF, Gilhus NE: Repeated acetylcholine receptor antibody-concentrations and association to clinical myasthenia gravis development. *PLOS ONE* 2014, 9:e114060.
- 67- Guptill JT, Sanders DB, Evoli A: Anti-MuSK antibody myasthenia gravis; clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011, 44:36-40.
- 68- Tsonis AI, Zisimopoulou P, Lazaridis K, Tzartos J, Matsigkou E, Zouvelou V, Mantegazza R, Antozzi C, Andreetta F, Evoli A, Deymeer F, Saruhan-Direskeneli G, Durmus H, Brenner T, Vaknin A, Berrih-Aknin S, Behin A, Sharshar T, De Baets M, Losen M, Martinez-Martinez P, Kleopa KA, ZambaPapanicolaou E, Kyriakides T, Kostera-Pruszczyk A, Szczudlik P, Szyluk B, Lavrnic D, Basta I, Peric S, Tallaksen C, Maniaol A, Casasnovas Pons C, Pitha J, Jakubi'kova M, Hanisch F, Tzartos SJ: MuSK autoantibodies in myasthenia gravis detected by cell-based assay: a multinational study. *J Neuroimmunol* 2015, 284:10-17.
- 69- Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y: Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011, 69:418-422.
- 70- Rodri'guez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, Jacobson L, Woodhall M, Jayawant S, Buckley C, Hilton-Jones D, Beeson D, Vincent A, Leite MI, Palace J: Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2015, 72:642-649.
- 71- Marx A, Porubsky S, Belharazem D, Saruhan-Direskeneli G, Schalke B, Stro'bel P, Weis CA: Thymoma related myasthenia gravis in humans and potential animal models. *Exp Neurol* 2015, 270:55-65.
- 72- Gilhus NE, Verschuuren JJ: Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2015; 14:1023–1036.
- 73- Yang L, Maxwell S, Leite MI, et al. Non-radioactive serological diagnosis of myasthenia gravis and clinical features of patients from Tianjin, China. *J Neurol Sci* 2011; 301: 71–76.

- 74- Gallardo E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2014; 13:1003–07.
- 75- Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, et al. The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1275: 123–28.
- 76- Keeseey, J.C. 2004. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 29:484–505.
- 77- Tüzün E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2013;12(9):904–911.
- 78- Gilhus NE, Myasthenia and the neuromuscular junction. 2012, *Current Opinion in Neurology* – Article.
- 79- Skeie GO, Aarli JA, and Gilhus NE, Titin and ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand Suppl*, 2006. 183: p. 19-23.
- 80- Küçükerden M. Musk-Reaktif Lenfositlerin Deneysel Otoimmün Miyastenia Gravis Modelinde Karakterizasyonu Ve Biyobelirteç Olarak Değerlerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul-2016.
- 81- Willcox N, Leite MI, Kadota Y, Jones M, Meager A, Subrahmanyam P, Dasgupta B, Morgan BP, Vincent A: Autoimmunizing mechanisms in thymoma and thymus. *Ann N Y Acad Sci* 2008, 1132:163-173.
- 82- Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE: Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. *JNeurol* 2000, 247:369-375.
- 83- Agius M, Richman D, Fairclough R, Aarli JA, Gilhus NE, Romi F: Three forms of immune myasthenia. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 998:453-456.
- 84- Tzartos SJ, Lindstrom JM. Monoclonal antibodies used to probe acetylcholine receptor structure: localization of the main immunogenic region and detection of similarities between subunits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:755-59.
- 85- Richman DP, Agius MA. Myasthenia gravis: Pathogenesis and treatment. *Semin Neurol* 1994;15:106-110.
- 86- Marx A, Pfister P, Schalke B, et al. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 875–84.

- 87- Stergiou C, Lazaridis K, Zouvelou V, et al. Titin antibodies in “seronegative” myasthenia gravis — a new role for an old antigen. *J Neuroimmunol* 2016;292:108-15.
- 88- Gwathmey KG, Burns TM. Myasthenia Gravis *Semin Neurol*. 2015 Aug;35 (4):327-39. doi: 10.1055/s-0035-1558975.
- 89- Vernino, S.,Lennon, V.A. (2004) Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cancer Res*, 10 (21), 7270-7275.
- 90- Schluep, M., Willcox, N., Vincent, A., Dhoot, G.K.,Newsom-Davis, J. (1987) Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ: an immunohistological study. *Ann Neurol*, 22 (2),212-222.
- 91- Osserman KE. Myasthenia gravis. New York, NY: Grune and Stratton, 1958.
- 92- Jaretzki A. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg* 2000; 70 (1): 327-34.
- 93- Movaghar M, Slavin ML. Effect of local heat versus ice on blepharoptosis resulting from ocular myasthenia. *Ophthalmology* 2000;107:2209–14.
- 94- Cogan DG. Myasthenia gravis: a review of the disease and a description of lid twitch as a characteristic sign. *Arch Ophthalmol* 1965;74:217–21.
- 95- Singman EL, Matta NS, Silbert DI. Use of the Cogan lid twitch to identify myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2011;31 (3):239–40.
- 96- Oh SJ, Cho HK. Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1990;13:187–91.
- 97- Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934; 223:1200–1.
- 98- Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797–810.
- 99- Lennon VA. Myasthenia gravis - diagnosis by assay of serum antibodies. *Mayo Clin Proc* 1982;57:723–4.
- 100- Limburg PC, The TH, Hummeltappel E, et al. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia-gravis. Part 1. Relation to clinical-parameters in 250 patients. *J Neurol Sci* 1983;58:357–70.

- 101- Romi F, Skeie GO, Aarli JA, et al. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol* 2000;57:1596–600.
- 102- Cikes N, Momoi MY, Williams CL, et al. Striational autoantibodies: quantitative detection by enzyme immunoassay in myasthenia gravis, thymoma, and recipients of D-penicillamine or allogeneic bone marrow. *Mayo Clin Proc* 1988;63: 474–81.
- 103- Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012; 69:445–51.
- 104- Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol* 2003;23:83-88.
- 105- Nalbantoğlu M, Uzun Adatepe N. Miyastenia gravis ve diğer nöromusküler ileti bozukluğu hastalıkları, içinde: Mediyasten Hastalıkları ve Cerrahisi (Balcı AE), 2015; TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi.
- 106- DeFeo GL, Schottlender J, Martelli AM, and Molfino A, Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 2002. 25 (2002); p. 31-36.
- 107- Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, and Bennett RM, Clinical characteristics of fibrositis. I. A "blinded," controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum*, 1983. 26 (7); p. 817-24.
- 108- Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *Journal of autoimmunity*. 2014;48:143-8.
- 109- Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, et al. *Bradley's Neurology in Clinical Practice 2-Volume Set*, 7th Edition, London: Elsevier; 2016 p.920-67.
- 110- Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:141–9.
- 111- Mittal MK, Barohn RJ, Pasnoor M, et al. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;13 (1):46–52.
- 112- Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci* 2007;261:127–33.
- 113- Evoli A, Padua L. Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmun Rev* 2013;12:931–5.

- 114 Carr AS, Hoeritzauer AI, Kee R, et al. Acute neuromuscular respiratory failure: a population-based study of aetiology and outcome in Northern Ireland. *Postgrad Med J* 2014;90:201–4.
- 115 Grob D. Course and management of myasthenia gravis. *J Am Med Assoc* 1953; 153:529–32.
- 116 Grob D. Myasthenia gravis: current status of pathogenesis, clinical manifestations, and management. *J Chronic Dis* 1958;8:536–66.
- 117 Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis* 2011;2011:847393.
- 118 Hatanaka Y, Hemmi S, Morgan MB, et al. Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG. *Neurology* 2005;65 (9):1508–1509.
- 119 Bedlack RS, Sanders DB. Steroid treatment for myasthenia gravis: steroids have an important role. *Muscle Nerve* 2002;25 (1): 117–121.
- 120 Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17 (7): 893–902.
- 121 Lashley D, Palace J, Jayawant S, et al. Ephedrine treatment in congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. *Neurology* 2010; 74: 1517–1523.
- 122 Liewluck T, Selcen D, Engel AG. Beneficial effects of albuterol in congenital endplate acetylcholinesterase deficiency and Dok-7 myasthenia. *Muscle Nerve* 2011; 44:789–794. The sympathomimetic drug albuterol had a beneficial effect on muscle strength in patients with endplate acetylcholinesterase deficiency and with DOK7 mutations.
- 123 Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43 (5-6):428-435. doi:10.3109/08916930903518107.
- 124 Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: Report of 116 cases. *Ann Neurol* 1984; 15:291.
- 125 Dinçer A. Myasthenia Gravisli Olgularda T Hücre Subtiplerinde Trail/Trail Reseptörlerinin Ekspresyonu, Tıpta Uzmanlık Tezi,2015.
- 126 Rae W, Burke G, Pinto A. A study of the utility of azathioprine metabolite testing in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2016;293:82-5.

- 127- Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebocontrolled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:970–977. Eighty myasthenia gravis patients with generalized myasthenia gravis and treated with corticosteroids received either tacrolimus or placebo as add on. Primary endpoint did not reach statistical difference.
- 128- Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et al. Mycophenolate mofetil in AChR-antibodypositive myasthenia gravis; outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 2010; 41:593–598.
- 129- Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2011; 11:97. This study of 31 patients with generalized myasthenia gravis found that methotrexate had similar effect and tolerability to azathioprine.
- 130- Yagi Y, Sanjo N, Yokota T, Mizusawa H. Tacrolimus monotherapy: a promising option for ocular myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2013;69 (6):344–345.
- 131- Nagappa M, Netravathi M, Taly AB, Sinha S, Bindu PS, Mahadevan A. Long-term efficacy and limitations of cyclophosphamide in myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2014;21 (11):1909–1914.
- 132- Barth D, Nabavi N, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011; 76:2017–2023. Eighty-four patients with moderate to severe myasthenia gravis were randomized to either IVIg or plasma exchange. The clinical response rate was the same, and the duration of improvement was similar. The tolerability of the two treatments was equal.
- 133- Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and metaanalysis. *J Neurol* 2015;262 (5):1115–1119.
- 134- Keung B, Robeson KR, DiCapua DB, et al. Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84 (12):1407–1409.
- 135- Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012;78 (3):189–193.
- 136- Yi JS, Decroos EC, Sanders DB, Weinhold KJ, Guptill JT. Prolonged B-cell depletion in MuSK myasthenia gravis following rituximab treatment. *Muscle Nerve* 2013;48 (6):992–993.
- 137- Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83 (2):435–445.

- 138- 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.
- 139- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511- 22.
- 140- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology* 2016;87:419-25.
- 141- Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009;72:1548-54.
- 142- Remes-Troche JM, Tellez-Zenteno JF, Estanol B, et al. Thymectomy in Myasthenia Gravis: Response, Complications, and Associated Conditions. *Arch Med Res* 2002;33: 545-51.
- 143- Dhillon S. Eculizumab: A Review In Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs* 78 (3), 367–376 (2018).
- 144- Anderson D, Phan C, Johnston WS, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: a prospective, open-label study with long-term follow-up. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3 (7):552–5.
- 145- Boneva N, Frenkian-Cuvelier M, Bidault J, Brenner T, Berrih-Aknin S. Major pathogenic effects of anti-MuSK antibodies in myasthenia gravis. *Journal of neuroimmunology.* 2006;177 (1):119-31.
- 146- Kirchner T, Schalke B, Melms A, von Kügelgen T, Müller-Hermelink HK. Immunohistological patterns of non-neoplastic changes in the thymus in myasthenia gravis. *Virchows Archiv B.* 1986;52 (1):237-57.
- 147- Şener S. Myasthenia Gravis Hastalarının Klinik Ve Laboratuvar Özellikleri Ve Eşlik Eden Diğer Otoimmün Hastalıkların Araştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2017.
- 148- Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist* 2011; 1 (1): 16-22. 149- Buckingham JM. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg* 1976; 184 (4): 453-8.
- 149- Ruff, R.L., Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003. 998 (1): p. 1-10.
- 150- Smit, A.B., et al., A glia-derived acetylcholine-binding protein that modulates synaptic transmission. *Nature*, 2001. 411 (6835): p. 261-268.

- 151- Roh HS, Lee SY, Yoon JS. Comparison of clinical manifestations between patients with ocular myasthenia gravis and generalized myasthenia gravis. *Korean J Ophthalmol.* 2011;25:1–7.
- 152- Caress JB, Hunt CH, Batish SD. Anti-MuSK myasthenia gravis presenting with purely ocular findings. *Arch Neurol.* 2005;62:1002–3.
- 153- Hanisch F, Eger K, Zierz S. MuSK-antibody positive pure ocular myasthenia gravis. *J Neurol.* 2006;253:659–60.
- 154- Bennett DL, Mills KR, Riordan-Eva P, Barnes PR, Rose MR. Anti-MuSK antibodies in a case of ocular myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:564–5.
- 155- Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014;52:139–45.
- 156- Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, Owe JF, Gilhus NE. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity.* 2015; 48 (6):362–368. [PubMed: 25915571].
- 157- Koneczny, I.M.-M.P.; de Baets, M. Myasthenia gravis. In *Encyclopedia of Immunobiology*; Ratcliffe, M.J.H., Ed.; Academic Press: Oxford, UK, 2016; Volume 5, pp. 168–179.
- 158- Del Castillo, J.; Katz, B. On the localization of acetylcholine receptors. *J. Physiol.* 1955, 128, 157–181.
- 159- Budde JM, Morris CD, Gal AA, Mansour KA, Miller JI Jr. Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 2001;72 (1):197–202.
- 160- Nussbaum MS, Rosenthal GJ, Samaha FJ, Grinvalsky HT, Quinlan JG, Schmerler M, et al. Management of myasthenia gravis by extended thymectomy 78 www.mjms.usm.my *Malays J Med Sci.* Jul-Aug 2016; 23 (4): 71-78 with anterior mediastinal dissection. *Surgery.* 1992;112 (4):681–688.
- 161- Murai H, Noda T, Himeno E, et al. Infantile onset myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Neurology* 2006;67:174.
- 162- Giraud, M. et al. An IRF8-binding promoter variant and AIRE control CHRNA1 promiscuous expression in thymus. *Nature* 448, 934–937 (2007).
- 163- Gilhus, N. E., Romi, F., Hong, Y. & Skeie, G. O. Myasthenia gravis and infectious disease. *J. Neurol.* 265, 1251–1258(2018).

- 164- Kao, J. C., Brickshawana, A. & Liewluck, T. Neuromuscular complications of programmed cell death-1 (PD-1) inhibitors. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 18, 63 (2018).
- 165- Benfaremo, D., Manfredi, L., Luchetti, M. M. & Gabrielli, A. Musculoskeletal and rheumatic diseases induced by immune checkpoint inhibitors: a review of the literature. *Curr. Drug Safety* 13, 150–164 (2018).
- 166- Sudulagunta SR, Sepehrar M, Sodalagunta MB, Settikere Nataraju A, Bangalore Raja SK, Sathyanarayana D, et al. Refractory myasthenia gravis—clinical profile, comorbidities and response to rituximab. *Ger Med Sci* 2016;14:Doc12.
- 167- Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med* 2013;86:255–260.
- 168- Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM & Verschuuren JJGM Myasthenia Gravis *Nature Reviews Disease Primers* volume, Article number: 30 (2019) DOI <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>.
- 169- Mao Z, Hu X, Lu Z, Hackett ML. Prognostic factors of remission in myasthenia gravis after thymectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 18-24.
- 170- Aydin Y, Ulas AB, Mutlu V, Colak A, Eroglu A. Thymectomy in myasthenia gravis. *Eurasian J Med.* 2017;49 (1):48-52.
- 171- Kadota Y, Horio H, Mori T, et al. Perioperative management in myasthenia gravis: republication of a systematic review and a proposal by the guideline committee of the Japanese Association for Chest Surgery 2014. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 201-15.
- 172- Bershad EM, Feen ES, Suarez JJ. Myasthenia gravis crisis. *South Med J.* 2008;101:63–9.
- 173- Vandiedonck C, Beaurain G, Giraud M, Hue-Beauvais C, Eymard B, Tranchant C, et al. Pleiotropic effects of the 8.1 HLA haplotype in patients with autoimmune myasthenia gravis and thymus hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2004) 101:15464–9. doi:10.1073/pnas.0406756101.
- 174- Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Yilmaz V, Durmus H, Adler A, AlahgholiHajibehzad M, et al. Genetic heterogeneity within the HLA region in three distinct clinical subgroups of myasthenia gravis. *Clin Immunol* (2016) 16 (6–167):81–8. doi:10.1016/j.clim.2016.05.003.
- 175- Askmark H, Haggård L, Nygren I, Punga AR. Vitamin D deficiency in patients with myasthenia gravis and improvement of fatigue after supplementation of vitamin D3:

- a pilot study. *Eur J Neurol* (2012) 19:1554–60. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03773.x.
- 176- Alahgholi-Hajibehzad M, Oflazer P, Aysal F, Durmuş H, GülşenParman Y, Marx A, et al. Regulatory function of CD4+CD25++ T cells in patients with myasthenia gravis is associated with phenotypic changes and STAT5 signaling: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates the suppressor activity. *J Neuroimmunol* (2015) 281:51–60. doi:10.1016/j.jneuroim.2015. 03.008.
 - 177- Csuka D, Banati M, Rozsa C, Füst G, Illes Z. High anti-EBNA-1 IgG levels are associated with early-onset myasthenia gravis. *Eur J Neurol* (2012) 19:842–6. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03636.x.
 - 178- Cavalcante P, Cufi P, Mantegazza R, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Le PR. Etiology of myasthenia gravis: innate immunity signature in pathological thymus. *Autoimmun Rev* (2013) 12:863–74. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.010.
 - 179- Meyer M, Höls AK, Liersch B, Leistner R, Gellert K, Schalke B, et al. Lack of evidence for Epstein-Barr virus infection in myasthenia gravis thymus. *Ann Neurol* (2011) 70:515–8. doi:10.1002/ana.22522.
 - 180- Leite MI, Jones M, Ströbel P, et al. Myasthenia gravis thymus. *Am J Pathol* 2007; 171: 893–905.
 - 181- Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, Lo Monaco M, Tonali P. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol* 1992; 32: 37–43.
 - 182- Yeh J-H, Lin C-C, Chen Y-K, Sung F-C, Chiu H-C, Kao C-H. Excessive risk of cancer and in particular lymphoid malignancy in myasthenia gravis patients: a populationbased cohort study. *Neuromuscul Disord* 2014;24:245-9.
 - 183- Chen YL, Yeh JH, Chiu HC. Clinical features of myasthenia gravis patients with autoimmune thyroid disease in Taiwan. *Acta Neurol Scand* 2013.
 - 184- Liu CJ, Chang YS, Teng CJ, et al. Risk of extrathymic cancer in patients with myasthenia gravis in Taiwan: a nationwide population-based study. *Eur J Neurol* 2012; 19: 746–751.
 - 185- Pedersen EG, Pottegard A, Hallas I, et al. Myasthenia and risk of cancer: a population-based case control study. *Eur J Neurol* 2014; 21: 773–778.
 - 186- Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27: 750–756.

- 187- Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 692–701.
- 188- Wakata N, Sugimoto H, Nomoto N, et al. Extrathymic tumors in patients with myasthenia gravis: a 35-year retrospective study. *Neurologist* 2006; 12: 53–55.
- 189- Owe JF, Cvancarova M, Romi F, Gilhus NE. Extrathymic malignancies in thymoma patients with and without myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2010; 290: 66–69.
- 190- Basta I, Pekmezovic T, Peric S, et al. Extrathymic malignancies in a defined cohort of patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 2014;346:80–4.
- 191- Monden Y, Uyama T, Kimura S, Taniki T. Extrathymic malignancy in patients with myasthenia gravis. *Eur JCancer* 1991;27 (6):745–7.
- 192- Evoli A, Batocchi AP, Tonali P, Marciano M. Risk of cancer in patients with myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:742–5.
- 193- Levin N, Abramsky O, Lossos A, Karussis D, Siegal T, Argov Z, et al. Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2005;237:39–43.
- 194- Papatestas AE, Osserman KE, Kark AE. The relationship between thymus and ocnogenesis: a study of the incidence of nonthymic malignancy in myasthenia gravis. *Br J Cancer* 1971;15:635–45.
- 195- Citterio A, Beghi E, Millul A, Evoli A, Mantegazza R, Antozzi C, et al. Risk factors for tumor occurrence in patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2009;256:1221–7.
- 196- Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Thymectomy and malignancy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1994;8:251–253.
- 197- Pan CC, Chen PC, Wang LS, Chi KH, Chiang H. Thymoma is associated with an increased risk of second malignancy. *Cancer* 2001; 92 (9):2406 – 11.
- 198- Myasthenia gravis as a presenting feature in a patient with lung cancer: A case Shaygannejad V, Ghasemi M, Rajaee Z. report. *J Res Med Sci* 2011; 16: 229–232.
- 199- M. Ohira, D. Jeong, S.J. Oh, Seropositive myasthenia gravis associated with smallcell lung carcinoma, *J. Clin. Neurol.* 7 (1) (2011) 43–46.
- 200- J. Fujita, I. Yamadori, Y. Yamaji, Y. Yamagishi, K. Takigawa, J. Takahara, Myasthenia gravis associated with small-cell carcinoma of the lung, *Chest* 105 (2) (1994) 624–625.

- 201- Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 732-737.
- 202- Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261-271.
- 203- Tüzün E. Nörolojik Tutulumla Seyreden Paraneoplastik Sendromlar, klinikgelisim.org.tr.
- 204- Fujimaki K, Takasaki H, Koharazawa H, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and myasthenia gravis after fl udarabine treatment for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2005; 46:1101 – 1102.
- 205- Rezanian K, Soliven B, Baron J, Lin H, Penumalli V, van Besien K. Myasthenia gravis, an autoimmune manifestation of lymphoma and lymphoproliferative disorders: case reports and review of the literature. *Leukemia Lymphoma* 2012;53:371–380.
- 206- Null JA, Livolsi VA, Glenn WW. Hodgkin ’ s disease of the thymus (granulomatous thymoma) and myasthenia gravis: a unique association. *Am J Clin Pathol* 1977;67:521 – 525.
- 207- Tranchant C, Racamier E, Warter JM. Seronegative myasthenia gravis and familial Hodgkin ’ s disease. *Eur Neurol* 1993;33:17 – 19.
- 208- Quilichini R, Fuentes P, Metge G, et al. [Myasthenic syndrome disclosing Hodgkin disease]. *Rev Neurol (Paris)* 1994;150:81 – 82.
- 209- Ferro MT, Riccardi T, Montanelli A, et al. Myasthenia gravis remission and anti-AChR ab reduction after immunosuppressive and anti-neoplastic therapy in a patient with thymic Hodgkin ’ s disease. *J Neurol* 2006;253:1241 – 1242.
- 210- Citterio, A., Beghi, E., Millul, A., Evoli, A., Mantegazza, R., Antozzi, C., et al. (2009). Risk factors for tumor occurrence in patients with myasthenia gravis. *Journal of Neurology*, 256, 1221–1227.
- 211- Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, myasthenia gravis, and other paraneoplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22:509–26.
- 212- Morgenthaler TI, Brown LR, Colby TV, et al. Thymoma. *Mayo Clin Proc* 1993;68 (11): 1110–23.
- 213- Howard FM Jr, Lenin VA, Finley J, et al. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:526–38.

- 214- Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126(10):2304–11.
- 215- Strauss AJ, Kemp PG Jr. Serum autoantibodies in myasthenia gravis and thymoma: selective affinity for I-bands of striated muscle as a guide to identification of antigen (s). *J Immunol* 1967;99(5):945–53.
- 216- Schumacher C, Roth P. Thymektomie bei einen fall von morbus basedowi mit myasthenia. *Mitteilungen Grenzgebiet Medizinische Chirurgie* 1913;25:746–65 [in German].
- 217- Tanovska N, Novotni G, Sazdova-Burneska S, Kuzmanovski I, Boshkovski B, Kondov G, et al. Myasthenia Gravis and Associated Diseases. *Open Access Maced J Med Sci.* 15 de marzo de 2018;6 (3):472-8.
- 218- Cowen D, Hannoun-Levi JM, Resbeut M, Alzieu C. Natural history and treatment of malignant thymoma. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12: 1001-1005; discussion 1006 [PMID: 9684271].
- 219- Suster S, Moran CA. Thymoma classification: current status and future trends. *Am J Clin Pathol* 2006; 125: 542-554 [PMID: 16627265 DOI: 10.1309/CAV8-RNU5-TKNA-CKNC].
- 220- Welsh JS, Wilkins KB, Green R, et al. Association between thymoma and second neoplasms. *JAMA* 2000;283:1142-3.
- 221- Wilkins KB, Sheikh E, Green R, et al. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma. *Ann Surg* 1999;230:562-72; discussion 572-4.
- 222- Oka D, Shimoda A, Ueki H, Ohmoto K, Yamamoto S. Coexistence of pemphigus vulgaris, myasthenia gravis and hepatocellular carcinoma. *Dermatologica* 1986;172: 177–8.
- 223- Vautravers, C, Rat, P, Cercueil, J-P, Moreau, T, Horiot, J-C, & Chauffert, B. Hepatocellular carcinoma presenting as paraneoplastic myasthenia gravis. *European journal* 214 *Hepatocellular Carcinoma - Future Outlook of internal medicine. European Federation of Internal Medicine;* (2008). Dec;19 (8):e,86-7.
- 224- A. Hao, M. Saitoh, S. Matsuda, T. Yoshizawa Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis doi:10.1016/j.jns.2017.08.3721.
- 225- David C. Preston, Barbara E. Shapiro *Electromyography and Neuromuscular Disorders* 3rd Edition.

- 226- Querol L, Illa I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2013;26:459e65.
- 227- Al-Haidar M, Benatar M, Kaminski HJ. Ocular myasthenia. *Neurol Clin.* 2018;36:241-251.
- 228- Smith SV, Lee AG. Update on ocular myasthenia gravis. *Neurol Clin.* 2017;35:115–23.
- 229- Kubiszewska, J. et al. Prevalence and impact of autoimmune thyroid disease on myasthenia gravis course. *Brain Behav.* 6, e00537(2016).
- 230- Elsheikh B, Arnold WD, Gharibshahi S, et al. Correlation of single-breath count test and neck flexor muscle strength with spirometry in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2016;53:134–6.
- 231- Kimura J. Repetitive Nerve Stimulation and Exercise Tests DOI:10.1093/med/9780199738687.003.0018.
- 232- De Giovanni L, Wiel-Marin A, Butti A, Civello IM (1982) Coesistenza di timoma, miastenia gravis, carcinoma della tiroide e displasia mammaria: a proposito de un caso. *Chir Patol Sper* 30:143–146.
- 233- Donaldson JD, Grunnet ML, Hartwell G, Thompson HG (1983) Concurrence of myasthenia gravis, thymoma, and thyroid carcinoma. *Arch Neurol* 40:122–124.
- 234- Senga O, Hikita H, Kinoshita T, Hara K, Miyakawa M (1992) Myasthenia gravis with thymoma associated with occult thyroid carcinoma. *Surg Today* 22:66–68.
- 235- Illa I, Vila N, Gallardo E and Graus F (1995) Myasthenia gravis coincident with papillary thyroid carcinoma: absent expression of the alpha-subunit of the acetylcholine receptor in the tumour *J Neurol* 242 (7) 480–2 DOI: 10.1007/BF00873554 PMID: 7595682.
- 236- Kajikawa S, Morimoto M, Inokawa K, Ko H and Hikita H (1984) A case of myasthenia gravis associated with thymoma and thyroid cancer *Rinsho Kyobu Geka* 4 (4) 483–7 PMID.
- 237- Briusov PG (1985) Simultaneous total thyroidectomy and thymectomy in myasthenia gravis associated with cancer of the thyroid gland *Grudn Khir* 5 83–4 PMID:
- 238- Huh WK, Tada J, Fujimoto W, Toi Y, Arakawa K, Arata J et al (2001) Thyroid gland tumour, pemphigus foliaceus and myasthenia gravis in the daughter of a woman with myasthenia gravis *Clin Exp Dermatol* 26 (6) 504–6 DOI: 10.1046/j.1365-2230.2001.00877.x PMID.

- 239- H Ni A Htet, Follicular thyroid carcinoma in a patient with myasthenia gravis and thymoma: a rare association DOI:10.3332/ecancer.2012.274.
- 240- Oöpik M, Puksa L, Lütis SM, Kaasik AE, Jakobsen J: Clinical and laboratory-reconfirmed myasthenia gravis: a population-based study. *Eur J Neurol* 2008;15:246–252.
- 241- Pallaver F, Riviera AP, Piffer S, Ricciardi R: Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after twenty years. *Neuroepidemiology* 2011;36:282–287.
- 242- Teoh R, McGuire L, Wong K, et al. Increased incidence of thymoma in Chinese myasthenia gravis: possible relationship with Epstein-Barr virus. *Acta Neurol Scand* 1989;80:221e5.
- 243- Kondo K, Monden Y. Thymoma and myasthenia gravis: a clinical study of 1,089 patients from Japan. *Ann Thorac Surg* 2005;79:219e24.
- 244- Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patients with MG. *Neurology* 2002;59:1844e50.
- 245- Maggi G, Casadio C, Cavallo R, et al. Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon in 15 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989;3: 504e11.
- 246- Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20- year review. *Ann Thorac Surg* 1996;62:853e9.
- 247- Osserman KE, Jenkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971;38:497e537.
- 248- Chen G, Marx A, Wen-Hu C, et al. New WHO histologic classification predicts prognosis of thymic epithelial tumors: a clinicopathologic study of 200 thymoma cases from China. *Cancer* 2002;95 (2):420e9.
- 249- Okumura M, Ohta M, Tateyama H, et al. The World Health Organization histologic classification system reflects the oncologic behavior of thymoma. *Cancer* 2002;94:624e32.
- 250- Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003;61 (12):1652–61.
- 251- Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. *Neurology* 2008 Oct 21;71(17):1335–41.

- 252- Shapira M, Tur-Kaspa I, Bosgraaf L, Livni N, Grant AD, Grisaru D, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60:1978–80.
- 253- Engel AG, Lambert EH, Santa T. Study of long-term anticholinesterase therapy. Effects on neuromuscular transmission and on motor end-plate fine structure. *Neurology* 1973 Dec;23(12):1273–81.
- 254- Lunemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015;11:80–89 [PubMed: 25561275].
- 255- Oger JJ. Thymus histology and acetylcholine receptor antibodies in generalized myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* Jun 21 1993;681:110–2.
- 256- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, and Jankovic J, eds. *Neurology in Clinical Practice*. 2012, Edisyon.
- 257- Oosterhuis HJ: Myasthenia gravis: vol 5, in *Clinical Neurology and Neurosurgery Monographs*. London, Churchill Livingstone, 1984, pp 27–28.
- 258- Zieda A, Ravina K, Glazere I, Pelcere L, Naudina MS, Liepina L, et al. A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia. *Eur J Neurol* 2018;25:519–526.
- 259- Guidetti D, Sabadini R, Bondavalli M, Cavalletti S, Lodesani M, Mantegazza R et al (1998) Epidemiological study of myasthenia gravis in the province of Reggio Emilia, Italy. *Eur J Epidemiol* 14:381–387.
- 260- Robertson NP, Deans J, Compston DA (1998) Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:492–496.
- 261- Huang, X., Liu, W. B., Men, L. N., Feng, H. Y., Li, Y., Luo, C. M., and Qiu, L., 2013b. 15 Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 34. 911- 18 7.
- 262- Rastenyte, D., Vaitkus, A., Neverauskas, R., & Pauza, V. (2002). Demographic and clinical characteristics of patients with myasthenia gravis. *Medicina (Kaunas)*, 38, 611–616.
- 263- Misra UK, Kalita J, Singh VK, Kumar S. A study of comorbidities in myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg*. 2019 Apr 10.doi: 10.1007/s13760-019-01102-w.
- 264- Fan, L, Ma, S, Yang, Y, et al Clinical differences of early and late-onset myasthenia gravis in 985 patients. *Neurol Res* 2019; 41 (1): 45–51.

- 265- Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, et al. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996-2009. *Eur J Neurol*. 2013;20:309–314.
- 266- Bever CT, Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983;14 (5):516–519.
- 267- Bedlack RS, Sanders DB. On the concept of myasthenic crisis. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2002;4 (1):40-2.
- 268- Yeh J-H, Kuo H-T, Chen H-J, Chen Y-K, Chiu H-C, Kao C-H. Higher risk of myasthenia gravis in patients with thyroid and allergic diseases: A national population-based study. *Medicine*. 2015;94 (21).
- 269- Mao Z-F, Yang L-X, Mo X-A, Qin C, Lai Y-R, He N-Y, et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. *International Journal of Neuroscience*. 2011;121 (3):121-9.
- 270- Kubiszewska J, Szyluk B, Szczudlik P, Bartoszewicz Z, Dutkiewicz M, Bielecki M, et al. Prevalence and impact of autoimmune thyroid disease on myasthenia gravis course. *Brain and behavior*. 2016;6(10).
- 271- Cohen MS, Younger D: Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:670-7.
- 272- Ralph JW, Aminoff MJ. Bölüm 60: Genel medikal hastalıkların nöromusküler komplikasyonları. Aminoff MJ. *Neurology and general medicine*, 4. Baskı 2010:1123-1156.
- 273- Kattach H, Anastasiadis K, Cleuziou J, et al. Transsternal thymectomy for myasthenia gravis: Surgical outcome. *Ann Thorac Surg* 2006;81:305-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.07.050>.
- 274- Kurt B, Ebru C, Asli K, Erdem OS, Rana K, et al. (2013) Myasthenia Gravis; Single entity variable clinical features: Ten years of clinical experience in a tertiary care center ten years clinical experience of a tertiary care center. *J Neurol Sci (Turk)* 30: 135-143.
- 275- J.C. Rochea, J.L. Capablo, J.R. Ara Miasthenia gravis y asociación con neoplasias extratímicas DOI: 10.1016/j.nrl.2013.04.010.

EKLER

Ek-1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

[illegible]