



T.C

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MİYASTENİA GRAVİS HASTALARINDA BİLİŞSEL
İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE VEP (GÖRSEL
UYARILMIŞ POTANSİYELLER) İNCELEMESİ**

Dr.Hatice BABAOĞLAN

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT/2021



T.C

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MİYASTENİA GRAVİS HASTALARINDA BİLİŞSEL
İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE VEP (GÖRSEL
UYARILMIŞ POTANSİYELLER) İNCELEMESİ**

Dr.Hatice BABAOĞLAN

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr.Öğretim Üyesi Orhan SÜMBÜL

TOKAT/2021

ONAY SAYFASI

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalında Araştırma görevlisi Dr.Hatice BABAOĞLAN'ın 'Miyastenia Gravis hastalarında bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi ve VEP(Görsel Uyarılmış Potansiyeller) incelemesi' başlıklı 20-KAEK-069 nolu tez konusu Gaziosmanpaşa Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığınca görüşülmüş ve 16/03/2020 tarihli kararı ile uygun görülmüştür.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan, eğitimime büyük katkı sağlayan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Semiha Gülsüm Kurt'a, Prof. Dr.Dürdane Aksoy'a, Prof.Dr.Betül Çevik ve tez yazım aşamasında desteğini esirgemeyen Dr.Öğr.Üyesi Orhan Sümbül'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan, hemşire, tıbbi sekreter, personel arkadaşlarım ve nöroloji ailesinin her bir ferdine, VEP yaparken bana yardımcı olan sevgili Sibel'e ve Makbule ablaya, sevgili miyasteni hastalarım,

Her zaman yanımda olan, beraber sevinip beraber dertlendiğim dostlarıma,

Desteklerini her zaman hissettiğim, emek ve sevgileri ile bugünlere geldiğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Hatice BABAOĞLAN

ÖZET

**MİYASTENİA GRAVİS HASTALARINDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE VEP (GÖRSEL UYARILMIŞ
POTANSİYELLER) İNCELEMESİ**

Miyastenia Gravis (MG), otoantikorların nöromüsküler bileşkede postsinaptik membranda yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olarak nöromüsküler iletimde bozulmaya ve bunun sonucunda kaslarda yorulmakla artan güçsüzlüğe yol açtığı bir hastalıktır. MG okülobulber kasları ve ekstremitte kaslarını tutar. MG yaygın olarak nöromüsküler bileşkede bir bozukluk olarak kabul edilirken, Merkezi Sinir Sistemi (MSS), kalp ve düz kaslar etkilenmez.

Bu çalışmada, MG tanılı hastalarda bilişsel işlev skorlarının ve VEP incelemelerinin normal sağlıklı popülasyonla arasındaki farklılıkları değerlendirerek MG’de santral etkilenim olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı.

MG ve kontrol grubunun bilişsel işlevlerini değerlendirmek amacıyla Montreal bilişsel değerlendirme testi(MoCA), görsel işitsel sayı dizileri testi(GISD-B), Stroop testi psikolog yardımıyla uygulandı. MG ve kontrol grubunda VEP incelemesi yapıldı.

Çalışmaya 30 MG’li ve 31 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 61 olgu alındı. MOCA test sonuçları açısından; MOCA 9 skoru, kontrol grubunda MG’lilere göre daha kötü performans sergileyerek istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p=0,043$). MOCA toplam skoru ve diğer MOCA test alt başlık skorlarında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (MOCA toplam skoru $p=0,124$). Stroop 2. bölüm skoru açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmış olup, kontrol grubunda test tamamlama süresi daha uzun bulundu(Stroop 2 süre $p=0,017$). Diğer Stroop test bölüm skorları için her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. MG grubunu kendi içerisinde miyasteni tipi, antikor türü, miyastenik kriz durumu, timik patoloji varlığı ve tedavi alt gruplarına göre Stroop süreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Miyasteni tipine göre yapılan değerlendirmede oküler ve jeneralize grupta GISD-B testinde işitsel uyarım ($p=0,033$), görsel uyarım ($p=0,035$), yazılı

anlatım ($p= 0,004$) skorlarında oküler miyasteni grubunun jeneralize gruba kıyasla istatistiksel olarak daha iyi test skorlarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır.

MG ve kontrol gruplarının VEP incelemeleri sonucunda bulunan P100 latanslarının süre ve amplitüdüleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Sonuç olarak Miyastenia Gravis'lilerde santral sinir sisteminin etkilenip etkilenmediğini araştırdığımız bu çalışmada, değerlendirilen kognitif test sonuçlarında MG grubunun kontrol grubuna göre genel olarak benzer test performansı sergilediği, gruplar arasında VEP sonuçlarında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Jeneralize miyasteni grubunun oküler miyasteniye göre bazı bilişsel test skorlarında daha kötü performans sergilemesi bize kesin veriler sunmasa da kötü bir hastalık seyrinin bu durumla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Mevcut hastalığın etkin tedavisi ile hastaların gerek santral gerek periferik sinir sistemine etkilerinden korunabileceğini varsayımını göz önünde bulundurmak gerekir.

Anahtar kelimeler: Miyastenia Gravis, Kognitif İşlevler, Görsel uyarılmış potansiyeller

ABSTRACT

EVALUATION OF COGNITIVE FUNCTIONS AND VEP (VISUAL EVOKED POTENTIALS) IN MYASTHENIA GRAVIS PATIENTS

Myasthenia Gravis (MG) is a disease in which autoantibodies cause structural and functional changes in the postsynaptic membrane in the neuromuscular junction, resulting in impaired neuromuscular transmission and, as a result, increased weakness in the muscles with fatigue. MG affects the oculobulber muscles and limb muscles. While MG is widely considered a disorder of the neuromuscular junction, the central nervous system (CNS), heart and smooth muscles are not affected.

In this study, it was aimed to assess whether there was central influence in MG by evaluating the differences between cognitive function scores and VEP results between patients diagnosed with MG and normal healthy population. Montreal Cognitive Assessment Test(MoCA), visual aural digit span test (Vads) and Stroop test were performed with the help of a psychologist to evaluate the cognitive functions of MG and the control group. VEP examines were performed in the control group and MG.

A total of 61 patients were enrolled in the study, including 30 MG and 31 healthy controls. In terms of MoCA test results, control group performed worse than those with MG at the MoCA 9 score, resulting in a statistically significant difference($p= 0.043$). No statistically significant differences were found between the groups in the MoCA total score and other MoCA test subtitle scores (MOCA total score $p= 0.124$). A statistically significant difference was found between the groups in terms of Stroop 2. section score, and the test completion time was longer in the control group(Stroop 2 duration $p= 0.017$). No statistically significant differences were found between both groups for other Stroop test episode scores. In the MG group no statistically significant differences were found in Stroop test duration between the subgroups in terms of myasthenia type , antibody type, Myasthenic Crisis status, presence of thymic pathology and treatment subgroups. According to the myasthenia type, it was found that the ocular myasthenia group was associated with statistically

better test scores compared to the generalized group in auditory stimulation ($p= 0.033$), visual stimulation ($p= 0.035$), and written expression ($p= 0.004$) in the Vads test.

There was no statistically significant difference in the duration and amplitudes of P100 latencies of VEP examinations between MG and control groups.

As a result, in this study in which we investigated whether the central nervous system is affected or not in patients with Myasthenia Gravis, it was found that the MG group and control group performances were generally resembling at those executed cognitive tests and there were no significant differences in VEP results. The fact that the generalized myasthenia group performed worse on some cognitive test scores than ocular myasthenia does not provide us with accurate data, but suggests that a bad course of the disease may be associated with this condition. It is necessary to consider the assumption that patients can be protected from their effects on both the central and peripheral nervous systems with effective treatment of the current disease.

Keywords: Myasthenia Gravis, Cognitive functions, Visual evoked potentials

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
KISALTMALAR.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Miyastenia Gravis tanımı.....	3
2.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji.....	3
2.2.1.Tarihçe.....	3
2.2.2.Epidemiyoloji.....	4
2.3. Klinik Semptomlar.....	5
2.4. Nöromusküler Kavşak ve Patofizyoloji.....	5
2.5. Miyastenia Gravis'te Sınıflandırma: MG Alt Gruplar.....	9
2.5.1. Oküler MG Formu	10
2.5.2. Jeneralize MG Formu.....	10
2.5.3. LRP4 ile ilişkili MG	11
2.5.4. Seronegatif MG	11

2.6. Tanı.....	11
2.6.1.Tanıda klinik özellikler ve EMG.....	11
2.6.2.Antikor.....	13
2.6.3.Timus patolojisi.....	14
2.7.Tedavi.....	14
2.7.1.Klasik terapötik stratejiler.....	14
2.7.2.Yenilikçi terapötik hedefler.....	17
2.8.Özel durumlar.....	18
2.8.1.Miyasteni ve Gebelik.....	18
2.8.2.Neonatal miyasteni	18
2.8.3. Miyasteni ve ilaç kullanımı	19
2.9.Miyasteni ve Kognisyon	20
2.10.Timus dokusu ve Modifiye Osserman Sınıflaması.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Çalışmanın amacı	24
3.2. Hasta seçimi ve araştırmanın türü	24
3.2.1. Çalışmaya alınma kriterleri.....	25
3.2.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	25
3.3. Klinik değerlendirme ölçekleri	26
3.3.1. Montreal bilişsel değerlendirme(MoCA).....	26

3.3.2. Stroop Testi	26
3.3.3. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi	28
3.3.4. VEP (Görsel uyarılmış potansiyeller)incelemesi.....	28
3.4. İstatistiksel Analiz	30
4.BULGULAR.....	31
4.1.Katılımcıların demografik bilgilerinin dağılımı.....	31
4.2.Hasta grubun hastalık özellikleri ve alt grupları.....	32
4.3. Nöropsikolojik değerlendirme	36
4.3.1. Gruplara göre MOCA testi kıyaslamaları.....	36
4.3.2.Gruplara göre Stroop test sonuçları	37
4.3.3.Gruplara göre Görsel İşitsel Sayı Dizileri testi sonuçları.....	43
4.4. Gruplar arası VEP bulgularının karşılaştırması.....	48
4.5.Hasta gruptan streoid kullananlarla Kontrol grubunun kognitif testlerinin karşılaştırılması.....	49
4.6 Hasta grupta antikor alt gruplarına göre VEP sonuçları karşılaştırılması.....	51
5.TARTIŞMA.....	52
6. SINIRLILIKLAR ve ÖNERİLER.....	56
7.SONUÇ	58
8.KAYNAKÇA.....	59
9.EKLER.....	71

Ek 1:Montreal bilişsel değerlendirme(MoCA)

Ek 2: Stroop testi formunun içeriği

Ek 3: Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Miyastenide ilaç kullanımı	20
Tablo 2. Osserman sınıflaması	23
Tablo 3. Miyasteni ve kontrol grubu sosyodemografik verileri.....	31
Tablo 4. Miyasteni grubunun klinik ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi.....	33
Tablo 5. Miyastenide alt grup karşılaştırmaları	35
Tablo 6. Gruplara göre MOCA puan dağılımı	37
Tablo 7. Stroop testi sonuçları ile Miyasteni-kontrol grubu karşılaştırma	38
Tablo 7.1. Stroop test sürelerinin Oküler ve Jeneralize MG hastalarında karşılaştırılması.....	38
Tablo 7.2. Stroop test sürelerinin antikorlar gruplarına göre MG hastalarında karşılaştırılması.....	39
Tablo 7.3. MG hastalarında Miyastenik kriz geçirme öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında Stroop test süreleri karşılaştırılması	40
Tablo 7.4 MG hastalarında timik patolojiye göre gruplar arasında Stroop test süreleri karşılaştırılması.....	41
Tablo 7.5. MG hastalarında streoid tedavisi alan ve almayan gruplar arasında Stroop test süreleri karşılaştırılması	41
Tablo 7.6 Stroop testi hata sayılarının Miyasteni-kontrol grubu karşılaştırması.....	42
Tablo 7.7 Stroop testi düzeltme sayılarının Miyasteni-kontrol grubu karşılaştırması.....	43
Tablo 8. GISD-B tablosu Miyasteni-kontrol karşılaştırma – Temel Puanlar.....	44
Tablo 8.1 GISD-B tablosu Miyasteni-kontrol karşılaştırma – Birleşik Puanlar.....	44
Tablo 8.2 GISD-B tablosu Miyasteni alt gruplara göre kıyaslama.....	45
Tablo 8.3 GISD-B tablosu Miyasteni antikor alt gruplarına göre kıyaslama.....	46
Tablo 8.4 GISD-B tablosu Miyastenik kriz öyküsüne göre kıyaslama.....	46
Tablo 8.5 GISD-B tablosu Miyasteni timüs patolojisine göre alt gruplarda kıyaslama	47
Tablo 8.6 GISD-B tablosu Miyasteni streoid alan ve almayan gruplarda kıyaslama	
Tablo 9. Miyasteni ve Kontrol Grubu VEP parametre dağılımı.....	48

Tablo 10. Streoid kullanan Miyasteni grubu ile kontrol grubu Stroop sürelerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 11. Streoid kullanan Miyasteni grubu ile kontrol grubu GİSD-B testi temel puanları karşılaştırılması.....	50
Tablo 12. Streoid alan Miyasteni hastaları ve kontrol grubunun MOCA test sonuçları karşılaştırması.....	50
Tablo 13. MG hastalarında antikor alt gruplarına göre VEP sonuçlar karşılaştırılması	51



KISALTMALAR

ACh	: Asetilkolin
AChR	: Asetilkolin reseptörü
AKEİ	: Asetilkolinesteraz inhibitörleri
AntiAChR	: Asetilkolin reseptör antikoru
AntiMuSK	: Kasa spesifik tirozinkinaz antikoru
AP	: Aksiyon potansiyeli
BAFF	: B cell activating factor
BKAP	: Bileşik motor aksiyon potansiyelleri
EMG	: Elektromiyografi
HAM-D	: Hamilton Depresyon Derecelendirmesi
HLA	: İnsan lökosit antijeni
Ig	: İmmüoglobulin
IVIG	: İntravenöz immunglobulin
LRP4	:Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 4
MAC	: Membran atak kompleksi
MG	: Miyastenia Gravis
MoCA	: Montreal bilişsel değerlendirme
mSPP	: Minyatür Son Plak Potansiyeli
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MMSE	: Mini-mental Durum İncelemesi
MuSK	: Kasa spesifik tirozinkinaz
NMK	: Nöromusküler Kavşak
PNH	: Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri
SBIS	: Stanford-Binet İstihbarat Ölçeği
SPP	: Son plak potansiyeli
SS	:Standart Sapma

WMS

: Wechsler Bellek Ölçeği

VEP

: Görsel uyarılmış potansiyel



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bir otoimmün hastalık olan Miyastenia Gravis (MG), çizgili kasların nöromüsküler bileşkesinde postsinaptik membranda otoantikorların yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olarak nöromüsküler iletide bozulmaya ve bunun sonucunda kaslarda yorulmakla artan güçsüzlüğe yol açtığı bir hastalıktır (1).

MG başlıca okülobulber kasları ve ekstremit kaslarını tutar. MG'den sorumlu başlıca otoantikorlar asetilkolin reseptör (AChR) ve kasa spesifik tirozinkinaz (MuSK) antikorlarıdır. MG, timik patoloji varlığı veya yokluğu, otoantikor profili, hastalığın başlangıç yaşı ve etkilenen kaslara göre alt gruplara ayrılır. Bu farklı alt tiplerin bilgisi, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde ve takipte büyük öneme sahiptir.

MG başlangıç yaşı 50 yaş öncesi ise erken başlangıçlı MG, 50 yaş ve sonrası ise geç başlangıçlı MG olarak adlandırılır. Etkilenen kas gruplarına göre oküler ve jeneralize olarak ayrılır. Otoantikor profiline göre AChR pozitif MG, MuSK pozitif MG ve seronegatif MG olarak alt gruplarına ayrılır. Yine Timik patolojilere göre hastalar farklı alt gruplar olarak ele alınırlar ve tedavi stratejilerinde bu gruplar önem arz eder (2).

Hastalık süreci içindeki dalgalanmalar ve hayati öneme sahip miyastenik kriz, MG tedavisinin zorluklarını oluştursa da, iyi bir tedavi hastaların normal bir yaşam sürdürmesine olanak sağlar. MG tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörleri (AKEİ), kortikosteroidler, immunsupresif ilaçlar, plazmaferez, intravenöz immunglobulin(IVIG) ve timektomi yer alır (3).

Kognitif bozukluklar, merkezi sinir sisteminde zihinsel işlevlerin alt yapısı olan nöral sistemlerin, yani limbik-paralimbik yapılar ve heteromodal asosiasyon korteksleri ve onların subkortikal bağlantılarında yerleşik geniş boyutlu nörokognitif şebekelerin seçici olarak tutulduğu patolojik süreçlerin klinik göstergeleridir (4).

MG yaygın olarak nöromüsküler bileşkede bir bozukluk olarak kabul edilirken, Merkezi Sinir Sistemi (MSS), kalp ve düz kaslar etkilenmez. İstemli kasların anormal yorgunluğu nöromüsküler kavşaktaki fonksiyonel nikotinik asetilkolin reseptörlerinden (AChR'ler) kaynaklanmaktadır. Nikotinik AChR'ler, merkezi sinir sisteminde, özellikle hipokampus, hipotalamus, orta beyin ve serebral kortekste bulunur. Merkezi kolinerjik sistemin bilişsel öğrenme ve bellek süreçlerine aracılık etmede önemli olduğu tespit edilmiştir. Bu varsayım, MG'nin, MSS kolinerjik tutulum

hipotezini desteklemek için bazı çalışmalara yol açmıştır. Merkezi Sinir Sisteminde kolinerjik yolla ilişkili olduğu bilinen bellek ile ilgili incelemeler yapılmıştır ve bu çalışmalar MSS'nin MG'de etkilenebileceğini ve MG'nin kognitif disfonksiyon ile ortaya çıkan merkezi kolinerjik etkilere sahip olduğu ile ilişkili hipotezini desteklediğini düşündürmektedir(5,6).

Yaptığımız bu çalışma ile Miyastenia gravis tanılı hastalarda farklı alt gruplar göz önünde bulundurularak ve kontrol grubu ile kıyaslayarak, MG ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkileri ve VEP dalgalarının süre ve amplitütlerini değerlendirmeyi amaçladık. Otoimmün antikorların varsayımsal bir patojenik merkezi sinir sistemi üzerine etkisi olabileceği; bu immünolojik süreçlerin kognisyona olası bir etkisi değerlendirilerek ve VEP incelemesi yaparak, MG'de MSS'de etkilenme olup olmadığını değerlendirerek literatüre katkı sağlanmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Miyastenia Gravis tanımı

Nadir görülen bir otoimmün hastalık olan Myastenia Gravis (MG), nöromüsküler kavşakta (NMK) bozulmuş sinaptik ilettime bağlı dalgalanan kas güçsüzlüğü ve yorgunluk ile karakterize bir hastalıktır (7). NMK'deki disfonksiyon, postsinaptik uç bileşenlerinin spesifik antijenlerini hedefleyen otoantikorlardan kaynaklanır. Otoimmün tepkinin çoğunda, AChR karşı antikorlar aracılık eder. Hastaların yaklaşık %5'inde, otoreaktif antikorlar, AChR'lerin kümelenmesinde önemli bir role sahip olan kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) olarak bilinen bir proteine karşıdır. MG hastalarının küçük bir bölümünde, agrin reseptörü (düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilişkili protein 4 - LRP4) son zamanlarda yeni bir otoantijenik hedef olarak tanımlanmıştır (8-10). Klinik durumdaki farklılıklar, başlangıç yaşı ve otoantikor profili ve timik patolojinin varlığı veya yokluğu ile çeşitli MG klinik alt tipleri tanımlanmıştır (11).

2.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

2.2.1.Tarihçe

1672'de, ilk kez Oxford'dan bir doktor olan Thomas Willis tarafından MG hastalığı tanımlanmıştır (12). Ayrıntılı bazı raporlar, tarihsel açıdan ilginç bir dizi gözlem içermektedir. Bir paragrafta, bir hastanın bulaşıkları temizlerken sığ bir havuza düştüğü ve zayıflık nedeniyle kurtarılmaya ihtiyacı olduğu anlatılmıştır (13). 19. yüzyılda Samuel Wilks, Wilhelm Erb ve Samuel Goldflam tarafından yapılan klinik çalışmalar, iskelet kası zayıflığı ile karakterize bir hastalığın tanımlanmasına yol açmıştır. Bu nedenle hastalık, Friedrich Jolly'nin "myastenia gravis pseudoparalytica" terimini ortaya attığı 1895 yılına kadar Erb-Goldflam hastalığı olarak adlandırılmıştır. Friedrich Jolly tekrarlayan sinir stimülasyonu ile uyarılan kasın motor yanıtında bir azalma olduğunu göstererek nöromüsküler iletimin etkilendiğini kanıtlamıştır (14).

Otto Loewi'nin ıgır açan çalışması sinapsın kimyasal yapısını ortaya koymuştur ve 1934'te Henry Dale asetilkolin (ACh) salınımının nöromüsküler iletim için gerekli olduğunu keşfetmiştir. 1934'te Mary Walker, o zamanlar ACh'nin yıkılmasını önlediği bilinen bir fizostigmin ve neostigmin enjeksiyonunun, bir MG hastasında yüz zayıflığını iyileştirdiğini keşfetmiştir(15-17).

Yunanca ve Latince'nin bir kombinasyonu olan "myastenia gravis" adı, ağır zayıflık, ölümcül zayıflık anlamlarına gelmektedir.

Semptomların tekrarlayan hareketler ve sıcaklıkla ktleştiğinin gözlenmesi ile erken tedavi rejimlerinde istirahat ve kaslara buz uygulanması önerilmiştir. Kesin ilaç tedavisine yönelik ilk ipuçları, epizodik MG semptomları ile krar zehirlenmesinin benzer özellikleri nedeniyle, krar zehirlenmesinde kullanılan bir panzehirin MG'li bir hastada uygulanması sonrası dikkate değer olumlu sonuçlar göstermesi ile anlaşılmıştır. MG'nin bir otoimmün bozukluk olarak daha fazla anlaşılmasıyla çeşitli immünosupresif ve immünomodülatör tedaviler ortaya çıkmıştır. Günümüzde, bağışıklık sisteminin spesifik moleküler bileşenleri, yaşam kalitesini artıran modern ilaç tedavileri ile hedeflenerek tedavi prokotolleri oluşturulmuştur (18).

2.2.2.Epidemiyoloji

Otoimmün MG, yıllık milyonda 4-12 insidansa sahiptir. Tanı aralarındaki iyileştirmelere, tedavinin verimliliğine ve genel olarak nüfusun ortalama yaşam sresinin uzamasına bağlı olarak milyonda 40-180 oranında düşük bir prevelansa sahiptir(19,20).

AChR ile ilişkili MG'nin bimodal yaş dağılım insidansı vardır, yani geç erişkinlerde (yaklaşık 30 yaşlarında) bir tepe noktası vardır, bunu ilerleyen yaşlarda (50 yaşından büyük) sıklıkta sürekli bir artış takip eder (21) . Cinsiyete göre, geç erişkinlerde insidansı kadınlarda daha yüksekken, geç başlangıçlı MG'lilerde erkeklerde biraz daha yüksektir (19). MuSK ile ilişkili MG insidansının yaklaşık yılda

milyonda 0-3 ve prevelansının ise milyonda 2-9 olduğu tahmin edilmektedir. MuSK ile ilişkili MG Kuzey Avrupa'da daha sık görülmektedir (22).

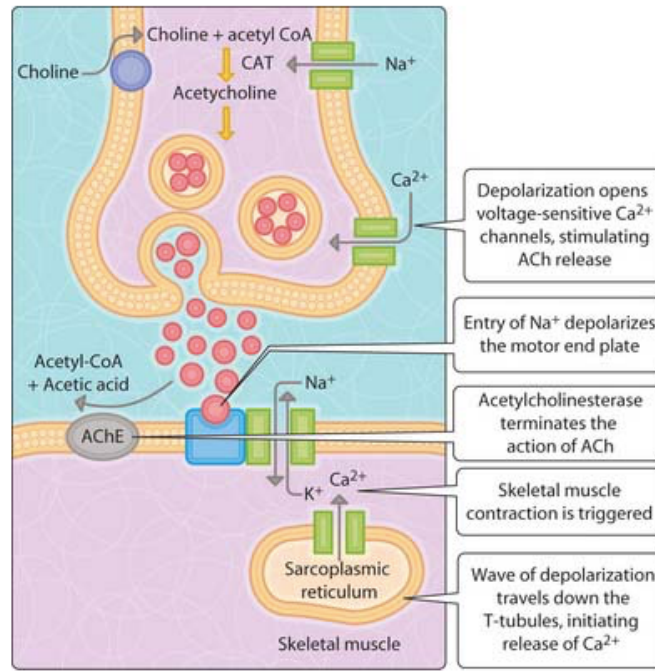
2.3. Klinik semptomlar

MG'nin en belirgin semptomu ilgili kas gruplarını içeren kas güçsüzlüğüdür. Tutulan kasların yerleşimi, güçsüzlüğün zamana bağlı değişimi ve egzersize bağlı güçsüzlüğün artışı gibi bazı özellikler, tüm MG alt grupları için hastalığın teşhisinde faydalıdır. Kas zaafı günden güne veya saatten saate değişken, aktivite ile kötüleşirken, istirahatle iyileşir (23) (24). Levator palpebra ve ekstraoküler kaslar en sık tutulan çizgili kas gruplarıdır. Bundan dolayı en sık başvuru şikâyeti göz kapağı düşüklüğü ve çift görme gibi oküler bulgulardır. Genellikle MG, hastaların yaklaşık %85'inde gözlenen dalgalanan pitoz ve / veya diplopi olarak ifade edilen oküler güçsüzlük ile karakterizedir. Jeneralize MG'ye ilerlemesi genellikle hastalığın başlangıcından itibaren 2 yıl içinde ortaya çıkar. Hastalık birçok hastada enfeksiyonlar, duygusal stres, ameliyatlar ve ilaçlarla tetiklenen, semptomların aralıklı olarak kötüleştiği bir seyir gösterir. Bu, özellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk yıl içinde belirgindir ve ilk 2 yıl içerisinde maksimum şiddete doğru ilerleme görülür. Spontan uzun süreli remisyonlar nadirdir, hastaların ancak %10-20'sinde görülebilir(25,26).

2.4.Nöromüsküler kavşak ve patofizyoloji

Nöromüsküler kavşak iletiminde, kalsiyumun sinir terminalinde hücre içine akması sonrası ACh sinaptik veziküllerden salınır. Her ACh vezikülünün ortalama 5000-10.000 ACh molekülü içerdiği tahmin edilmektedir. Bu miktara ilk kez 1952'de Fatt, Katz ve Miledi tarafından tanımlanan “nörotransmitterin kuantumu” denilmektedir. Bir presinaptik aksiyon potansiyeli (AP), son plak potansiyeli (SPP) olarak bilinen kas zarının depolarizasyonuna yol açan yaklaşık 20–200 kuantum

salınımına neden olur. Tek bir kuantumun serbest bırakılması, küçük depolarizasyonlara (0,5–1 mV), minyatür SPP'lere (mSPP'ler) neden olur. Bir sinir impulsu sırasında, mSPP'ler, SPP'nin zirvesi olan kritik eşiğe ulaştığında kas lifinde bir AP'yi tetikleyen bir SPP oluşturmak için toplanır. Normal kasta bu durum, her sinir uyarısında olur. NMK'deki bu nörotransmisyon, salgılanan ACh miktarının bir kas lifi uyarmak için gerekenden daha büyük olmasının sonucudur. Fazla miktarda nörotransmitterin salınması, nöromusküler iletimin çeşitli fizyolojik koşullar altında gerçekleşmesini sağlar. Bu fazlalığı tanımlamak için “güvenlik faktörü” terimi kullanılmıştır. Güvenlik faktörünü etkileyen faktörler; salınan ACh miktarı ile postsinaptik membrandaki AChR'lerin ve sodyum kanallarının yoğunluğu ile ikincil sinaptik kıvrımlardır. Güvenlik faktörü türler ve kaslar arasında farklılık gösterir(27,28,29).

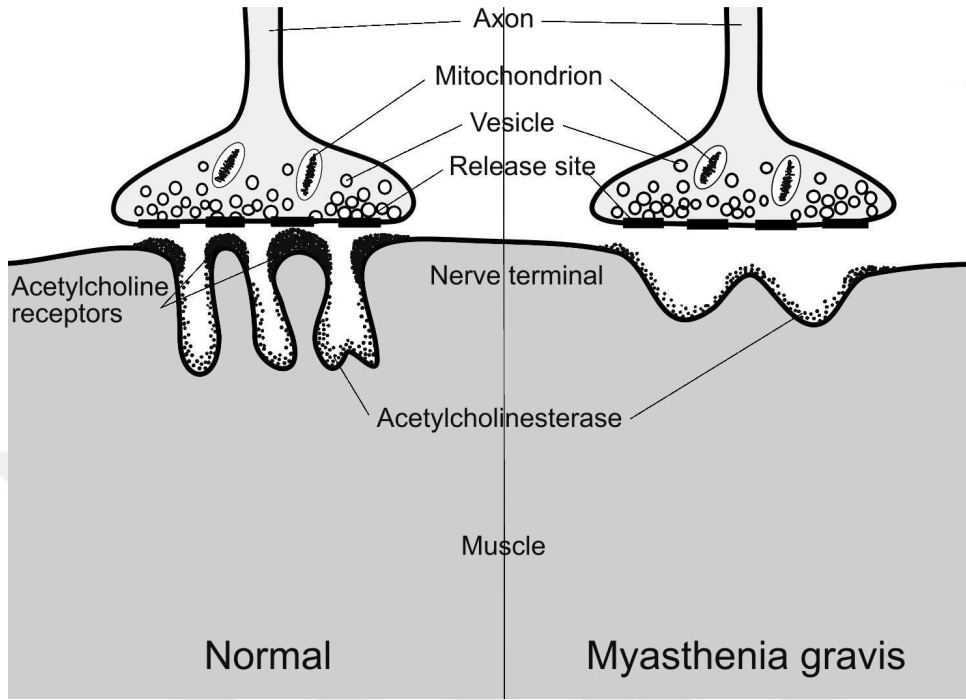


Şekil.1 Nöromusküler kavşakta iletim (30)

NMK'nin karakteristik histolojik malformasyonları ilk olarak Coers ve Desmedt tarafından 1959'da tanımlanmıştır. Otoantikörlerin kendi vücutlarına ait dokulara ve hücrelere zarar verebileceği fikri ilk olarak 19. yüzyılın sonunda, Paul Ehrlich'in "anti-toksinlerin" vücuttaki kendi yapılarına karşı yönlendirilebileceğini

varsayımına dayanarak formüle edilmiştir (31). 1960'da Simpson ve Nastuk, MG'nin otoimmün bir hastalık olabileceğini varsaymışlardır. Bu teorenin doğru olduğu 1973 yılında Patrick ve Lindstrom'un AChR antikorları üretmek amacıyla tavşanlara bağışıklık kazandırdıklarında ve AChR antikorlarının patojenik etkisini keşfettiklerinde kanıtlanmıştır. Elde edilen antikorlar, tavşanın kendi AChR'leri ile çapraz reaksiyona girmiş ve hayvanlar, MG benzeri bir kas zayıflığı geliştirmiştir. Kısa bir süre sonra, radyoimmünopresipitasyon testi kullanılarak MG hastalarında AChR antikorları bulunmuştur(32-34).

MG gibi nöromüsküler bozukluklar, nöromüsküler iletimi olumsuz etkiler. mSPP'lerin ve SPP'lerin amplitüdleri büyük ölçüde azalır, bu da kas lifi uyarımını ortaya çıkarmada başarısız olan eşik altı SPP'lere neden olur (35). Bileşik kas aksiyon potansiyellerinin (BKAP) kayıtları, belirli kas lifleri içinde tetiklenen tüm AP'lerin toplamını ölçer ve kas lifi uyarılmasındaki bir problem olduğunda, genliğin azalmasıyla bu durum tespit edilebilir. Azalmış SPP'lere ek olarak, voltaj kapılı sodyum kanallarının azalması, MG'de bir AP'yi indüklemek için artan bir eşığe yol açar. Repetitif sinir uyarımı sonrası, BKAP düşüşü olarak ölçülebilen kas AP'leri tarafından motor nöron uyarana yanıtın azalmasına yol açar (36,37).



Şekil.2.Normal nöromusküler kavşak ve MG’de hasarlı nöromusküler kavşak yapısı (38)

MG’de AChR antikorlarının patojenik rolü açıkça tanımlanmıştır. AChR kaybının altında yatan üç ana mekanizma vardır; en yaygın olanı, kompleman proteinlerin aracılık ettiği, motor son plağının lizisidir. Bu durum ayrıca postsinaptik membranın normal katlanmış paterninde bozulmaya neden olur, bu da AChR sinyalleri üzerinde etkileri olan, voltaj kapılı Na^+ kanallarının sayısında bir azalmaya neden olarak kas lifi aksiyon potansiyelinin oluşturulması için gerekli olan artan bir eşik oluşturur(39,40).

Kompleman kaskad sistemi doğal bağışıklık ve aynı zamanda antikor aracılı bağışıklıkta çok önemli bir role sahiptir, çünkü bu sistem konakçının mikroorganizmaları tanıması ve ortadan kaldırması yoluyla enfeksiyona karşı korunmada önemlidir. Ek olarak kompleman kaskad sistemi, tetiklemenin sıralı olduğu yüzey membran düzenleyicileri (CD55 - bozunma hızlandırma faktörü (DAF) ve ayrıca CD59) tarafından düzenlenen bağışıklık komplekslerini ve değiştirilmiş / ölü kendi hücrelerini de kaldırabilir (41). Klasik yol, AChR antikoru pozitif MG’de

tetiklenir, kompleman proteinin bölünmesiyle gerçekleşen bir dizi olayı aktive eden antijen / antikor komplekslerine (AChR'lere bağlı immünoglobulin (Ig) G1 veya IgG3 otoantikorları) bağlanan kompleman protein C1q ile başlar. Kompleman protein C5'in bölünmesiyle (proinflamatuvar ve hücre litik sinyal oluşumuna yol açar) olaylar zincirini aktive eden, daha sonra membranı oluşturmak için C6, C7, C8 ve çoklu C9 birimlerinin görevlendirilmesiyle NMK bileşenlerini yok eden ve nöron iletimini bozan komplekslere membran atak kompleksi(MAC) saldırır (42).

Kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) transmembran uç plakası polipeptidinin, AChR kümelenmesini ve NMK'nin normal fonksiyonel bütünlüğünün korunmasını kontrol eden sinyal yolunda olduğu gösterilmiştir. MuSK antikorları, komplemanı aktive edemeyen ve dolayısıyla antijen içselleştirmesini indükleyemeyen, ancak protein fonksiyonunun doğrudan inhibisyonu ile MG'de üretebilen genel IgG4'tür (43). Antikorum ana efektör mekanizmasının, MuSK-LRP4 bağlanmasına müdahale ve bunun sonucunda AChR kümelerinin dağılması olduğuna inanılmaktadır (44). Literatür, MuSK pozitif MG'de lenfosit yanıtlarını analiz eden az sayıda çalışmayı rapor etmektedir. Bildirilen vakalarda hastalar, kontrollere kıyasla, inflamatuvar fenotip ile arttırılmış bir CD4 pozitif T hücresi frekansı ve düşük bir IL-10 üreten B düzenleyici hücresi sergilemiştir. MuSK antikorları olan hastaların çoğu insan lökosit antijeni (HLA) DQ5 alelini paylaşır (45). Başka bir çalışmada MuSK IgG4'ün kollajen-Q ve MuSK arasındaki bağlanmaya müdahale ettiği bildirilmiştir (46).

2.5. Miyastenia Gravis'te sınıflandırma: MG alt grupları

MG'li hastalar, hastalığın klinik sunumu ve immünopatojenik biyobelirteçleri dikkate alınarak alt gruplara ayrılabilir. Bu alt gruplar için kriterler klinik semptomlara, etkilenen kas gruplarına başlangıç yaşına, timik patolojiye ve otoantikorlara dayanmaktadır.

2.5.1. Oküler MG formu

MG hastalarının %15'inde, hastalık seyri sırasında saptanabilen tek semptom oküler belirtilerdir. Tamamen oküler formu olan hastalar, özellikle tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde jeneralize MG geliştirebilirler. Oküler MG'li bu hastaların yarısında AChR antikorları vardır, ancak diğer yarısında sadece hücre bazlı analizlerle saptanabilen antikorlar vardır, bu nedenle klasik analizde tanımlanmamıştır.

2.5.2. Jeneralize MG formu

Oküler belirtiler mevcut olsun veya olmasın, bulber ve ekstremitte kaslarında güçsüzlük olduğunda jeneralize MG alt formudur. Bu gruptaki timus histolojisi çoğunlukla foliküler hiperplazidir (esas olarak kadınlarda). Hastalığın başlangıcı stabil hale geldiğinde, bu grup timektomiye iyi yanıt verir. Ancak bu tür bir prosedür için MG'li hastaların yaş sınırı bir sorundur, timektomi 50 yaşın üzerindeki hastalardan çok gençlerde faydalıdır (47).

Erken başlangıçlı MG, HLA-DR3 ve HLA-B8 gibi başlıca MHC(major histocompatibility complex)de lokalize otoimmün risk genleri ile ilişkilidir (48). Geç başlangıçlı MG formu, serum AChR antikorları ve timik disfonksiyon gösteren 50 yaş ve üzeri erkeklerde daha yaygındır. Hastaların çoğu, en sık bulber tutulumu olan yaygın ve şiddetli semptomlar gösterir. Tüm MG hastalarının yaklaşık %10-15'inde paraneoplastik bir hastalık olan timoma ile ilişkili MG görülür. Tanı konan hastalarda sıklıkla AChR antikorları ve jeneralize hastalık formu vardır. Ayrıca, bu hastalarda diğer otoantikorlar (anti-ryanodin antikorları, anti-titin antikorları veya anti-çizgili kas antikorları) sıklıkla bulunur ve sonuç olarak tespitleri, timoma için daha kesin bir teşhis sağlar(49,50).

Genellikle, MuSK antikorlarının varlığı, çoğunlukla kadınlar arasında belirgindir. Kraniyal ve bulbar kas tutulumu ile daha şiddetli genel kas zayıflığı ve

atrofi ile ilişkilidir. Ek olarak, anti-MuSK MG'de solunum güçsüzlüğü diğer alt tiplere kıyasla daha olasıdır. Bu alt grup timektomiye yanıt vermez (51). MuSK pozitif grubun, diğer MG alt gruplarında görülmeyen HLA-DQ5 ile HLA ilişkisi vardır (52).

2.5.3. LRP4 ile ilişkili MG

LRP4 antikorları, AChR ve MuSK antikorları için seronegatif olan, kadınlarda daha sık bulunan bir oküler veya hafif jeneralize MG sergileyen bir hasta alt grubunda keşfedilmiştir (53).

2.5.4. Seronegatif MG

Bazı hastalar, klasik bağışıklık tahlillerinde gözlenmeyen, AChR, MuSK ve LRP4 antijen hedeflerine karşı düşük afiniteli antikorlar veya hatta düşük konsantrasyonda antikorlar gösterir. Bu hastalar ayrıca NMK'de henüz tanımlanmamış antijenlere karşı serum antikorları içerebilir (54).

2.6. Tanı

Diplopi, pitoz, bulber bozukluklar, halsizlik ve yorgunluk gibi bazı MG semptomları ile birlikte, hastalığın dalgalı klinik sunumunun bilinmesi kesin tanı için gereklidir. Bununla birlikte, MG patofizyolojisinin değişkenliği nedeniyle, bazı vakalarda başarılı bir tanıyı tamamlamak için başka muayeneler (elektrofizyolojik ve immünolojik testler) gereklidir. Antikorların tespiti için immünolojik analizler her hasta için MG formunu doğru bir şekilde teşhis etmek için gereklidir (55).

2.6.1. Tanıda klinik özellikler ve Elektromiyografi(EMG)

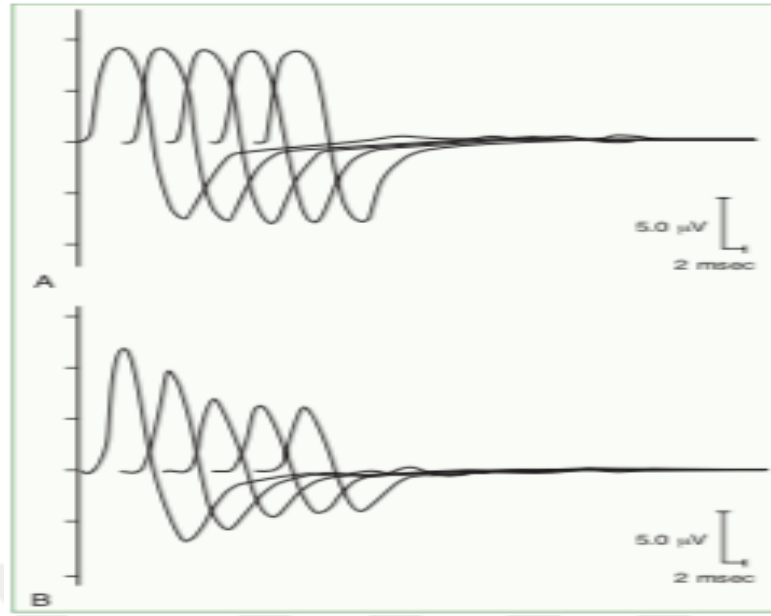
Teşhis testleri genellikle klinik tanıyı doğrulamak için yapılr ve tensilon testi, buz testi, elektrofizyolojik test ve tek lif elektromiyografiyi içerir. Edrophonium klorür (tensilon) testi, asetilkolinin parçalanmasını engellemek ve NMK'deki konsantrasyonunu arttırmak amacıyla kısa etkili, geri dönüşümlü bir asetilkolinesteraz

inhibitörünü (edrophonium klorür) kullanır. NMK'deki nörotransmitterin artmasıyla, iyon kanallarında reseptörlere bağlanarak iyon kanallarında değişikliklere neden olur ve aksiyon potansiyeli üretir. Her ne kadar bu basit bir test olsa da, gastrointestinal, kardiyak ve pulmoner komplikasyonlara sebep olabileceğinden klinik ortamlarda yapılması gerekıp, hastalar yakın izlenmelidir.

Klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılan parametreler, her iki gözdeki pitoz derecesi ve asetilkolinesteraz inhibitörünün uygulanmasından önce ve sonra palpebral fissür açıklığıdır. Test tamamen pitotik bir gözün açılması veya palpebral fissür açıklığında önemli bir artış varlığında pozitifdir (56).

Buz torbası testi tensilon testinden daha az duyarlıdır, ancak yaşlılarda ve tensilon testine tabi tutulacak tıbbi instabilite gösteren hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Soğuk bir buz paketinin pitotik göz üzerine 1-2 dakika yerleştirilmesine dayanır. Asetilkolinesteraz, soğuk tarafından inhibe edilir, bu durum nörotransmitterin miktarını artırır, nörotransmisyonu ve dolayısıyla pitozu düzeltir (57).

Ardışık sinir uyarımı, nöromüsküler iletimin en sık kullanılan elektrodiagnostik testidir ve motor sinirinin ardı sıra elektriksel olarak uyarılması sonucu kastan potansiyel kayıtlama yapılan yöntemidir. Saniyede 3 veya daha fazla ardışık uyaran verilir ve kayıtlanan bileşik kas aksiyon potansiyellerinin (BKAP) amplitüdünde bir düşüş olup olmadığına bakılır. Sinir stimülasyonuna giderek daha az kas lifi yanıt verirse sonuç pozitifdir (58).



Şekil.3. Ardışık sinir uyarımı,(A)Normal (B)Miyasteni (59)

Tek lif EMG ile 'jitter' ölçümü ve blok aranması MG tanısında kullanılan en duyarlı testtir. Hemen hemen tüm MG'li hastalarda artmış 'jitter' bulunur, özellikle zayıf bir kasta 'jitter'in normal bulunması MG tanısını neredeyse dışlar. Tek lif EMG, ardışık sinir uyarımı ile dekrement yanıt saptanması zor olan özellikle oküler MG ve müphem bulguları olan hafif jeneralize hastalarda belirgin fayda gösterir. Tek lif EMG'nin duyarlılığı çok yüksek iken özgünlüğü ardışık sinir uyarımına göre daha düşüktür (60).

2.6.2.Antikor

MG şüphesi olan bir hastada AChR veya MuSK antikorlarının saptanması tanı için oldukça faydalıdır. AChR antikorları, jeneralize MG'lilerin %85'inde saptanmıştır. Oküler MG'de saptanma oranı yaklaşık %50'dir. Bazı hastalarda bir kez negatif olduğu halde daha sonraki incelemelerde pozitif bulunabilir. Timomalarda hemen daima pozitif saptanması beklenir. MuSK antikorları, MG'li hastaların %7-8 kadarında pozitif bulunur. AChR antikoru saptanmayan jeneralize MG'li hastalarda MuSK antikorlarını araştırmak gerekir. Timomalı hastaların çoğunluğunda pozitif olan titin ve ryanodin reseptör antikoru timomasız yaşlı hastaların bir kısmında da

pozitif olabilir. Ayrıca miyasteniklerde çeşitli dokulara karşı antikorlar (tiroid, gastrik parietal hücreler gibi) bulunabilir (50) (59) .

2.6.3.Timus patolojisi

MG'li hastalarda görülen timus bezi anormallikleri; %10-15 olguda timoma, %70 olguda ise lenfoid folliküler hiperplazi şeklindedir (13). Timomalı hastaların %30 veya daha fazlasında MG gözlenirken, MG'li hastaların yaklaşık %10-15'inde beraberinde timoma bulunur. Timomalı hastalarda MG, bildirilmiş tek tük olgular dışında hemen daima AChR antikor pozitifdir. AChR antikorları, jeneralize MG'lilerin %85 kadarının serumunda saptanabilir. Oküler MG'de pozitiflik oranı sadece %50'dir. Bazı hastalarda bir kez negatif olduğu halde daha sonra pozitif bulunabilir. Timomalarda hemen daima pozitif bulunduğu yukarıda belirtilmiştir. Uzun süre oküler kalmış AChR antikor negatif hastalarda (oküler MG) ise MuSK antikorlarını pozitif bulma olasılığı çok düşüktür. Timomalı hastaların büyük bir bölümünde pozitif olan titin ve ryanodin reseptör antikorları timomasız yaşlı hastaların bir kısmında da pozitif saptanabilir (61).

2.7.Tedavi

2.7.1.Klasik terapötik stratejiler

MG hastalığı hastalarda heterojenite ve semptomların şiddeti ile karakterize edildiğinden, tedavi seçimi alt gruba dayanmalıdır. Klasik tedaviler, semptomların yönetimi için moleküllerin kullanımını ve ayrıca hastalığın kısa veya uzun süreli yönetimini kapsayabilecek MG'nin otoimmün mekanizmalarına etkili ilaçları içerir. MG'nin birinci basamak tedavilerinden biri, asetilkolinin yarı ömrünü arttıran ve AChR ile etkileşim kapasitesini optimize eden NMK'de asetilkolinesterazın inhibisyonudur. Piridostigmin 60 mg, gün içerisinde bölünmüş şekilde verilen MG hastalığının tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçtır (örneğin, her 6 saatte bir). Kısıtlı vakalarda, özellikle günlük rutinlerini tehlikeye atabilecek disfajisi ve diğer kas güçsüzlüğü olan hastalarda, ilacın yemeklerden önce verilmesi önerilir (62). MuSK

antikorları olan hastaların kolinesteraz inhibitörlerine zayıf yanıt verdiği ve bu stratejinin her zaman önerilmediğini gösterilmiştir. Erken veya geç başlangıçlı, timoma ve MuSK pozitif olan MG hastalarının çoğu, otoantikor üretimini ve etkilerini önlemek için immünosüpresif tedavi gerektirir. LRP4 pozitif MG'de hastalığın nispeten hafif olduğu ve her zaman immünosupresyon gerektirmediğine dikkat edilmelidir. Diğer yandan, oküler MG formu için immünosüpresif tedavi semptomları iyileştirebilir (pitoz ve diplopi) ve genel zayıflıktan koruyabilir (63) .

Kortikosteroidler, MG'de yaygın olarak kullanılan ilk immünsüpresif tedavi ajanları olarak kabul edilmektedir. Steroidler iltihabı azalttığı ve bağışıklık sisteminin aktivitesini azalttığı için, bu bileşikler sadece piridostigmin ile pozitif terapötik sonuçlar elde etmeyen hastalarda adjuvan olarak kullanılmıştır. MG için ideal tedavi konusunda fikir birliği yoktur (64). Bazı çalışmalar, beklenen sonuca ulaşana kadar günde 0,75-1 mg / kg prednizon veya prednizolondan yüksek bir dozla başlayan kortikosteroidlerin kullanımını bildirmekte ve daha sonra hasta herhangi bir semptom göstermediği en düşük dozu bulmak için ardışık düşük dozlar uygulanmaktadır. Bir hastanın birkaç yıl boyunca düşük dozlarda kalabileceğine inanılmaktadır. Diğer çalışmalar, yan etki riskini sınırlamak için kademeli olarak artan dozlarla olacak şekilde, düşük dozlarla başlamayı önermektedir. Prednizolon ve azatiyoprin ile kombine tedavinin jeneralize MG hastalarında yüksek oranda remisyonu sağladığı gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin uzun süreli uygulanmasının glikoz intoleransı, osteoporoz, aşırı vücut ağırlığı, hipertansiyon riskini artırdığı gösterildiğinden, kortikosteroid tedavisinin yakından izlenmesi gerekir (65). Steroid olmayan immünosüpresif ajanlar, kortikosteroidlerle beraber kullanılabilir. Azatiyoprin bir purin analogudur ve nükleik asit sentezini inhibe eder, T ve B hücrelerinin çoğalmasına engel olur. Azatiyoprin 2-3 mg / kg günlük dozla, MG'li hemen hemen tüm hastalarda etkili olan ilk tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, toksik etki riski olan gecikmiş etki (genellikle 6-15 ay sonra görülür) ve düşük tiyopürin metiltransferaz aktivitesi gibi bazı dezavantajlar gösterir. Tiyopürin metiltransferaz fenotipi, tedavinin başlamasından önce bile test edilebilir (66). Mikofenolat mofetil, aktifleştirilmiş T ve B hücrelerinde guanozin nükleotit sentezini seçici olarak kısıtladığı bilinen bir ön ilaçtır. İlk immünsüpresif tedavi başarısız olursa, kılavuzların çoğu bu ilacı orta derecede MG için önermektedir (67). Ancak lenfoproliferatif hastalık riskinin

artmasıyla ilgili hala bazı endişeler bulunmaktadır (68). Jeneralize MG ve timoma ile ilişkili MG tedavisinde etkili olduğu gösterilen ilk immünosüpresan ilaç, kalsinörin sinyalleme ile ilişkili olan siklosporindir. Başlangıçtaki siklosporin dozu 3 mg / kg / gündür, genellikle 2 doza bölünür. Biyolojik aktivitesinde, kortikosteroidlerle kombinasyon halinde de kullanılan bir makrolid antibiyotik olan takrolimus gibi siklosporine benzer başka antibiyotikler de vardır (69).

Metotreksat, dihidrofolat redüktazın inhibisyonundan sorumlu bir folat antimetabolitidir, böylece azatiyoprine benzer etkinlikle immünomodülatör etki gösterir. Benzerliklerinin yanı sıra, bu ilaç ikinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır ve ayrıca ilaç etkinliği ile ilgili klinik çalışmalara ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır (70). Alkilleyici bir ajan olan Siklofosfamid, DNA'nın guanin bazını değiştirir, sitotoksik etkiler gösterir ve böylece B ve T hücrelerinin proliferasyonunu durdurur. Bu tedavi yaklaşımları hastalığın şiddetli ve refrakter başlangıcı için terapötik bir seçenek olmaya devam etmektedir, ancak yeni alternatif immünoterapilerin keşfiyle birlikte ilacın zayıf tolere edilebilirlik profili nedeniyle, siklofosfamid MG'de nadiren kullanılmaktadır (71).

İntravenöz immünoglobulinler ve plazmaferez, genel MG'de akut şiddetli alevlenmeler cerrahi öncesi klinik sonuçları optimize etmek ve MG krizi durumunda kısa süreli immünoterapi için kullanılan terapötik seçeneklerdir. Bu iki terapi, şiddetli MG'li hastalarda etkinliği artırılarak ayrı ayrı kullanılır, ancak maksimum yanıt almak için bazen birlikte de uygulanabilir. Plazmaferez, MG krizi için önerilen tedavidir (72).

Timus, MG'de önemli bir role sahiptir. Erken başlangıçlı timik hiperplazili veya timomalı hastalar tedaviye iyi yanıt verirler. Bununla birlikte, timomalı hastalar daha kritik hastalığa sahiptir ve bu nedenle tümör çıkarılmadan tam remisyona ulaşamaz. Bu hastalar timektomi planlanması öncesi stabil olmalıdır (73,74).

2.7.2.Yenilikçi terapötik hedefler

İnsanlaştırılmış bir monoklonal antikor olan Eculizumab, kompleman C5 proteinini spesifik olarak bağlar, böylece C5a ve C5b'ye bölünmesine izin vermez. Kompleman sadece AChR antikorları tarafından aktive edilir, bu nedenle bu monoklonal antikor, diğer tedavilere dirençli olan jeneralize AChR pozitif MG hastaları için olası bir strateji olabilir (75). Refrakter AChR pozitif jeneralize MG hastalarıyla yapılan birkaç klinik çalışmada güvenliği ve etkinliği kanıtlanmıştır (76). Eculizumab, Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri (PNH) ve Atipik Hemolitik Üremik Sendrom gibi diğer hastalıkların tedavisi için zaten onaylanmış bir ilaçtır (77).

Rituksimab, B lenfositlerinde bulunan transmembran-protein CD20'ye karşı bir monoklonal antikordur. Bu protein - B hücrelerinin aktivasyonuna ve farklılaşmasına, makrofajların veya doğal öldürücü hücrelerin Fc reseptörüne bağlanmasına, membran atak kompleksinin aktivasyonunun tamamlanmasına ve ayrıca hücre apoptozunun indüksiyonu ile hücre aracılı lizis yoluyla yıkılmasına katkıda bulunur (78). Yayınlanan veriler ve bazı olgu serileri, rituksimabın AChR pozitif ve diğer tedavilere yanıt vermeyen jeneralize ve şiddetli hastalık formuna sahip MuSK pozitif hastalarda etkinlik gösterdiğini göstermektedir (79).

BAFF(B cell activating factor) - B hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması için bir sağkalım faktörü olarak çok önemlidir. Çalışmalar BAFF serum düzeylerinin AChR pozitif ve MuSK pozitif MG hastalarında arttığını, aktif AChR pozitiflerde anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Belimumab - BAFF'ı hedefleyen insan monoklonal antikor, B hücreleri üzerinde membrana bağlı bir BAFF yerine çözünen bir BAFF'ye bağlanır, böylece antikor üreten plazma hücrelerinde B hücresinin aktivasyonunda ve farklılaşmasında bir azalmaya neden olur (80,81).

Bortezomib, plazma hücrelerinde proteazom aktivitesinin bir inhibitörüdür, bu şekilde proteolitik yolları keser ve böylece plazma hücrelerinde protein birikmesine neden olarak hücre ölümüyle sonuçlanır. Deneysel MG'de, bortezomib klinik iyileşme gösteren AChR antikorlarında bir azalma sergilemiştir (82).

Refrakter MG için başka bir terapötik strateji otolog kök hücre nakli yaklaşımıdır, bu yaklaşım diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi halen deneme aşamasındadır (83).

2.8.Özel durumlar

2.8.1.Miyasteni ve Gebelik

MG, doğurganlık dönemindeki kadınları sıklıkla etkilemektedir. MG'li hastalarda gebelik, hastalık remisyonu elde edildikten sonra düşünülmelidir. Gebelik öncesi miyastenik semptomları kontrol altında olan bireylerin bir çoğunda gebeliğin iyi seyir göstermesi beklenir. Gebelikte MG semptomlarında kötüleşme ilk trimesterde ya da doğum sonrası olabilir. Gebelik sırasında piridostigmin kullanılabilir. İntravenöz AKEİ, uterin kontraksiyonlara neden olabileceği için kullanılmamalıdır. Prednison yine gebelikte kullanılabilen immünsupresiftir. Mikofenolat mofetil ve metotreksat teratojen oldukları için gebelikte kesin olarak kullanılmamalıdır. IVIG ve Plazmaferez zorunlu hallerde uygulanabilir. Eklampsi gelişmesi durumunda magnezyum sülfat nöromüsküler bloke edici olması nedeniyle MG'li gebelerde kullanılmamalıdır. Miyastenik anneden doğan bebeklerde neonatal MG açısından dikkatli olunmalı ve yakın takip edilmelidir (84).

2.8.2.Neonatal miyasteni

Doğurganlık çağında görülebilen bir rahatsızlık olması nedeniyle MG, gebelikte de rastlanan olası bir hastalıktır. İlk trimesterde miyasteni semptomlarının alevlenme olasılığı ortalama %20-40 dolaylarında olduğu saptanmış, doğum sonrası ilk haftalarda bu risk belirgin şekilde artar. Hastaların %10-20'sinde ilk 1-2 günden 3 aya kadar uzayabilen geçici neonatal miyasteni tablosu görülebilir. Bunun nedeni annenin antikorlarının (özellikle de AChR antikoru) bebeğe pasif geçişinden kaynaklanmaktadır. Anti-MuSK ile ilişkili MG'de bu durum çok ender görülür (85).

2.8.3.Miyasteni ve ilaç kullanımı

Birçok ilaç nöromüsküler kavşağı etkileyerek miyastenik hastanın durumunu bozabilir, hatta MG'nin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bunların arasında en dikkat edilmesi gereken ilaç grubu antibiyotiklerdir. Telitromisin, aminoglikozid grubu, flurokinolon grubu, linkomisin, makrolid grubu ve sulfametoksazol + trimetoprim gibi antibiyotikler miyasteniklere verilmemelidir, mutlaka verilmesi gereken durumlarda hastalıkta kötüleşme ve mekanik ventilasyon olasılığı göz önünde tutulmalıdır. Antiaritmikler (prokainamid, kinidin) ve beta-adrenerjik blokerler miyasteniye kötüleştirebilen ilaçlardandır. Depolarizan ilaçlar (süksinilkolin) dikkatle kullanılmalıdır. Magnezyum ve tomografi çekilirken kullanılan iyotlu kontrast madde de miyasteniye kötüleştirebilir.

Bu hastalarda, ilaçlar miyasteniye kötüleştirecek endişesiyle yetersiz tedavi uygulanması da ciddi bir problem oluşturur. Miyasteninin yanında ek hastalıkları da olan hastalarda ilaç kullanımında yarar/zarar oranına göre karar verilmelidir.

Miyastenik belirtileri artırmayan ilaçları bilmek de önemlidir. Rahatlıkla tercih edilebilecek ilaçlar arasında sefalosporin ve penisilin grubu antibiyotikleri, asetilsalisilik asit ve parasetamolu, SSRI grubu antidepresanları ve alprazolam sayılabilir (86).

Tablo 1. Miyastenide ilaç kullanımı

KULLANILMAMASI GEREKEN İLAÇLAR	Bazı antibiyotikler • Telitromisin • Aminoglikozidler (göz damlaları dahil) • Fluorokinolon • Makrolidler • Linkomisin • Sulfonamid • Sulfametoksazol + trimetoprim • Tetrasiklin • Polimiksin Beta blokerler Kalsiyum kanal blokerleri Kinin, kinidin (tonik dahil) Bazı antiepileptikler (Fenitoin, Gabapentin) Kürar ve türevleri Morfin ve diğer narkotik analjezikler Trankilizan ve barbitüratlar Amitriptilin Lityum Magnezyum içeren ilaçlar (laksatifler ve antiasidler dahil) D-penisilamin Östrojen içeren preparatlar Bazı göz damlaları (Timolol) Botulinum toksini
KULLANILMASINDA GENELLİKLE SAKINCA OLMAYAN İLAÇLAR	Bazı antibiyotikler • Sefalosporinler • Penisilinler (ampisilin dışında) Analjezikler • Parasetamol • Asetilsalisilik asit Antidepresanlar (SSRI, SNRI) Diyabet ilaçları Tiroid ilaçları Proton pompa inhibitörleri Yüksek doz magnezyum içermeyen vitaminler

2.9.Miyasteni ve kognisyon

Çevreden gelen duyuşal uyarıların kortekse iletildiğı ve işlenerek cevapların oluştuğı süreç kognisyon olarak adlandırılmaktadır. Bu süreçte davranışlarımız ve

hareketlerimizle cevapların ortaya çıkmasını sağlayan hafıza, dikkat hatırlama, dil kullanımı, oryantasyon, gibi temel becerilere ek, üst sistem kontrolü gerektiren problem çözme, karar verme, planlama gibi yeteneklerin tümü kognitif fonksiyon olarak adlandırılır (87).

İnsan yaşamının temeli olan kognitif beceriler, önemli ölçüde frontal lobun fonksiyonları ile sağlanır. Parietal ve temporal korteksler de bu süreçlere yardımcı rol oynar. Beynin davranışları düzenleyen ve kognitif fonksiyonlar aracılığı ile uzun süreli bellek ve öğrenme için bilgi işlemeyi başlatan bir bölgesi olarak prefrontal korteks rol oynar (88).

Yirmili yaşların ilk döneminde, kognitif fonksiyonlar en yüksek seviyeye ulaşır. Cinsiyet, yaş, eğitim süreci, alkol ve sigara, sistemik hastalıklar, sedanter yaşam, sosyal inaktivite, depresyon ve meslek gibi risk faktörleri kognitif fonksiyonları olumsuz etkileyebilir (89).

Kognitif bozukluklar merkezi sinir sisteminde zihinsel işlevlerin alt yapısı olan nöral sistemlerin, yani limbik-paralimbik yapılar ve heteromodal asosiasyon korteksleri ve onların subkortikal bağlantılarında yerleşik geniş boyutlu nörokognitif şebekelerin seçici olarak tutulduğu patolojik süreçlerin klinik göstergeleridir.

MG yaygın olarak nöromüsküler bileşkede bir bozukluk kabul edilirken, Merkezi Sinir Sistemi (MSS), kalp ve düz kaslar etkilenmez. İstemli kasların anormal yorgunluğu nöromüsküler kavşaktaki az sayıda fonksiyonel nikotinik asetilkolin reseptörlerinden (AChR'ler) kaynaklanmaktadır. Nikotinik AChR'ler, merkezde ve periferik sinir sisteminde, özellikle hipokampus, hipotalamus, orta beyin ve serebral kortekste bulunur. Merkezi kolinerjik sistemin bilişsel öğrenme ve bellek süreçlerine aracılık etmede önemli olduğu tespit edilmiştir. Bu varsayım, MG'nin , MSS kolinerjik tutulum hipotezini desteklemek için birçok çalışmaya yol açmıştır. Literatürde Miyastenia Gravis'in Merkezi sinir sistemi tutulumunu araştıran bazı çalışmalar mevcuttur. Sıklıkla, Merkezi Sinir Sisteminde kolinerjik yolla ilişkili olduğu bilinen bellek ile ilgili incelemeler yapılmıştır. Bir çalışmada 32 MG'si olan ve 33 sağlıklı birey kontrol grubu olarak kullanılarak, pupillometrik ölçümler yapılmış ve Wechsler Bellek Ölçeği (WMS) ve Hamilton Depresyon Derecelendirmesi(HAM-D

)uygulanmış. İki grup arasında HAM-D için anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen, MG'li hastalarda pupillometrik ölçüm sürelerinde uzama ve WMS'de skorunda azalma görülmüş. Bu çalışmanın sonuçları, Merkezi Sinir Sistemi'nin MG'de etkilenebileceğini ve MG'nin kognitif disfonksiyon ile ortaya çıkan merkezi kolinerjik etkilere sahip olduğu hipotezini desteklediğini göstermektedir (90).

Başka bir çalışmada MG'li 20 hasta, 20 sağlıklı denek ile karşılaştırılmış. Bilişsel durum, Mini-mental Durum İncelemesi [MMSE], Stanford-Binet İstihbarat Ölçeği 4. baskı [SBIS] ve Wechsler Bellek Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Doğrusal regresyon analizi kullanılarak ve yaş ve depresyon skorları kontrol edildikten sonra toplam bilişsel test skorları ile hastalık süresi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmış. ($p=0.045$) Bu çalışmanın sonucu olarak hafif/orta derece MG'li hastalarda bilişsel işlev bozukluğu olabileceği, bunun da hastaları yönetmede önemli olduğu vurgulanmış (91).

Yine bir çalışmada Myastenia Gravis (MG) hastalarında Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) bozulmuş kolinerjik iletim olasılığını araştırmak için, yeni tanı konulan 11 MG hastasında PR-VEP'ler, piridostigmin tedavisinden önce ve sonra test edilen ve 10 normal kişiden kaydedilenlerle kıyaslanmıştır. MG hastalarının PR-VEP'lerinin P100'ünün tedavi öncesi ve sonrası genliği, normal kontrol deneklerinden kaydedilenlerden ve gecikme süresi önemli ölçüde daha uzun saptanmıştır. Hasta grubunda tedaviden sonra P100 genliği önemli ölçüde iyileşmiş (92).

2015 yılında yayınlanan metaanalizde MG'li yetişkinlerin nöropsikolojik çalışmalarını incelemek için büyük veri tabanları araştırılmış. Ağırlıklı etki büyüklükleri bilişsel alan tarafında toplanmıştır. 300 kişiyi temsil eden sekiz çalışma dahil edilmiş. 16 bilişsel görevden 9'u (bilişsel alan kategorileri, MMSE, dil, işlem hızı, sözel öğrenme ve bellek (gecikmiş hatırlama belleği hariç) ve motor performansı) önemli etkilenmiş olabileceği ortaya konmuştur. MG hastaları, çeşitli bilişsel alanlarda MG olmayan kontrollerden önemli ölçüde daha kötü bilişsel performans sergiliyor görünmektedir (93).

2.10.Timus dokusu ve Modifiye Osserman Sınıflaması

Timus dokusu ve otoantikorlar arasında güçlü bir ilişki olduğu, timus bezindeki myoid hücrelerin embriyonik kas hücrelerine ileri derecede benzerlik gösterdiği bilinmekte olup, buna bağlı oluşan antikorların kas hücreleri üzerine etkisiyle miyastenik semptomların ortaya çıkmasına yol açtığı gösterilmiştir (94) . Bu noktadan hareketle, timus bezi çıkarılarak antikor üretimi durdurulması amaçlanmış ve ilk kez 1912 yılında Sauerbruch timus dokusunu çıkararak iyileşme sağladığını göstermiştir. Timektomi, 1939 yılında Blalock ve arkadaşları tarafından MG tedavisinde rutin hale getirilmiştir (95).

Hastalığın şiddetini belirlemek için kullanılan Osserman Sınıflaması: MG'yi 5 ana sınıfa ayırır (96).

Tablo 2. Osserman Sınıflaması

Grup I Oküler Form	Genellikle oküler kaslar olmak üzere tek bir kas grubu etkilenmiştir. Hastalarda pitoz ve diplopi görülür. Tutulum çok hafiftir.
Grup II-a Jeneralize	Kademeli başlangıçlı olup oküler semptomlarla beraber ekstremiteler kasları etkilenmiştir. Solunum kasları etkilenmemiştir.
Grup II-b	Bulbar kaslar etkilenmiştir. Solunum kasları etkilenmemiştir.
Grup III	Erken dönemde solunumun etkilenmesiyle birlikte hızlı başlangıçlı bulbar ve ekstremiteler güçsüzlüğü gelişir. Tutulum çok şiddetlidir.
Grup IV Geç başlangıçlı	Grup I ve II hastalarında, hastalığın yaklaşık olarak 2 yıl içinde alevlenmesi sonucu gelişir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın amacı

Bu çalışmada, Miyastenia gravis tanılı hastalarda bilişsel işlevlerin ve VEP incelemesinin normal sağlıklı popülasyonla arasındaki farklılıkları değerlendirmeyi planladık.

3.2. Hasta seçimi ve araştırmanın türü

1 Nisan 2020 ile 1 Nisan 2021 tarihleri arasında Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim dalına başvuran 18-80 yaş arası 30 MG tanısıyla takip edilen hasta grubu ve 31 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Kesitsel ve analitik olarak planladığımız bu çalışma tek merkezli olarak yürütüldü. Çalışmamız için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16.03.2020 tarihli ve 81316987/142 nolu sayılı kararla etik kurul onayı alındı. Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı kalındı. Tüm hastalardan çalışma öncesinde yazılı olarak bilgilendirilmiş onam alındı.

Klinik olarak stabil seyreden atak döneminde olmayan MG hastalarında, demografik özellikler (cinsiyet, yaş, eğitim durumu), klinik parametreler (klinik sınıflama, hastalık şiddeti, anti- AChR antikor pozitifliği, timektomi varlığı, kullandığı ilaçlar) kaydedildi. Ek olarak, Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği (MoCA), görsel işitsel sayı dizileri testi, Stroop testi uygulandı. Hasta ve kontrol gruplarına VEP yapıldı.

3.2.1. Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmamızda MG'li hastalar, antikor durumuna göre ACh reseptör antikoru pozitif, musk antikoru pozitif ve seronegatif olarak, timik patoloji olup olmamasına göre, oküler ve jeneralize formlara göre ve başlangıç yaşına göre gruplandırıldı ve alt gruplar arası farklılıklar incelendi. Hasta grubu atak döneminde olmayan, remisyonundaki hastalardan seçildi.

Kontrol grubu kronik ve metabolik hastalık öyküsü olmayan, alkol ve madde bağımlılık öyküsü olmayan sağlıklı erişkinlerden seçildi. Hasta ve kontrol grubunun herhangi bir psikiyatrik ya da ek nörolojik hastalığı yoktu. Tüm ölçümler, hastaların testlerden 2-3 saat önce piridostigmin alması sonrası ve 8 saatlik uykudan sonra 10.00-13.00 arasında gerçekleştirildi. Yine kontrol grubu sağlıklı erişkinler için aynı saat aralığında ve 8 saat uyku sonrası testler uygulandı.

Çalışmaya dahil edilme Kriterleri:

- 1-MG tanısı almış olmak
- 2-18 yaşından büyük,80 yaşın altında kadın ya da erkek olmak
- 3-Klinik değerlendirme formlarını doldurmaya yeterli kognitif düzeyde olmak
- 4-Çalışma için bilgilendirilmiş gönüllü onamını vermek

3.2.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 1-MG hastaları için atak döneminde olmak,
- 2-Hasta ve kontrol grubu için; Ek psikiyatrik hastalık öyküsü(DSM-V tanı ölçeklerine göre psikotik bozukluk, mental retardasyon, bipolar bozukluk, yeme bozukluğu gibi tanısı almak)
- 3-Alkol, madde bağımlısı olmak
- 4-Ek nörolojik hastalığı olmak(İnme, Epilepsi, Demans, Parkinson)
- 5-Ek başka kronik ya da metabolik hastalığı bulunmak (Malignite, DM, hipotiroidi, vit B12-folat eksikliği, KBY)
- 6-Antidepresan veya anksiyolitik ilaç kullanıyor olmak

3.3. Klinik değerlendirme lekleri

3.3.1. Montreal bilişsel değerlendirme(Montreal Cognitive Asssessment: MoCA)

Montreal bilişsel değerlendirme leği, hafif bilişsel bozukluğu saptamak amacıyla Nasreddine ve ark. tarafından geliştirilmiş kısa ve uygulaması kolay bir testtir.

Bu test dikkat, yürütücü işlevler, lisan, bellek, soyut düşünce, görsel yapılandırma, hesaplama ve yönelim gibi bilişsel işlevlerin farklı alt gruplarını değerlendirmeyi amaçlar. Yaklaşık 10 dakika gibi kısa bir sürede uygulanabilmektedir. Elde edilebilecek en yüksek puan 30 tam puandır. 21 puan ve üzeri normal sınır olarak kabul edilmiştir (97).

Türkçe geçerlilik, güvenilirlik alışması Selekler ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve ülkemizdeki sağlıklı bireyleri hafif bilişsel bozukluk olan bireylerden ayırt etme puanı 21 olarak belirlenmiştir (98). EK-1

3.3.2. Stroop testi

Test ilk olarak Stroop tarafında 1935 yılında geliştirilmiştir. Testin Türk formu için BİLNOT bataryasının standardizasyonu sırasında uygulama ve kayıt formları geliştirilmiştir (99).

Stroop testi, iletişim sistemlerinde iletilmek istenen bilgiye ek olarak başka bilgilerin de alıcıya ulaşması olarak adlandırılan enterferansa karşı koyabilme, cevap eğilimini bastırabilmeye hassas bir testtir. Stroop testinde bozucu olay, yazılan kelimelerdeki renk adlarını okumanın, renkleri ifade eden sözcükleri okumaktan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır. Orijinal testin ilk çıkışından beri birçok farklı versiyonu sunulmuştur, ancak ana ilke aynıdır (100).

Test dört kısımdan meydana gelmektedir. Zamanla teste renk ismi olmayan kelimelerin rengini okuma kısmı ilave olmuştur. Karakaş ve arkadaşları tarafından Türkçeye derlemeleri yapılmıştır (101).

EK-2: Stroop testi formunun içeriği

1. Bölüm 1.kart Siyah basılmış renk isimleri okuma
2. Bölüm 2.kart Farklı renkte basılmış renk isimleri okuma
3. Bölüm 3.kart Renkli basılmış kareler Rengi söyleme
4. Bölüm 4.kart Farklı renkte basılmış renk isimleri Rengi söyleme
- 5.Bölüm. Farklı renkte basılmış renk isimlerinin basım renklerini söyleme

Testte öncelikle bir “okuma eğilimi” oluşturulur; kişiden renksiz ve renkli kelimelerin, renk adlarını (kırmızı, yeşil, mavi, sarı)okuyabildiği kadar hızlı ve doğru okuması söylenir. Sonrasında kişiden renkli karelerin rengini söylemesi istenir. Bir sonraki basamakta enterferans durumunda, kişiye renk isimleri yazılı bir kart verilir, burada her bir renk ismi bir başka renkte yazılmıştır (örneğin kırmızı kelimesi mavi renkte, mavi kelimesi yeşil renkte). Burda kişiden, bu kelimeleri okuma yönündeki eğilimini engellemesi ve o renk ismi hangi renk mürekkeple yazılmış ise bu rengin adının okunması söylenir. Test değerlendirilirken hastanın her iki aşamayı bitirmesi için geçen süreler ile bu sürelerin farkı ve doğru, yanlış,düzeltilme sayıları hesaplanır (102).

Stroop testi; seçici dikkati, konsantrasyonu, bilgi işleme hızını ölçmeyi amaçlayan bir testtir. Görsel yetenek ayrıca önemlidir ve renk körlüğü olması testin uygulanmasına engel olur. Stroop performansı yaşla olumsuz olarak etkilenir. Stroop testinin frontal beynin bölgesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (103).

3.3.3. Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi

Geniş bir norm aralığı bulunan test, 6-90 yaş arası bireylere uygulanır. Kısa Süreli Bellek'i değerlendirir. Aracın Türk standardizasyonunu GİSD-B olarak Sirel Karakaş ve Ayşe Yalın geliştirmiştir.

Sürekli dikkat, görsel-mekânsal biliş, ileriye doğru bozucu etkiyi ölçer. GİSD-B, kısıtlı kapasiteyi temsil eden sayı uzamı frontal lob işlevselliğini içerir ve yönetici işlevler bağlamında değerlendirir.

Test toplam 4 alt testten oluşur: İşitsel sözel, görsel sözel, işitsel yazılı, görsel yazılı. Test malzemesi 4 kitapçık ve 2 kart, kağıt, kronometre, kurşunkalem ve silgiden oluşmaktadır. Test 1977'de Koppitz tarafından geliştirilmiştir. Prefrontal korteks ve Hipokampus işlevlerini yansıtmada hassastır.

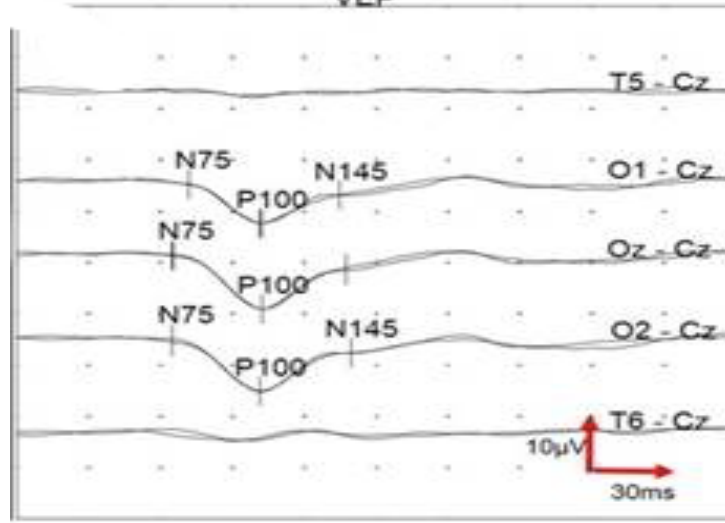
Dört alt testin puanlaması doğru hatırlanan en uzun dizideki rakam sayısı olarak yapılır (alınabilecek en yüksek puan: 9). Alt test puanlarının farklı birleşimlerinden altı birleşik puan (işitsel uyarım, görsel uyarım, sözel anlatım, yazılı anlatım, duyu-içi kaynaşım, duyular-arası kaynaşım) hesaplanır. Toplam puan, alt test puanlarının toplamından hesaplanır (104).EK-3

3.3.4.VEP (Görsel uyarılmış potansiyeller)incelemesi

Uyandırılmış potansiyeller(UP), MSS nin elektriksel aktivitesinde dışarıdan gelen uyarana cevap olarak oluşan değişikliklerin kaydedilmesi ile duyu yollarındaki iletim hakkında bize yardımcı olan incelemelerdir. UP incelemesinde uygulanan duyuusal uyarının verilmesi sonrası, belirli zaman periyoduna ait sinirsel sinyaller, kafa ve omurga üzerine yerleştirilen elektrodlar ve amplifikatör sistemi yardımıyla kaydedilir ve elektronik ortalama yapılarak aktarılır.

Görsel Uyandırılmış Potansiyeller (Visual Evoked Potentials=VEP) olarak adlandırılan VEP incelemesinde retinadan başlayarak oksipital kortekse uzanan görme yollarının işlevini değerlendirmek amaçlanır. Ön (prekiazmatik) görme yollarındaki iletim sorunlarını yansıtmada yardımcıdır. Uyarın kaynağı olarak aralıklı parlayan ışıık(Flaş VEP olarak adlandırılır) ya da belirgin patern uyarıcı kullanılabilir. Patern uyarıcı, lezyonları belirlemede daha duyarlıdır. Patern VEP incelemesinde ekranda gösterilen siyah-beyaz renkte dama tahtası şeklinde bir görsel uyarın kullanılır. Saniyede bir iki kez bu şeklin kareleri renk değiştirerek siyahlar beyaza, beyazlar siyaha dönüşür (patern reversal) ve bu sırada hastanın başına yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kayıt yapılır. Hastanın varsa kırma kusurları düzeltilerek, hasta ekranın 1 m kadar uzaklıkta karşısına oturutulur, sıra ile bir gözü kapatılıp diğer gözü ile ekranın ortasındaki fiksasyon noktasına bakması istenir. Kayıtlamalar genellikle oksipital orta hat (Oz) ve paramedian (O1 ve O2) bölgeden yüzeysel elektrotlarla yapılır.

Elde edilen kortikal yanıt genellikle, ilk olarak bir negatif pik (N75), ardından büyük bir pozitif dalga (P100) ve daha sonra negatif bir pik (N145) ten oluşur. VEP latansı P100 dalgasının tepe latansı olarak okunur ve bu değer 60 yaşı altındakilerde 115-120 msn altı normal kabul edilir. Ancak her laboratuvarın, kullandığı monitörün tipi ve büyüklüğüne, karelerinin büyüklüğüne göre kendi normal değerleri mevcuttur. Anormal VEP, kortikal yanıtın tamamen kaybı, P100 latansının anormal derecede uzun olması veya gözler arasındaki latans farkının normal değerlerin üzerine çıkması şeklinde olabilir (105).



Resim 1:VEP dalgaları

Negatif dalgaların gerek amplitüdü gerekse gecikmesi (latansı) normal bireyler arasında oldukça geniş varyasyonlar gösterir. Bu nedenle klinik uygulamada VEP'in değerlendirilmesi yalnızca ilk rastlanan, geniş, pozitif dalgayla yapılır. Bu dalga genellikle uyarandan 100 milisaniye sonra ortaya çıktığından P100 veya P2 dalgası olarak adlandırılır. P100 dalgasının amplitüdü de oldukça geniş varyasyonlar gösterebilmektedir. Bu nedenle genellikle değerlendirilen dalganın uyarandan sonra ortaya çıkış süresidir (gecikme: latans) (106).

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapıldı. Sürekli değişkenlere ait veriler Ortalama±Standart Sapma şeklinde verildi. Gruplar arası farklar parametrik durumlar için Bağımsız Örneklem T Testi veya Tek Yönlü Varyans Analizi (Anova); parametrik olmayan durumlar için ise Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis Varyans Analizi ile incelendi. p değerleri 0.05'den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda hazır istatistik yazılımı kullanıldı. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY).

4.BULGULAR

4.1.Katılımcıların demografik bilgilerinin dağılımı

Çalışmaya 30 hasta ve 31 kontrol olmak üzere toplam 61 olgu alındı. Hastaların yaş ortalaması 53,57 (SS= 13,30)'du. Kontrollerin yaş ortalaması 54,42 idi(SS= 11,70). Kontrol grubun 14'ü kadın (%53,6), 17'si erkekti (%46,9). Hasta grubun 13'ü kadın (%46,4), 17'si erkekti (%53,6).

Hasta ve kontrol gruplarının eğitim durumları: 42 kişi 8 yıl ve daha az eğitim almış, 12 kişi lise mezunu, 7 kişi üniversite mezunuydu. Kontrollerin eğitim durumları: 23 kişi 8 yıl ve daha az eğitim almış, 6 kişi lise mezunu, 2 kişi üniversite mezunuydu. Hastaların eğitim durumları: 19 kişi 8 yıl ve daha az eğitim almış, 6 kişi lise mezunu, 5 kişi üniversite mezunuydu. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi açısından anlamlı fark yoktu. (sırasıyla p değerleri; yaş için p değeri= 0,791, cinsiyet dağılımı için p= 0,999, eğitim durumları için p değeri= 0,438)

Tablo 3. Miyasteni ve kontrol grubu sosyodemografik verilerinin değerlendirilmesi

		Grup				p
		Hasta(n=30)		Kontrol(n=31)		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	13	46,4	14	53,6	0,999#
	Erkek	17	53,1	17	46,9	
Eğitim durumu	8 Yıldan Az	19	43,2	23	56,8	0,438#
	Lise Mezunu	6	66,7	6	33,3	
	Üniversite	5	71,4	2	28,6	
		$\bar{x}$	SS	$\bar{x}$	SS	
Yaş		53,57	13,30	54,42	11,70	0,791

p: Bağımsız Örneklem T Testi, # Ki-Kare Testi

4.2.Hasta grubun hastalık özellikleri ve alt grupları

Hasta grubun 14'ü erken başlangıçlı MG(%46,7), 16'sı geç başlangıçlı MG idi(%53,3). Erken başlangıçlı 14 hastanın 8'i kadın, 6'sı erkekti. Geç başlangıçlı 16 hastanın 5'i kadın, 11'i erkekti.

Hasta grupta 16 hastada ACh reseptör antikoru pozitif (%53,3), 3 hastada MuSK antikoru pozitif (%10), 11 hasta seronegatif(%36,7). Hastaların 10'u oküler miyasteni grubunda (%33,3), 20'si jeneralize miyastenydi(%66,7).

Timik patoloji açısından alt gruplamada, 24 hasta normal(%80), 0 hastada timik hiperplazi (%0) , 6 hastada timoma (%20) saptanmıştı. Hastaların 24'ünde miyastenik kriz öyküsü yoktu (%80), 6' sında ise en az bir kez miyastenik kriz geçirme öyküsü mevcuttu(%20). Hastalık takip süresi ortalama 56,10 ay (1-360 ay) idi.

MG'ye yönelik ilaç kullanımları; sadece Mestinon kullanan 12 hasta (%40,0), Mestinon + Azatiopurin kullanan 3 hasta (% 10), Mestinon+Prednol 2 hasta (%6,7), Mestinon+Azt+Prednol kullanan 6 hasta (%20), Mestinon+Ivıg 3 hasta (%10) , Mestinon+Prednol+Ivıg kullanan 1 hasta (%3,3), diğer tedaviler (prednol +AZT,Siklofosfamid,..)3 hasta (%10).

Osserman Sınıflamasına göre hastaların 10'u göre Evre 1(%33,3), 11'i Evre 2a (%36,7) , 8'i Evre 2b (%26,7), 1 hasta Evre 3 (%33,3) , 0 hasta Evre 4 (%0) idi. Hastaların 23'ünde yoğun bakım yatış öyküsü (%76,7) mevcuttu, 7 'sinde yoğun bakım yatış öyküsü yoktu(%23,3).

Tablo 4. Miyasteni grubunun klinik ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi

Hastalık Başlangıç Yaşı	Erken Başlangıçlı	14	46,7
	Geç Başlangıçlı	16	53,3
Timik Patoloji	Normal	24	80,0
	Hiperplazi	0	0,0
	Timoma	6	20,0
Otoantikor	AChR antikor	16	53,3
	MuSK antikor	3	10,0
	Seronegatif	11	36,7
Aldığı Tedaviler	Mestinon	12	40,0
	Mestinon+Azt	3	10,0
	Mestinon+Prednol	2	6,7
	Mestinon+Azt+Prednol	6	20,0
	Mestinon+Ivıg	3	10,0
	Mestinon+Prednol+Ivıg	1	3,3
	Diğer	3	10,0
Miyastenik Kriz	Yok	24	80,0
	Var	6	20,0
Osserman Sınıflaması	Evre-1	10	33,3
	Evre-2a	11	36,7
	Evre-2b	8	26,7
	Evre-3	1	3,3
	Evre-4	0	0,0
YB Yatış	0	23	76,7
	1	7	23,3
Miyasteni Türü	0	10	33,3
	1	20	66,7

Azt:Azatiopürin

Hastalık alt grupları incelendiğinde toplam 10 Oküler miyasteni hastasından 6 sında AChR antikoru pozitif, 4'ünde otoantikor saptanmamış, seronegatifti. 20 Jeneralize miyasteni hastasının otoantikorlara göre sınıflaması incelendiğinde:10'u AChR antikoru pozitif (%50),3'ü Musk antikoru (%15,0) , 7'si seronegatifti(%35). Miyastenik kriz geçiren toplam 6 hastanın 4'ü AChR antikoru pozitif gruptan,2 'si seronegatif gruptandı.

Hastalık başlangıç yaşına göre ayrımda hastaların 14'ü erken başlangıçlı grupta idi. Bunların otoantikorlara göre ayrımı ise şöyledir:5'i AChR antikoru pozitif, 2'si MuSK antikoru pozitif, 7'si seronegatifti. 16 hasta geç başlangıçlı MG olup, otoantikorlara göre alt gruplar: 11'i AChR antikoru pozitif, 1'i MuSK antikoru pozitif, 4'ü seronegatifti.

Osserman Sınıflamasına göre hastaların 10'u göre Evre 1(%33,3), 11'i Evre 2a (%36,7) , 8'i Evre 2b (%26,7),1 hasta Evre 3 (%33,3) ,0 hasta Evre 4 (%0) idi. Evre-1 olan 10 hastanın 6'sı AChR antikoru pozitif, 4'ü seronegatifti. Evre-2a olan 11 hastanın 4'ü AChR antikoru pozitif, 2'si MuSK antikoru pozitif, 5'i seronegatifti. Evre-2b olan 8 hastanın 5'i AChR antikoru pozitif, 1'i MuSK antikoru pozitif, 2'si seronegatifti. Evre-3 olan 1 hasta AChR antikoru pozitif.

Tablo 5. Miyastenide alt grup karşılaştırmaları

		Otoantikör						p
		AChR antikoru		MuSK antikoru		Seronegatif		
		n	%	n	%	n	%	
Timik Patoloji	Normal	13	54,2	3	12,5	8	33,3	0,569
	Timoma	3	50,0	-	-	3	50,0	
Miyasteni Türü	Oküler	6	60,0	-	-	4	40,0	0,434
	Jeneralize	10	50,0	3	15,0	7	35,0	
Miyastenik	Yok	12	50,0	3	12,5	9	37,5	0,600
Kriz	Var	4	66,7	-	-	2	33,3	
Yoğun	Bakım yok	12	52,2	3	13,0	8	34,8	0,597
Yatışı	var	4	57,1	-	-	3	42,9	
Osserman Sınıflaması	Evre-1	6	60,0	-	-	4	40,0	0,673
	Evre-2a	4	36,4	2	18,2	5	45,5	
	Evre-2b	5	62,5	1	12,5	2	25,0	
	Evre-3	1	100,0	-	-	-	-	
	Evre-4	-	-	-	-	-	-	
Hastalık	Erken	5	35,7	2	14,3	7	50,0	0,194
Başlangıç Yaşı	Geç	11	68,8	1	6,3	4	25,0	

p: Ki-Kare Testi

4.3. Nöropsikolojik Değerlendirme

4.3.1. Gruplara göre MOCA testi kıyaslamaları

Olguların dikkat, yürütücü işlevler, lisan, bellek, soyut düşünce, görsel yapılandırma, hesaplama ve yönelim gibi bilişsel işlevlerin farklı alt gruplarını değerlendirmek için uygulanan MOCA testi skorları değerlendirildiğinde: MOCA testi alt başlıklarından MOCA 9-soyut düşünme ($p= 0,043$), kontroller hastalara göre daha kötü performans sergileyerek istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Toplam skorlamada ve diğer alt başlıklarda, kontrol grubu hasta grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(MOCA toplam $p= 0,124$).

Tablo 6. Gruplara göre MOCA puan dağılımı

	Grup						p
	Hasta			Kontrol			
	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	
MOCA1	0,47	0,51	0	0,23	0,43	0	0,093
MOCA2	0,50	0,51	0,50	0,53	0,51	1,00	0,162
MOCA3	2,60	0,67	3,00	2,17	0,83	2,00	0,156
MOCA4	2,53	0,57	3,00	2,20	0,85	2,00	0,360
MOCA6	5,20	0,96	5,50	4,37	1,30	4,50	0,136
MOCA7	1,67	0,48	2,00	1,33	0,76	1,50	0,351
MOCA8	0,80	0,41	1,00	0,77	0,43	1,00	0,458
MOCA9	1,17	0,79	1,00	0,50	0,73	,00	0,043*
MOCA10	3,33	1,45	4,00	3,33	1,40	4,00	0,868
MOCA11	6,00	0	6,00	5,97	0,18	6,00	0,325
MOCATOPLAM	24,33	2,89	24,00	21,40	4,25	21,00	0,124

p: Mann Whitney U Testi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

4.3.2. Gruplara göre Stroop test sonuçları

Hasta ve kontrol gruplarının seçici dikkati, konsantrasyonu, bilgi işleme hızını ölçmeyi amaçlayan Stroop testi verileri değerlendirildiğinde; testi tamamlama süreleri açısından sonuçlar Tablo 7’de verilmiştir. Gruplar arasında Stroop 2.bölüm için süre açısından kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmış olup, kontrol grubunda test tamamlama süresi uzun saptanmıştır(Stroop 2 süre $p= 0,017$). Diğer bölümlerde süreler arasında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7. Stroop testi sonuçları ile Miyasteni-Kontrol grubu karşılaştırma

	Grup						p
	Hasta			Kontrol			
	Standart			Standart			
	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
Stroop 1 süre	12,12	1,76	11,90	14,10	5,27	12,60	0,056
Stroop 2 süre	13,36	3,63	12,37	17,35	8,16	15,20	0,017*
Stroop 3 süre	16,86	4,95	15,55	17,79	6,87	16,20	0,548
Stroop 4 süre	26,61	9,73	25,49	25,41	8,04	23,80	0,602
Stroop 5 süre	33,92	8,71	34,25	33,60	10,17	33,70	0,899

p: Bağımsız Örneklem T Testi. (* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı)

Hasta grubun kendi içerisinde oküler ve jeneralize MG gruplarında Stroop süreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 7.1)

Tablo 7.1.Stroop test sürelerinin Oküler ve Jeneralize MG hastalarında karşılaştırılması

	Miyasteni türü						p
	Oküler			Jeneralize			
	Standart			Standart			
	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
Stroop 1 süre	12,34	1,92	11,90	12,01	1,71	11,80	0,644
Stroop 2 süre	13,45	4,59	11,80	13,32	3,18	12,75	0,552
Stroop 3 süre	14,93	3,42	13,35	17,82	5,37	16,95	0,146
Stroop 4 süre	24,46	9,68	21,85	27,69	9,83	26,14	0,367
Stroop 5 süre	31,90	7,55	32,05	34,93	9,25	34,65	0,356

p: Mann Whitney U Testi, * p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

Hasta grubun kendi içerisinde otoantikorlara göre alt grup Stroop süreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.(Tablo 7.2.)

Tablo 7.2.Stroop test sürelerinin antikorlar gruplarına göre MG hastalarında karşılaştırılması

	otoantikor									p
	AChR antikorlu			MuSK antikorlu			Seronegatif			
	Standart			Standart			Standart			
	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
Stroop süre 1	12,68	1,85	12,10	11,94	2,17	12,31	11,35	1,32	11,18	0,697
Stroop süre 2	14,68	3,90	13,23	11,98	2,20	12,14	11,83	2,90	11,30	0,585
Stroop süre 3	17,96	5,23	17,40	15,33	1,31	14,90	15,68	5,04	13,60	0,586
Stroop süre 4	28,88	9,77	26,74	25,90	2,16	25,28	23,50	10,57	20,30	0,484
Stroop süre 5	37,08	8,47	36,25	32,86	5,68	34,70	29,61	8,31	30,30	0,586

p: Kruskal Wallis Varyans Analizi.(* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı)

Hasta grubun kendi içerisinde miyastenik kriz geçirme öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında Stroop süreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7.3. MG hastalarında miyastenik kriz geçirme öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında Stroop test süreleri karşılaştırılması

	Miyastenik kriz						p
	Yok			Var			
	Standart			Standart			
	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
Stroop 1 süre	12,11	1,90	11,90	12,15	1,19	12,16	0,815
Stroop 2 süre	13,36	3,79	12,11	13,37	3,22	12,75	0,717
Stroop 3 süre	16,94	5,25	15,25	16,53	3,84	17,20	0,775
Stroop 4 süre	26,91	10,42	25,14	25,42	6,91	27,35	0,917
Stroop 5 süre	33,94	8,91	33,75	33,82	8,64	36,07	0,717

p: Mann Whitney U Testi(* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı)

Hasta grubun kendi içerisinde timüs patolojilerine göre ayrılan gruplar arasında Stroop süreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7.4 MG hastalarında timik patolojiye göre gruplar arasında Stroop test süreleri karşılaştırılması

	Timik patoloji						p
	Normal			Timoma			
				Standart			
	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
Stroop 1 süre	12,18	1,86	11,90	11,87	1,41	11,98	0,697
Stroop 2 süre	13,59	4,00	12,11	12,45	1,24	12,75	0,999
Stroop 3 süre	16,42	5,05	14,95	18,63	4,46	17,40	0,146
Stroop 4 süre	25,93	9,85	25,14	29,33	9,61	27,35	0,468
Stroop 5 süre	33,87	9,23	34,00	34,12	6,92	34,30	0,795

p: Mann Whitney U Testi * p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

Hasta grubun kendi içerisinde tedavi gruplarında steroid alan ve almayanlar arasında Stroop süreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 7.5. MG hastalarında steroid tedavisi alan ve almayan gruplar arasında Stroop test süreleri karşılaştırılması

	Steroid Kullanımı						p
	Steroid Alan			Steroid Almayan			
	Standart			Standart			
	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
Stroop 1 süre	12,18	1,82	11,80	11,97	1,70	12,00	0,874
Stroop 2 süre	13,29	3,70	12,08	13,53	3,66	12,80	0,651
Stroop 3 süre	15,61	3,69	14,90	19,77	6,40	17,90	0,081
Stroop 4 süre	24,89	8,56	23,80	30,62	11,59	28,30	0,161
Stroop 5 süre	33,46	9,18	33,50	35,00	7,89	34,50	0,874

p: Mann Whitney U Testi(* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı)

Hasta ve kontrol gruplarının Stroop testi için hata sayılarının sonuçları Tablo 7.6’da verilmiştir. Gruplar arasında hata sayıları açısından kıyaslandığında Stroop bölüm 2 hata sayısı kontrol grubunda hasta grubunda daha fazla olup, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p= 0,023$). Diğer bölümlerde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 7.6 Stroop testi hata sayılarının Miyasteni-Kontrol grubu karşılaştırması

	Grup						p
	Hasta			Kontrol			
	Standart			Standart			
	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
Stroop 1 hata	0	0	0	0,32	0,18	0	0,325
Stroop 2 hata	0	0	0	0,30	0,69	0	0,023*
Stroop 3 hata	0,03	0,18	0	0,64	0,36	0	1,00
Stroop 4 hata	0,27	1,14	0	0,13	0	0	0,147
Stroop 5 hata	1,70	2,47	1,00	1,48	2,08	1,00	0,934

p: Mann Whitney U Testi. (* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı)

Hasta ve kontrol gruplarının Stroop testi için düzeltme sayılarının sonuçları Tablo 7.7’de verilmiştir. Gruplar arasında düzeltme sayıları açısından kıyaslandığında Bölüm 4 ve 5 için düzeltme sayıları kontrol grup için hasta gruba göre daha kötü saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olup ($p= 0,029$), diğer bölümlerde anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 7.7 Stroop testi düzeltme sayılarının Miyasteni-Kontrol grubu karşılaştırması

	Grup						p
	Hasta			Kontrol			
	Standart						
	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
Stroop1 düzeltme	0,03	0,18	0	0,03	0,18	0	0,981
Stroop 2 düzeltme	0,13	0,43	0	0,26	0,63	0	0,453
Stroop 3 düzeltme	0,47	0,63	0	0,35	0,55	0	0,493
Stroop 4 düzeltme	0,50	0,86	0	0,90	0,83	1,00	0,029*
Stroop 5 düzeltme	1,43	1,48	1,00	2,06	1,38	2,00	0,029*

p: Mann Whitney U Testi* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

4.3.3. Gruplara göre Görsel İşitsel Sayı Dizileri testi sonuçları

Hasta ve kontrol gruplarının GISD-B alt grup sonuçları Tablo 8’de verilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Tablo 8. GISD-B tablosu Miyasteni-kontrol karşılaştırma – Temel Puanlar

	Grup						p
	Hasta			Kontrol			
	Standart			Standart			
	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
İşitsel Sözel Alt Test	4,67	1,09	4,50	4,39	1,34	4,00	0,375
Görsel Sözel Alt Test	4,70	1,26	4,50	4,19	1,33	4,00	0,132
İşitsel Yazılı	4,93	1,01	5,00	4,71	1,37	4,00	0,473
Görsel Yazılı	4,60	1,54	4,00	4,60	1,48	4,00	0,642

GISD-B:Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi, p: Bağımsız Örneklem T Testi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

GISD-B için birleşik puanlar incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.(Tablo 8.1)

Tablo 8.1 GISD-B tablosu Miyasteni-kontrol karşılaştırma – Birleşik Puanlar

	Grup						p
	Hasta			Kontrol			
	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	
İşitsel Uyarım	9,60	1,87	9,00	9,10	2,60	8,50	0,390
Gorsel Uyarım	9,27	2,48	9,00	8,61	2,56	8,00	0,316
Sozel Anlatım	9,33	2,11	9,00	8,58	2,50	8,00	0,209
Yazılı Anlatım	9,53	2,26	9,00	8,84	3,05	8,00	0,318
Duyu İçkayn	9,27	2,43	9,00	8,81	2,65	8,00	0,483
Duyular Arası	9,60	2,01	9,50	8,90	2,54	8,00	0,241
Toplam Puan	18,87	4,10	18,00	17,71	5,01	16,00	0,329

GISD-B:Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi

p: Bağımsız Örneklem T Testi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

Hasta grupta miyasteni alt türüne göre yapılan değerlendirmede oküler ve jeneralize grupta GISD-B alt grup sonuçları incelendiğinde işitsel uyarım ($p=0,033$),görsel uyarım ($p=0,035$),yazılı anlatım ($p=0,004$) skorlarında oküler miyasteni grubunun jeneralize gruba kıyasla anlamlı olarak daha iyi sonuçla ilişkili olduğu saptanmıştır. Sözel anlatım birleşik puanının ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.($p=0,153$)

Tablo 8.2 GISD-B tablosu Miyasteni alt gruplara göre kıyaslama

	Miyasteni türü						p
	Oküler			Jeneralize			
	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	
İşitsel Uyarım	5,30	1,16	5,00	4,35	,93	4,00	0,033*
Gorsel Uyarım	5,40	1,26	5,50	4,35	1,14	4,00	0,035*
Sozel Anlatım	5,30	,82	5,00	4,75	1,07	5,00	0,153
Yazılı Anlatım	5,80	1,93	5,00	4,00	,86	4,00	0,004*

GISD-B:Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi

p: Mann Whitney U Testi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

Hastaların otoantikorlara göre alt gruplara göre incelendiğinde GISD-B birleşik test alt grupları arasında 3 grupta anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8.3 GISD-B tablosu Miyasteni antikor alt gruplarına göre kıyaslama

	Otoantikör									p
	AChR antikoru			MuSK antikoru			Seronegatif			
	Standart			Standart			Standart			
	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
İşitsel Uyarım	4,50	,73	4,50	4,00	1,00	4,00	5,09	1,45	5,00	0,260
Gorsel Uyarım	4,50	1,03	4,00	5,33	,58	5,00	4,82	1,66	5,00	0,423
Sozel Anlatım	4,87	,89	5,00	4,00	1,00	4,00	5,27	1,10	5,00	0,106
Yazılı Anlatım	4,31	,95	4,00	3,33	,58	3,00	5,36	2,06	5,00	0,067

GISD-B:Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi

p: Kruskal Wallis Varyans Analizi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

MG'li hastalarda miyastenik kriz geçirme öyküsü olan ve olmayan gruplar incelendiğinde GISD-B birleşik test alt grupları arasında iki grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 8.4 GISD-B tablosu Miyastenik kriz öyküsüne göre kıyaslama

	Miyastenik kriz						p
	Yok			Var			
	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	
İşitsel Uyarım	4,75	1,15	4,50	4,33	,82	4,50	0,566
Gorsel Uyarım	4,75	1,33	4,50	4,50	1,05	4,50	0,768
Sozel Anlatım	4,92	1,06	5,00	5,00	,89	5,00	0,828
Yazılı Anlatım	4,67	1,71	4,00	4,33	,52	4,00	0,957

GISD-B:Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi

p: Mann Whitney U Testi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

Hastaların timik patolojiye göre alt gruplara göre incelendiğinde GISD-B birleşik test alt grupları arasında gruplar anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 8.5 GISD-B tablosu Miyasteni timüs patolojisine göre alt gruplarda kıyaslama

	Timik patoloji						p
	Normal			Timoma			
				Standart			
	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
İşitsel Uyarım	4,71	1,16	4,00	4,50	,84	5,00	0,978
Görsel Uyarım	4,83	1,34	5,00	4,17	,75	4,00	0,273
Sözel Anlatım	4,92	1,06	5,00	5,00	,89	5,00	0,828
Yazılı Anlatım	4,67	1,69	4,00	4,33	,82	4,50	0,935

GISD-B:Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi

p: Mann Whitney U Testi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

Hastaların aldıkları tedavilere göre streoid alan ve almayanlar olarak alt gruplara göre incelendiğinde GISD-B birleşik test alt grupları arasında gruplar anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 8.6 GISD-B tablosu Miyasteni streoid alan ve almayan gruplarda kıyaslama

	Steroid Kullanımı						p
	Steroid Alan			Steroid Almayan			
				Standart			
	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
İşitsel Uyarım	4,71	1,10	5,00	4,56	1,13	4,00	0,667
Görsel Uyarım	4,71	1,31	5,00	4,67	1,22	4,00	0,926
Sözel Anlatım	4,95	,86	5,00	4,89	1,36	5,00	0,999
Yazılı Anlatım	4,86	1,65	4,00	4,00	1,12	4,00	0,156

GISD-B:Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi

p: Mann Whitney U Testi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

4.4. Gruplar arası VEP bulgularının karşılaştırması

Hasta ve kontrol grubunda VEP incelemeleri sonucunda bulunan P100 latansları ve amplitüdlere kıyaslandığında p100 latansları hasta grupta uzamış olup istatistiksel anlamlılık olmadığı görüldü.

Tablo 9. Miyasteni ve Kontrol Grubu VEP Parametre Dağılımı

	Grup						p
	Hasta			Kontrol			
	Standart			Standart			
	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
R_ms_O1Cz	118,25	22,18	117,90	115,21	8,41	114,60	0,130
R_mvol_O1Cz	4,52	3,10	3,65	4,65	3,17	4,45	0,861
L_msn_O1Cz	119,54	9,92	117,45	117,96	8,21	118,40	0,472
L_mvol_O1Cz	4,22	2,41	3,70	3,85	2,42	3,20	0,555

p: Bağımsız Örneklem T Testi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

4.5.Hasta gruptan streoid kullananlarla kontrol grubunun kognitif testlerinin karşılaştırılması

MG hastalarında streoid tedavisi alan grup ile kontrol grubunun kognitif testleri karşılaştırıldığında Montreal bilişsel değerlendirme ölçeği(MoCA), görsel işitsel sayı dizileri testi, Stroop testlerinin hiçbirinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 10.Streoid kullanan Miyasteni grubu ile kontrol grubu Stroop sürelerinin karşılaştırılması

	Streoid kullanan			Kontrol			p
				Standart			
	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
Stroop 1 süre	12,18	1,82	11,80	14,10	5,27	12,60	0,107
Stroop 2 süre	13,29	3,70	12,08	17,35	8,16	15,20	0,064
Stroop 3 süre	15,61	3,69	14,90	17,79	6,87	16,20	0,943
Stroop 4 süre	24,89	8,56	23,80	25,41	8,04	23,80	0,508
Stroop 5 süre	33,46	9,18	33,50	33,60	10,17	33,70	0,742

p: Mann Whitney U Testi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

Tablo 11. Streoid alan Miyasteni hastaları ve kontrol grubunun MOCA test sonuçları karşılaştırması

	Grup						p
	Streoid kullanan			Kontrol			
	Standart			Standart			
	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
İşitsel Sözel Alt Test	4,71	1,10	5,00	4,30	1,34	4,00	0,795
Görsel Sözel Alt Test	4,71	1,31	5,00	4,17	1,37	4,00	0,147
İşitsel Yazılı	4,95	,86	5,00	4,77	1,36	4,00	0,785
Görsel Yazılı	4,86	1,65	4,00	4,37	1,52	4,00	0,369

p: Bağımsız Örneklem T Testi

* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı.

Tablo 12. Streoid alan Miyasteni hastaları ve kontrol grubunun MOCA test sonuçları karşılaştırması

	Grup						p
	Streoid kullanan			Kontrol			
	Standart			Standart			
	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
MOCA1	0,33	0,50	0	0,26	0,45	0	0,631
MOCA2	0,50	0,52	1,00	0,68	0,48	1,00	0,291
MOCA3	2,67	0,65	3,00	2,35	0,75	3,00	0,215
MOCA4	2,42	0,52	3,00	2,35	0,71	2,00	0,785
MOCA6	5,25	1,05	5,00	4,81	1,08	5,00	0,230
MOCA7	1,67	0,50	2,00	1,48	0,68	2,00	0,400
MOCA8	0,75	0,45	1,00	0,87	0,34	1,00	0,347
MOCA9	1,17	0,94	1,00	0,74	0,81	1,00	0,149
MOCA10	2,92	1,56	4,00	3,45	1,29	4,00	0,256
MOCA11	6,00	0	6,00	5,97	0,18	6,00	0,540
MOCATOPLA	23,67	2,96	24,00	22,97	4,47	23,00	0,542
M							

4.6 Hasta grupta antikor alt gruplarına göre VEP sonuçları karşılaştırılması

Hasta grubun kendi içerisinde otoantikorlara göre alt grup kıyaslamasında VEP dalgalarının amplitüdlere ve süreleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo.13 MG hastalarında antikör alt gruplarına göre VEP sonuçlar karşılaştırılması

	Otoantikör									p
	AChR antikoru			MuSK antikoru			Seronegatif			
	Standart			Standart			Standart			
	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	Ortalama	Sapma	Medyan	
R_ms_O1Cz	121,41	12,59	121,50	87,07	65,12	114,00	113,97	6,28	113,70	0,251
R_mvol_O1Cz	4,67	3,89	3,65	4,77	2,97	3,10	4,24	1,81	4,00	0,915
L_msn_O1Cz	121,20	11,98	118,50	123,93	6,45	127,20	115,94	6,11	116,40	0,199
L_mvol_O1Cz	4,14	3,00	3,35	4,50	2,55	3,50	4,25	1,42	4,60	0,790

p: Kruskal Wallis Varyans Analizi.(* p değeri 0,05 düzeyinde anlamlı)

5.TARTIŞMA

Bu araştırmada, MG hastalarında merkezi bir kolinerjik etkilenmeye ilişkin hipotez nörofizyolojik ve nöropsikolojik yöntemler kullanılarak araştırılmıştır.

MG hastalarında kontrol grubu ile kıyaslandığında birçok bilişsel test performansında benzer sonuçlar bulunmuştur, bazı test alt başlıklarında ise kontrol grubunda daha kötü bilişsel test performansı saptanmış olup MG hastalarının azalmış bir kolinerjik aktivite sergilediğine yönelik net bir kanıt sunulamamıştır.

MG ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlara varılmıştır. Bazı çalışmalarda MG ve sağlıklı kontrol grupları arasında bilişsel işlevler arasında fark olmadığı ifade edilirken (107-109), bazı çalışmalarda ise dikkat, hafıza ve öğrenme gibi bazı bilişsel işlevlerin Miyastenide etkilendiğini ileri sürmüşlerdir (110-112). Bu farklılıkların çalışmaların değerlendirme kriterleri, örneklem büyüklüğü ve dışlama kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklandığı ifade edilmiştir.

MG’de bilişsel işlev bozukluğu olduğunu ileri süren çalışmalar bu durumu şu varsayımlara dayandırmışlardır:1.AChR karşı gelişen antikorların MSS üzerine patojenik etkileri 2. Yaş, hastalık süresi, hastalık şiddeti, tedavi türü gibi bireysel faktörler 3.Duygudurum bozuklukları 4.Spesifik olmayan immünolojik süreçlerin etkisi (113).

Biz bu kesitsel çalışmamızda, kliniğimizde takipli 30 MG hastasını 31 sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslayarak MG hastalarının kognitif fonksiyonlarının etkileneip etkilendiğini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda, Myastenia Gravis hastalarına ve kontrol grubuna kognitif işlevleri değerlendirmek için MoCA, GİST-B ve Stroop testleri ve patern VEP incelemesi yapıldı.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde Stroop testi için, sadece Stroop Bölüm 2 süreleri açısından kontrol grubunun hasta grubuna kıyasla uzamış test süreleri ile istatistiksel anlamlı daha kötü test performansı sergilediği görülmüştür(Stroop 2 süre $p= 0,017$). Ancak seçici dikkati daha spesifik değerlendiren Stroop bölüm 4 ve 5’te test sürelerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Stroop testi için hata sayıları değerlendirildiğinde gruplar arasında hata sayıları açısından Stroop Bölüm 2

için kontrol grubunda hata sayısı daha fazla olmak üzere istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p= 0,023$). Yine MG ve kontrol gruplarının Stroop testi için düzeltme sayılarını arasında da Bölüm 4 ve 5 için yine kontrol grubunda daha fazla olmak üzere istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır(Bölüm 4 düzeltme $p= 0,029$, Bölüm 5 düzeltme $p= 0,029$).

MoCA testi sonuçları değerlendirildiğinde; MoCA toplam skoru ve diğer 11 alt test başlığının 10'unda, kontrol grubu ile hasta grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(MOCA toplam skoru $p= 0,124$). Sadece MoCA testi alt başlıklarından MoCA 9-soyut düşünme ($p= 0,043$) ile ilgili olan bölümde kontrol grubu hastalara göre daha kötü test performansı sergileyerek istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Sitek ve ark. 31 MG ve 30 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada MG'li bireylerde, bilişsel testlerde yalnızca motor hızı ve okülomotor sağlamlığı gerektiren görevlerde önemli zorluklar sergilemişler, ancak motor hız bileşeninin ortadan kaldırılması ile çalışma belleğinin bozulmamış olduğunu göstermişlerdi. Çalışmanın sonucunda ise MG'de MSS etkilenimi olduğu tezini doğrulamadığı, MG hastalarının bilişsel performansının etkilenmediği, motor veya görsel işlevden bağımsız görevlerde bilişsel testlerin bozulmadığını ileri sürmüşlerdir. Bartel ve arkadaşları da 16 MG hastası ile yaptıkları benzer bir çalışmada MG ve kontrol grubu arasında bellek performansı yönünden önemli bir fark olmadığını ifade etmişlerdir(112) (114).

Tucker ve ark. 12 MG'li hasta ve kontrol grubunu aldığı Boston Adlandırma Testi, Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi (AVLT) ve Wechsler Bellek Ölçeğini (WMS) uyguladıkları çalışmasında MG'lilerin bilişsel test performanslarının kontrol gruba göre önemli ölçüde bozulduğunu saptamışlar ve sonuçların MG'nin bilişsel işlev bozukluğu ile kendini gösteren merkezi kolinerjik etkilere sahip olduğu hipotezini desteklediğini ifade etmişlerdir (115).

Çalışmamızda MG ve kontrol gruplarının kıyaslandığı bazı test alt başlıklarında kontrol grubu daha kötü bir test performansı sergiledi. Bunun nedeni MG'li hastaların mevcut incelemeleri daha dikkate alarak ve özenli yapması olabilir.

Takipli olduğu hekim tarafından yapılan detaylı muayenelere, uyum ve özenin daha yüksek tutulmuş olması olabilir. Kontrol grubuna bireyler seçilirken, özellikle pandemi döneminin de vermiş olduğu, kısa hastanede kalış süresi isteği, gereksiz inceleme yapılacağı düşüncesi, testlere zayıf uyum ve özene yol açmış olabilir.

MG grubunu kendi içerisinde oküler ve jeneralize MG olarak ayırıp Stroop süreleri, hata ve düzeltme sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. MG grubunun antikor tipi, miyastenik kriz varlığı ve timik patoloji durumu ile Stroop süreleri, hata ve düzeltme sayıları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Fakat oküler ve jeneralize grup GISD-B test skorları karşılaştırıldığında işitsel uyarım ($p= 0,033$), görsel uyarım ($p= 0,035$), yazılı anlatım ($p= 0,004$) skorlarında jeneralize miyasteni grubunun oküler gruba kıyasla anlamlı olarak daha kötü test performansı sergilediği görölmüştür. Bu jeneralize grubun daha kötü hastalık seyrinin sonucu olabilir. Marra ve ark. altmış yaş üstü 100 MG ve kontrol hastasını farklı nörobilişsel testler uyguladığı çalışmasında dikkat, pratik uygulama gibi alanlarda hastalık şiddeti ile MG arasında ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada hastalık süresi, timoma varlığı, antikor tipi arasında nörobilişsel test performansı açısından bir fark bulunamamıştır (116). Bu bulgular çalışmamızla uyumluydu.

Çalışmada tanımlanan MG hastalarını kognitif açıdan bilişsel ölçekleriyle değerlendirilmeyi, bu durumların tedaviyle veya hastalık alt gruplarıyla ilişkisini belirlemeyi ve ortaya çıkan veriler ile MG tedavisi için kullanılan ilaçların hastalardaki kognisyonu ne ölçüde etkilediğini de araştırmayı amaçladık. Bunun için özellikle tedavisinde streoid olan ve olmayan olarak alt gruplama yaptığımızda bilişsel ölçeklerde bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

1940’lardaki kullanımlarından beri kortikosteroidler çeşitli enflamatuvar ve otoimmün bozukluklar için en sık kullanılan ve etkili tedavilerden biri haline gelmiştir. Glukortikoid kullanımı hafıza bozukluğu, ajitasyon, anksiyete, korku, hipomani, uykusuzluk, sinirlilik, ruh hali değişkenliği, psikoz ve letarji gibi çeşitli psikiyatrik ve bilişsel bozukluklara yol açabilir. Bu yan etkiler kortikosteroid tedavisi başlandıktan

sonra erken dönemde çıkacağı gibi haftalar, aylar sonra da ortaya çıkabilir, tedavi dozu ve süresine bağlıdır (117).

Steroidlerin hücre içi reseptörlerine bağlanarak genler üzerinden etkili olduğu bilinmektedir. Endokrin organlarda üretilerek beyne de kolaylıkla geçebilen steroidlere ek olarak, bazı steroidlerin beyinde de üretilbildiği, iyon kanalları gibi hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerle etkileşime girerek nöronal uyarılabilirliği etkiledikleri ve beyin işlevlerinde değişikliklere yol açabildiği düşünülmektedir (118). Steroidlerin miyasteni hastalarında nörobilişsel test sonuçlarını olumsuz etkilediğini ve bilişsel bozulma için bir risk faktörü olduğunu idda eden çalışmalar mevcut olsa da Marka ve ark. çalışmasında steroidlerin daha iyi hastalık kontrolü sağlaması nedeniyle bilişsel test sonuçlarını olumlu yönde etkileyebileceğini iddia etmişlerdir. Yine Paul ve arkadaşlarının 38 jeneralize MG ve 18 kontrol grubu aldığı çalışmasında steroid tedavisinin bilişsel testleri etkilemediği sonucuna varmıştır. Biz de çalışmamızda bu durumu göz önüne alarak MG'li hastalarda steroid kullanan grup ile kontrol grubunu kıyasladığımızda nörobilişsel test sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim sonuçlarımızda Paul'un çalışması ile benzerdi.

MG ve santral ekilenimi ile ilgili çalışmalar oldukça az sayıda olup, bununla ilgili veriler sınırlıdır. MG santral kolinerjik etkilenimini araştıran bir çalışmada pupillometri ölçümleri yapılmış. VCmax ve ACmax olarak tanımlanan pupil reaksiyon parametreleri incelenmiş, MG hastalarında önemli bir düşüş olması, MG'de santral kolinerjik defisit olduğu hipotezine yol açmıştır (119). Santral iletim yollarından biri olan görme yollarını değerlendiren VEP incelenmesinde, MG ve sağlıklı kontroller arasında görsel uyarılmış potansiyellerin P100 latansları ve amplitudleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmese de MG grubunda P100 latansların daha uzun ve amplitudlerinin daha düşük olduğu görüldü. Fotiou ve ark. 2014 yılındaki çalışmasında MG, oküler miyopati ve kontrol hastalarının VEP performanslarının değerlendirildiği çalışmada MG grubunda P100 amplitudlerini düşük ve latanslarını uzun saptamışlar ve bu sonuçların göz hareketlerinde bozulmadan ziyade MSS'de kolinerjik iletim bozukluğunun, MG'de patolojik VEP sonuçlarıyla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (120).

6. SINIRLILIKLAR ve ÖNERİLER

Bu araştırmadaki sınırlılıklar ve elde edilen bulgulara bağlı olarak bundan sonra yapılacak olan çalışmalara yönelik öneriler sunulmaktadır.

Bu çalışmaya 30 MG hastası, 31 kontrol grubu alınmıştır. Ancak bizim çalışmamızda örneklem boyutu kısıtlı olup daha geniş bir örneklem ile daha fazla MG tanılı birey ile çalışmak, çalışmanın güvenilirliğini daha da arttıracaktır. Hasta sayısı kısıtlılığı nedeniyle alt grup analizleri yeterli düzeyde olamamıştır. Hasta grubun 14'ü erken başlangıçlı MG(%46,7), 16'sı geç başlangıçlı MG idi(%53,3). Erken başlangıçlı 14 hastanın 8'i kadın, 6'sı erkekti. Geç başlangıçlı 16 hastanın 5'i kadın, 11 'i erkekti. Hasta grupta 16 hastada ACh reseptör antikoru pozitif (%53,3), 3 hastada anti MuSK antikoru pozitif (%10), 11 hasta seronegatif (%36,7). AChR antikorları, miyasteni gravis hastalarının % 85'inde rutin ölçümler ile tespit edilir (121). Kas spesifik kinaz (MuSK)'a karşı antikorları olan miyasteni gravis hastalarının oranı %1 ila 10 arasında ve belirgin bir coğrafi varyasyon ile değişir (122) Bizim çalışmamızda AChR antikoru pozitif hasta yüzdesi, normal popülasyonda görülme sıklığına kıyasla daha az bulunmuş, seronegatif hasta sayısı normal popülasyondan fazla bulunmuştur. Bunun nedeni bazen antikorların negatif saptanabileceği, testi tekrarlama gerekliliği olabilir. Hastaların bazılarının dış merkezde takipli olması nedeniyle hastadan yeterli veri alınamamış olabilir.

Timik patoloji açısından alt gruplamada, 24 hasta normal(%80) ,0 hastada timik hiperplazi (%0) , 6 hastada timoma (%20) saptanmıştı. Geçmişte edinilen bilgilere göre MG'li hastaların yaklaşık %10-15'inde timoma, %70 kadarında timus hiperplazisi bulunmaktadır, ancak bizim örneklemimizde timüs patolojileri yüzdeleri farklı saptanmış olup, çoğunluk timüs patolojisi açısından normal saptanmış, sadece 6 hastada (%20) timoma saptanmış, timik hiperplazi saptanan hasta olmamıştır. Bunun nedenlerinde biri yetersiz görüntüleme teknikleri, yetersiz yorumlama olabilir. Aynı zamanda timik hiperplazinin erken başlangıçlı oküler MG ile yakın ilişkisi iyi bilinmekte olup, bizim çalışmamızda 30 MG hastasından 10 hasta oküler MG(%33,3) ve 14 hasta erken başlangıçlı gruptandı.

Diğer bir sınırlılık çalışmamız pandemi döneminde gerçekleştiğinden, gerek kısıtlamalar, gerekse de hastaların hastaneye gelmek ve hastanede fazla zaman geçirmek istememesi nedeniyle test uyumları kötü olabilir.



7.SONUÇ

Miyastenia gravis çizgili kasları tutan ve otoimmün mekanizmalarla ortaya çıkan bir nöromüsküler bileşke hastalığıdır. MG kronik nitelikli bir nörolojik hastalık olmakla birlikte relapslar nedeniyle yaşam kalitesini ciddi anlamda etkilemektedir. Klinik olarak bulber ve solunum kaslarının tutulumu solunum yetmezliğine sebep olabilmektedir.

MG yaygın olarak nöromüsküler bileşkede bir bozukluk olarak kabul edilirken, Merkezi Sinir Sistemi (MSS), kalp ve düz kaslar korunur. Miyastenia Gravis'in santral etkilenimini araştıran daha önceki birkaç çalışmada MG'te santral etkilenim olabileceği yönünde eğilim oluşmuştur.

Bizim çalışmamızda hiçbir kognitif testte MG hastaları kötü test performansı sergilemedi. VEP incelemesi de kontrol grubuyla benzerdi. Ancak MG alt grup incelemelerinde hastalık şiddetiyle bilişsel test performansı arasında ilişki saptandı.

Bu çalışma sonuçları doğrultusunda poliklinikte izlenen MG hastalarının takip ve tedavi sürecinde hastaların günlük yaşam kalitesini etkileyen motor defisit ve bulber tutulum kadar, bilişsel fonksiyonların da değerlendirilmesi gerektiği, azalmış kolinerjik faaliyetin mevcut bulgularımıza göre santral etkilenimi yapmadığı, ancak iyi düzenlenmiş bir tedavinin kas gücü, solunum fonksiyonları kadar kognisyonun korunmasına da faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Nöroloji pratiğinde hastayı değerlendirirken kognitif işlevler de muayenede her zaman göz önünde bulundurulmalıdır ve hastalık ister santral sinir sistemi hastalığı ister periferik sinir sistemi hastalığı olsun, iyi düzenlenmiş bir tedavi ile remisyonla takip edilen hastaların kognitif işlevleri de korunabilir. MG hastalarında bilişsel işlevlerle ilgili gelecekte yapılacak çalışmalar, semptomatik tedavi ve hastalık modifiye edici tedavilerin kognisyonu korumadaki ve arttırmadaki etkinliğini ortaya koyarak bu hastalara büyük katkıda bulunabilir.

8.KAYNAKÇA

1. A., Evoli. *Myasthenia gravis: new developments in research and treatment.* : CurrOpinNeurol. , 2017;30(5):. 464-470.
2. Eliana B. Souto, Bernado Lima, Joana R. Campos, Carlos Martins-Gomes, Selma B. Souto, Amélia M. Silva. *Myasthenia gravis: State of the art and new therapeutic strategies.*: Journal of Neuroimmunology , (2018).
3. Hazırlayanlar: Dr. A. Esra Gürsoy, Dr. Vildan Yayla, Dr. Münife Neyal, Dr. Feza Deymeer. *Miyastenia Gravisde Tedavi Algoritmaları.*
4. Gürvit H. Kognitif Bozuklukların Ayırıcı Tanısına Algoritmik Yaklaşım, 98.
5. Sherifa A. Hamed¹, Ahmad H. Youssef¹ , Mohamad A. Abd ElHameed¹ , Mohamed F. Mohamed¹ , Amal M. Elattar. " *Assessment of cognitive function in patients with myasthenia gravis* " : Neuroimmunol Neuroinflammation , 2014;1:141-146.
6. Antonia Kaltsatou, Dimitris Fotiou, Dimitris Tsiptsios, and Anastasios Orolagos. " *Cognitive impairment as a central cholinergic deficit in patients with Myasthenia Gravis* " : BBA Clin. 2015 Jun; 3: 299–303.
7. Berrih-Aknin, S., M. Frenkian-Cuvelier, and B. Eymard. " *Diagnostic and Clinical Classification of Autoimmune Myasthenia Gravis.* " : Journal of autoimmunity, 48-49 (2014): 143-8.
8. Burden, S. J., N. Yumoto, and W. Zhang. " *The Role of Musk in Synapse Formation and Neuromuscular Disease.* " : Cold Spring Harb Perspect Biol 5, no. 5 , (2013): a009167.
9. Evoli, A., P. E. Alboini, V. Damato, R. Iorio, C. Provenzano, E. Bartoccioni, and M. Marino. " *Myasthenia Gravis with Antibodies to Musk: An Update.* " : Annals of the New York Academy of Sciences 1412, no. 1 , (2018): 82-89.
10. Verschuuren, J. J., M. G. Huijbers, J. J. Plomp, E. H. Niks, P. C. Molenaar, P. Martinez-Martinez, A. M. Gomez, M. H. De Baets, and M. Losen. " *Pathophysiology of Myasthenia Gravis with Antibodies to the Acetylcholine Receptor, Muscle-Specific Kinase and Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4.* " : Autoimmun Rev 12, no. 9 , (2013): 918-23.
11. Koneczny, I., and R. Herbst. " *Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture.* " : Cells 8, no. 7 , (2019).

12. Sheldoniano, Willis T. *De Anima Brutorum*. Oxonii Theatro ve Oxford, UK: 1672.
13. Bril V, Keshavjee S. *Management of Myasthenia Gravis: Does Thymectomy Provide Benefit over Medical Therapy Alone?* In Ferguson MK, e.: d. *Difficult Decisions in Thoracic Surgery*, 1st ed. London: Springer-Verlag;, 2007:463-68 [CrossRef].
14. 1895, Jolly F. Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica. Berl. Klin. Wochenschr. ve 32:1–7.
15. 1922, Loewi O. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenzirkung. Pflügers Arch. Ges Physiol. ve 10.1007/BF01738910., 189:239–242. doi:.
16. Dale H.H., Feldberg W. Chemical transmission at motor nerve endings in voluntary muscle. J. Physiol. (Lond.) 1934 ve 81:39P.
17. Dale H.H., Feldberg W., Vogt M. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. J. Physiol. 1936 ve 10.1113/jphysiol.1936.sp003371., 86:353–380. doi
18. Ueber, Jolly F. *Myasthenia gravis pseudoparalytica. Berliner Klin Wochenschrift. 1895;32:1-7.*
19. Phillips, L. H. "*The Epidemiology of Myasthenia Gravis.*": Semin Neurol 24, 2004. 17-20.
20. Carr, A. S., C. R. Cardwell, P. O. McCarron, and J. McConville. "*A Systematic Review of Population Based Epidemiological Studies in Myasthenia Gravis.*": BMC Neurol 10 , 2010. 46.
21. Heldal, A. T., J. F. Owe, N. E. Gilhus, and F. Romi. *Seropositive Myasthenia Gravis: A Nationwide Epidemiologic Study.*": Neurology 73, no. 2 , 2009 . 150-1.
22. Guptill, J. T., D. B. Sanders, and A. Evoli. "*Anti-Musk Antibody Myasthenia Gravis: Clinical Findings and Response to Treatment in Two Large Cohorts.*" : Muscle & nerve 44, no. 1 , (2011): . 36-40
23. Querol, L., and I. Illa. "*Myasthenia Gravis and the Neuromuscular Junction.*" : Current opinion in neurology 26, no. 5 , (2013). : 459-65
24. Meriggioli, M. N., and D. B. Sanders. "*Autoimmune Myasthenia Gravis: Emerging Clinical and Biological Heterogeneity.*" : Lancet Neurol 8, no. 5 , (2009). : 475-90.
25. 20. Skeie, G. O., S. Apostolski, A. Evoli, N. E. Gilhus, I. Illa, L. Harms, D. Hilton-Jones, A. Melms, J. Verschuuren, and H. W. Horge. "*Guidelines for Treatment of*

Autoimmune Neuromuscular Transmission Disorders." : Eur J Neurol 17, no. 7 , (2010). 893-902.

26. 21. Grob, D., N. Brunner, T. Namba, and M. Pagala. "Lifetime Course of Myasthenia Gravis." *Muscle & nerve* 37, no. 2 , (2008):. 141-9.

27. Slater, C.R., ve diğerleri. *Structure and function of neuromuscular junctions in the vastus lateralis of man. A motor point biopsy study of two groups of patients.* : Brain 1992, 115 Pt 2, 451–478.

28. Wood, S.J. ve Slater, C.R. *Safety factor at the neuromuscular junction. Prog. Neurobiol.* 2001, 64, 393–429.

29. Ruff, R.L. ve Lisak, R.P. *Nature and Action of Antibodies in Myasthenia Gravis:* Neurol. Clin. 2018, 36, 275–291.

30. <https://basicmedicalkey.com/neuromuscular-junction/>.

31. Silverstein, A.M. *Autoimmunity versus horror autotoxicus: The struggle for recognition. Nat. Immunol.* 2001, 2, 279–281.

32. Patrick, J. ve Lindstrom, J. *Autoimmune response to acetylcholine receptor.* : Science 1973, 180, 871–872.

33. Lindstrom, J.M., ve diğerleri. *Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. Neurology* 1976, 26, 1054–1059.

34. Toyka, K.V., ve diğerleri. *Myasthenia gravis: Passive transfer from man to mouse. Science* 1975, 190, 397–399.

35. Elmqvist, D., ve diğerleri. *An Electrophysiological Investigation of Neuromuscular Transmission in Myasthenia Gravis. J. Physiol.* 1964, 174, 417–434.

36. Ruff, R.L. ve Lennon, V.A. *How myasthenia gravis alters the safety factor for neuromuscular transmission:* J. Neuroimmunol. 2008, 201–202, 13–20.

37. Wang, X., Pinter, M.J. ve Rich, M.M. *Reversible Recruitment of a Homeostatic Reserve Pool of Synaptic Vesicles Underlies Rapid Homeostatic Plasticity of Quantal Content.* : J. Neurosci. , 2016, 36, 828–836.

38. [Bir-paraneoplastik-sendrom-olarak-myasthenia-gravis.pdf](#).

https://www.researchgate.net/profile/Izzet_Akbasli/publication/281849248_Bir_para_neoplastik_sendrom_olarak_myasthenia_gravis/links/55fb2c1408aeafc8ac41b799/

39. Drachman, D. B., R. N. Adams, E. F. Stanley, and A. Pestronk. "*Mechanisms of Acetylcholine Receptor Loss in Myasthenia Gravis.*" *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43, no. 7 (1980): 601-10.
40. Ruff, R. L., and V. A. Lennon. "*How Myasthenia Gravis Alters the Safety Factor for Neuromuscular Transmission.*" *J Neuroimmunol* 201-202 (2008): 13-20.
41. Zipfel, P. F., and C. Skerka. "*Complement Regulators and Inhibitory Proteins.*" *Nature reviews.: Immunology* 9, no. 10 (2009): 729-40.
42. Howard, J. F., Jr. "*Myasthenia Gravis: The Role of Complement at the Neuromuscular Junction.*" : *Annals of the New York Academy of Sciences* 1412, no. 1 (2018): 113-28.
43. Koneczny, I., J. A. Stevens, A. De Rosa, S. Huda, M. G. Huijbers, A. Saxena, M. Maestri, K. Lazaridis, P. Zisimopoulou, S. Tzartos, J. Verschuuren, S. M. van der Maarel, P. van Damme, M. H. De Baets, P. C. Molenaar, A. Vincent, R. Ricciardi, P. Martinez-M. "*Igg4 Autoantibodies against Muscle-Specific Kinase Undergo Fab-Arm Exchange in Myasthenia Gravis Patients.*" : *Journal of autoimmunity* 77 (2017): 104-15.
44. Huijbers, M. G., W. Zhang, R. Klooster, E. H. Niks, M. B. Friese, K. R. Straasheijm, P. E. Thijssen, H. Vrolijk, J. J. Plomp, P. Vogels, M. Losen, S. M. Van der Maarel, S. J. Burden, and J. J. Verschuuren. "*Musk IgG4 Autoantibodies Cause Myasthenia Gravis by Inhibiting Binding between Musk and Lrp4.*" : *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, no. 51 (2013): 20783-8.
45. Marino, M., M. T. Maiuri, G. Di Sante, F. Scuderi, F. La Carpia, N. Trakas, C. Provenzano, P. Zisimopoulou, F. Ria, S. J. Tzartos, A. Evoli, and E. Bartoccioni. "*T Cell Repertoire in Dq5-Positive Musk-Positive Myasthenia Gravis Patients.*" : *Journal of autoimmunity* 52 (2014): 113-21.
46. Kawakami, Y., M. Ito, M. Hirayama, K. Sahashi, B. Ohkawara, A. Masuda, H. Nishida, N. Mabuchi, A. G. Engel, and K. Ohno. "*Anti-Musk Autoantibodies Block Binding of Collagen Q to Musk.*" : *Neurology* 77, no. 20 (2011): 1819-26.
47. Berrih-Aknin, S., and R. Le Panse. "*Thymectomy in Myasthenia Gravis: When, Why, and How?*" : *Lancet Neurol* 18, no. 3 , (2019): 225-26.
48. Renton, A. E., H. A. Pliner, C. Provenzano, A. Evoli, R. Ricciardi, M. A. Nalls, G. Marangi, Y. Abramzon, S. Arepalli, S. Chong, D. G. Hernandez, J. O. Johnson, E.

- Bartoccioni, F. Scuderi, M. Maestri, J. R. Gibbs, E. Errichiello, A. Chio, G. Restagno, M. *"A Genome-Wide Association Study of Myasthenia Gravis."* : JAMA neurology 72, no. 4 (2015): 396-404.
49. Marx, A., F. Pfister, B. Schalke, G. Saruhan-Direskeneli, A. Melms, and P. Strobel. *"The Different Roles of the Thymus in the Pathogenesis of the Various Myasthenia Gravis Subtypes."* : Autoimmun Rev 12, no. 9 (2013): 875-84.
50. Suzuki, S., K. Utsugisawa, Y. Nagane, and N. Suzuki. *"Three Types of Striational Antibodies in Myasthenia Gravis."*: Autoimmune Dis 2011 (2011): 740583.
51. Evoli, A., P. A. Tonali, L. Padua, M. L. Monaco, F. Scuderi, A. P. Batocchi, M. Marino, and E. Bartoccioni. *"Clinical Correlates with Anti-Musk Antibodies in Generalized Seronegative Myasthenia Gravis."* : Brain 126, no. Pt 10 (2003): 2304-11.
52. Bartoccioni, E., F. Scuderi, A. Augugliaro, S. Chiatamone Ranieri, D. Sauchelli, P. Alboino, M. Marino, and A. Evoli. *"Hla Class II Allele Analysis in Musk-Positive Myasthenia Gravis Suggests a Role for Dq5."*: Neurology 72, no. 2 (2009): 195-7.
53. Higuchi, O., J. Hamuro, M. Motomura, and Y. Yamanashi. *"Autoantibodies to Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4 in Myasthenia Gravis."* : Ann Neurol 69, no. 2 (2011): 418-22.
54. Cossins, J., K. Belaya, K. Zoltowska, I. Koneczny, S. Maxwell, L. Jacobson, M. I. Leite, P. Waters, A. Vincent, and D. Beeson. *"The Search for New Antigenic Targets in Myasthenia Gravis."*: Annals of the New York Academy of Sciences 1275 (2012): 123-8.
55. Meriggioli, M. N., and D. B. Sanders. *"Myasthenia Gravis: Diagnosis."* : Semin Neurol 24, no. 1 (2004): 31-9.
56. Im, S., S. Suntrup-Krueger, S. Colbow, S. Sauer, I. Claus, S. G. Meuth, R. Dziewas, and T. Warnecke. *"Reliability and Main Findings of the Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing-Tensilon Test in Patients with Myasthenia Gravis and Dysphagia."* : Eur J Neurol 25, no. 10 (2018): 1235-42.
57. Kee, H. J., H. K. Yang, J. M. Hwang, and K. S. Park. *"Evaluation and Validation of Sustained Upgaze Combined with the Ice-Pack Test for Ocular Myasthenia Gravis in Asians."*: Neuromuscul Disord 29, no. 4 (2019): 296-301.

58. Cherian, A., N. N. Baheti, and T. Iype. *"Electrophysiological Study in Neuromuscular Junction Disorders."*: Ann Indian Acad Neurol 16, no. 1 (2013): 34-41.
59. Pomeroy, Joseph Jankovic John Mazziotta Scott. *Bradley's Neurology in Clinical Practice, 2-Volume Set 7th Edition*.
60. Stålberg, Erik, Joze V. Trontelj, and Martin S. Schwartz. *"Single-Muscle-Fiber Recording of the Jitter Phenomenon in Patients with Myasthenia Gravis and in Members of Their Families*."*: Annals of the New York Academy of Sciences 274, no. 1 (1976): 189-202.
61. Nichols FC, Trastek VF. *Standard Thymectomy. In Shields TW, LoCicero J, Reed CE, Feins RH, . basım yeri bilinmiyor : ed. General Thoracic Surgery, vol 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;, 2009:2278-83.*
62. Sanders, D. B., G. I. Wolfe, M. Benatar, A. Evoli, N. E. Gilhus, I. Illa, N. Kuntz, J. M. Massey, A. Melms, H. Murai, M. Nicolle, J. Palace, D. P. Richman, J. Verschuuren, and P. Narayanaswami. *"International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: Executive Summary."*: Neurology 87, no. 4 (2016): 419-25.
63. Kerty, E., A. Elsaïs, Z. Argov, A. Evoli, and N. E. Gilhus. *"Efns/Ens Guidelines for the Treatment of Ocular Myasthenia."*: Eur J Neurol 21, no. 5 (2014): 687-93.
64. Dalakas, M. C. *"Immunotherapy in Myasthenia Gravis in the Era of Biologics."*: Nat Rev Neurol 15, no. 2 (2019): 113-24.
65. Pascuzzi, R. M., H. B. Coslett, and T. R. Johns. *"Long-Term Corticosteroid Treatment of Myasthenia Gravis: Report of 116 Patients."*: Ann Neurol 15, no. 3 (1984): 291-8.
66. Witte, A. S., D. R. Cornblath, G. J. Parry, R. P. Lisak, and N. J. Schatz. *"Azathioprine in the Treatment of Myasthenia Gravis."*: Ann Neurol 15, no. 6 (1984): 602-5.
67. Sanders, D. B., I. K. Hart, R. Mantegazza, S. S. Shukla, Z. A. Siddiqi, M. H. De Baets, A. Melms, M. W. Nicolle, N. Solomons, and D. P. Richman. *"An International, Phase Iii, Randomized Trial of Mycophenolate Mofetil in Myasthenia Gravis."*: Neurology 71, no. 6 (2008): 400-6.

68. Dubal, D. B., S. Mueller, B. S. Ruben, J. W. Engstrom, and S. A. Josephson. "T-Cell Lymphoproliferative Disorder Following Mycophenolate Treatment for Myasthenia Gravis." : Muscle & nerve 39, no. 6 (2009): 849-50.
69. Tindall, R. S., J. A. Rollins, J. T. Phillips, R. G. Greenlee, L. Wells, and G. Belendiuk. "Preliminary Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Cyclosporine in Myasthenia Gravis." : N Engl J Med 316, no. 12 (1987): 719-24.
70. Heckmann, J. M., A. Rawoot, K. Bateman, R. Renison, and M. Badri. "A Single-Blinded Trial of Methotrexate Versus Azathioprine as Steroid-Sparing Agents in Generalized Myasthenia Gravis." : BMC Neurol 11 (2011): 97.
71. De Feo, L. G., J. Schottlender, N. A. Martelli, and N. A. Molfino. "Use of Intravenous Pulsed Cyclophosphamide in Severe, Generalized Myasthenia Gravis." : Muscle & nerve 26, no. 1 (2002): 31-6.
72. Gajdos, P., S. Chevret, B. Clair, C. Tranchant, and C. Chastang. "Clinical Trial of Plasma Exchange and High-Dose Intravenous Immunoglobulin in Myasthenia Gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group." : Ann Neurol 41, no. 6 (1997): 789-96.
73. Cea, G., M. Benatar, R. J. Verdugo, and R. A. Salinas. "Thymectomy for Non-Thymomatous Myasthenia Gravis." : Cochrane Database Syst Rev, no. 10 (2013): Cd008111.
74. Gronseth, G. S., and R. J. Barohn. "Practice Parameter: Thymectomy for Autoimmune Myasthenia Gravis (an Evidence-Based Review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." : Neurology 55, no. 1 (2000): 7-15.
75. Silvestri, N. J., and G. I. Wolfe. "Treatment-Refractory Myasthenia Gravis." : J Clin Neuromuscul Dis 15, no. 4 (2014): 167-78.
76. Howard, J. F., Jr., R. J. Barohn, G. R. Cutter, M. Freimer, V. C. Juel, T. Mozaffar, M. L. Mellion, M. G. Benatar, M. E. Farrugia, J. J. Wang, S. S. Malhotra, and J. T. Kissel. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase Ii Study of Eculizumab in Patients with Refractory Generalized Myasthenia Gravis." : Muscle & nerve 48, no. 1 (2013): 76-84.
77. Rother, R. P., S. A. Rollins, C. F. Mojcik, R. A. Brodsky, and L. Bell. "Discovery and Development of the Complement Inhibitor Eculizumab for the Treatment of

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria." : Nature biotechnology 25, no. 11 (2007): 1256-64.

78. Tandan, R., M. K. Hehir, 2nd, W. Waheed, and D. B. Howard. *"Rituximab Treatment of Myasthenia Gravis: A Systematic Review."* : Muscle & nerve 56, no. 2 (2017): 185-96.

79. Hain, B., K. Jordan, M. Deschauer, and S. Zierz. *"Successful Treatment of Musk Antibody-Positive Myasthenia Gravis with Rituximab."* : Muscle & nerve 33, no. 4 (2006): 575-80.

80. Ragheb, S., and R. P. Lisak. *"B-Cell-Activating Factor and Autoimmune Myasthenia Gravis."* : Autoimmune Dis 2011 (2011): 939520.

81. Kao, D., A. Lux, I. Schwab, and F. Nimmerjahn. *"Targeting B Cells and Autoantibodies in the Therapy of Autoimmune Diseases."*: Semin Immunopathol 36, no. 3 (2014): 289-99.

82. Gomez, A. M., K. Vrolix, P. Martinez-Martinez, P. C. Molenaar, M. Phernambucq, E. van der Esch, H. Duimel, F. Verheyen, R. E. Voll, R. A. Manz, M. H. De Baets, and M. Losen. *"Proteasome Inhibition with Bortezomib Depletes Plasma Cells and Autoantibodies in Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis."* Journal of immunology 186, no. 4 (2011): 2503-13.

83. Passweg, J., and A. Tyndall. *"Autologous Stem Cell Transplantation in Autoimmune Diseases."*: Seminars in hematology 44, no. 4 (2007): 278-85.

84. .Massey JM, De Jesus-Acosta C. *"Pregnancy and myasthenia gravis."*: Continuum2014 ;20(1 Neurology of Pregnancy):115-12.

85. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Bach+JF&cauthor_id=3336445. *Neonatal myasthenia gravis: a new clinical and immunologic appraisal on 30 cases.*: Neurology. 1988;38(1):138-142.

86. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M., et al. *International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary.*: Neurology. 2016;87(4):419-425. doi:10.1212/WNL.0000000000002790.

87. Dolu N, Bahür S, Demirer F, Kulak E, Çam A. *Fiziksel Aktivitenin Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisi.* : Izmir Univ Med J., 2016.

88. Hwang J, Brothers RM, Castelli DM, Glowacki EM, Chen YT, Salinas MM, Kim J, Jung Y, Calvert H. A. *cute High-Intensity Exercise-Induced Cognitive Enhancement*

And Brain-Derived Neurotrophic Factor In Young, Healthy Adults. : Neurosci Lett. (630); 247–253, 2016.

89. Kim M, Park JM. *Factors Affecting Cognitive Function According To Gender In Community-Dwelling Elderly Individuals.*: Epidemiol Health. (39);

90. Sherifa A. Hamed¹, Ahmad H. Youssef¹ , Mohamad A. Abd ElHameed¹ , Mohamed F. Mohamed¹ , Amal M. Elattar. " *Assessment of cognitive function in patients with myasthenia gravis* ". : Neuroimmunol Neuroinflammation 2014;1:141-146.

91. Antonia Kaltsatou, Dimitris Fotiou, Dimitris Tsiptsios, and Anastasios Orolagos. "Cognitive impairment as a central cholinergic deficit in patients with Myasthenia Gravis" : BBA Clin. 2015 Jun; 3: 299–303.

92. Fotiou F¹, Papakostopoulos D, Hamlatzis P. "Changes in the pattern reversal visual evoked potentials in myasthenia gravis." : Electromyogr Clin Neurophysiol. 1994 Apr-May;34(3):171.

93. Zhifeng Mao, Junjie Yin, Zhengqi Lu, Xueqiang Hu'. ' *Association between myasthenia gravis and cognitive function: A systematic review and meta-analysis* ': Ann Indian Acad Neurol. 2015 Apr-Jun; 18(2): 131–137. . doi: 10.4103/0972-2327.156560.

94. Olanow CW, Wechler AS. *Surgical management of Myasthenia Gravis.* Sabiston DC, Spencer CF: *Surgery of the chest*: Philadelphia, WB Saunders Company .p. 974-992, 1990.

95. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ. *Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: report of a case in which tumor was removed.* : Surgery 1939;110:544-561.

96. Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Genkins G. *Myasthenia gravis Evaluation of treatment in 1,355 patients.*: Neurology. 1966;16(5):431.

97. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment.* J Am Geriatr Soc. 2005;53(4):695- 699.

98. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. *Power of discrimination of Montreal Cognitive Assessment (MOCA) Scale in Turkish Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease.* Turkish Journal of Geriatrics 2010;13(3): 166-171.

99. S., Karakaş. *Bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler. Türk Nöroloji Dergisi. 2002; 8: 63-9.*
100. Ö., Öktem. *Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. Türk Psikoloji Dergisi. 1994;9:33-44.*
101. Erol A, Büyükcatalbaş S, Mete L. *Şizofreni tanılı hastaların anne- babalarında frontal lob işlevleri. Türk Psikiyatri Dergisi 2004;15:98-104.*
102. Ö., Öktem. *Nöropsikolojik testler ve nöropsikolojik değerlendirme. Türk Psikoloji Dergisi. 1994;9:33-44.*
103. CM., MacLeod. *Half a century of research on the stroop effect: An integrative review. Psychological Bulletin 1991;109:163-203.*
104. Karakaş S, Yalin A, Irak M, Erzengin OU. *Digit Span Changes From Puberty to Old Age Under Different Levels of Education. : Dev Neuropsychol. 2002;22(2):423-53. doi: 10.1207/S15326942DN2202_1. PMID: 12537332.*
105. G. G. Celesia and M. G. Brigell. *“Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology.”: Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl., vol. 52, pp. 53–67, 1999.*
106. Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Marmor MF, Tormene AP, et al. *Visual evoked potentials standard (2004). Doc Ophthalmol 2004 ve 108(2):115–23.*
107. Lewis, S. W., Ron, M. A., & Newsom-Davis, J. *Absence of central functional cholinergic deficits in myasthenia gravis.: Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 52(2), 258-261. , 1989.*
108. Glennerster, A., Palace, J., Warburton, D., Oxbury, S., & Newsom-Davis, J. *Memory in myasthenia gravis: neuropsychological tests of central cholinergic function before and after effective immunologic treatment. : Neurology, 46(4), 1138-1142., (1996).*
109. Davidov-Lustig, M., Strich, V. K., Kaplan-Dinur, A., & Steiner, I. *Correspondence: Memory Abnormalities in My Asthenia Gravis: Possible Fatigue of Central Nervous System Cholinergic Circuits. : Autoimmunity, 14(1), 85-86., (1993).*
110. Iwasaki, Y., Kinoshita, M., Ikeda, K., Takamiya, K., & Shiojima, T. *Cognitive dysfunction in myasthenia gravis : International journal of neuroscience, 54(1-2), 29-33., (1990).*

111. Paradis, C. M., Lazar, R. M., & Kula, R. W. *Cognitive function in myasthenia gravis*. : Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology. , (1994).
112. Bartel, P. R., & Lotz, B. P. *Neuropsychological test performance and affect in myasthenia gravis*. : Acta neurologica scandinavica, 91(4), 266-270., 1995.
113. Mao, Z., Yin, J., Lu, Z., & Hu, X. *Association between myasthenia gravis and cognitive function: A systematic review and meta-analysis*. : Annals of Indian Academy of Neurology, 18(2), 131., (2015).
114. Sitek, E. J., Bilińska, M. M., Wieczorek, D., & Nyka, W. M. *Neuropsychological assessment in myasthenia gravis*. : Neurological Sciences, 30(1), 9-14., (2009).
115. Tucker, D. M., Roeltgen, D. P., Wann, P. D., & Wertheimer, R. I. *Memory dysfunction in myasthenia gravis: evidence for central cholinergic effects*. Neurology, 38(8), 1173-1173., (1988).
116. Marra, C., Marsili, F., Quaranta, D., & Evoli, A. *Determinants of cognitive impairment in elderly myasthenia gravis patients*. : Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 40(6), 952-959., 2009.
117. Warrington TP, Bostwick JM. *Psychiatric adverse effects of corticosteroids*. : Mayo Clin Proc , 2006; 81: 1361-1367.
118. Paul SM, Purdy RH. *Neuroactive steroids*.: FASEB J 1992; 6:2311-2322.
119. Antonia Kaltsatou , Dimitris Fotiou, Dimitris Tsipsios, Anastasios Orolagos. *Cognitive impairment as a central cholinergic deficit in patients with Myasthenia Gravis* : BBA Clinical 3 (2015) 299–303.
120. Fotiou, F., Goulas, A., Fountoulakis, K., Koutlas, E., Hamlatzis, P., & Papakostopoulos, D. *Changes in psychophysiological processing of vision in myasthenia gravis*. : International journal of psychophysiology, 29(3), 303-310., 1998.
121. Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. *IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis*. : Brain 2008; 131:1940–1952.
122. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. *Anti-MuSK antibody myasthenia gravis; clinical findings and response to treatment in two large co- horts*.: Muscle Nerve 2011; 44:36–40.
123. Gilhus, N. E., G. O. Skeie, F. Romi, K. Lazaridis, P. Zisimopoulou, and S. Tzartos. *"Myasthenia Gravis - Autoantibody Characteristics and Their Implications for Therapy*. : Nat Rev Neurol 12, no. 5 (2016): 259-68.

124. Zisimopoulou, P., T. Brenner, N. Trakas, and S. J. Tzartos. *"Serological Diagnostics in Myasthenia Gravis Based on Novel Assays and Recently Identified Antigens."* : Autoimmun Rev 12, no. 9, (2013): 924-30.
125. V., Emre Öge A. Yayla. *Uyandırılmış potansiyeller.* : itfneoroloji. Web. (2009).
126. GG., 91. Celesia. *Visual evoked potentials in clinical neurology. I.* : Aminoff MJ. Ed. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*, 5th Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, , 2005.
127. Wilks, S. *On cerebritis, hysteria, and bulbar paralysis, as illustrative of arrest function of the cerebrospinal centers.* *Guy's Hosp. Rep.* 1877, 22, 7–55.
128. Burges, J., D. W. Wray, S. Pizzighella, Z. Hall, and A. Vincent. *"A Myasthenia Gravis Plasma Immunoglobulin Reduces Miniature Endplate Potentials at Human Endplates in Vitro."* : Muscle & nerve 13, no. 5 (1990): 407-13.
129. Fotiou F1, Papakostopoulos D, Hamlatzis P. *"Changes in the pattern reversal visual evoked potentials in myasthenia gravis."* .
130. Forn C, Belenguer A, Belloch V, Sanjuan A, Parcet MA, et al. *Anatomical and functional differences between the Paced Auditory Serial Addition Test and the Symbol Digit Modalities Test.* : J Clin Exp Neuropsychol. 2010;15:1-9.
131. Evoli A, Minicuci GM, Vitaliani R, Battaglia A, Della Marca G, Lauriola L, Fattorossi A. *Paraneoplastic diseases associated with thymoma.* : J Neurol 2007;254:756-62.

9.EKLER

EK-1: Montreal bilişsel değerlendirme(MoCA)

Montreal Bilişsel Değerlendirme Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Hastanın Adı Soyadı: _____

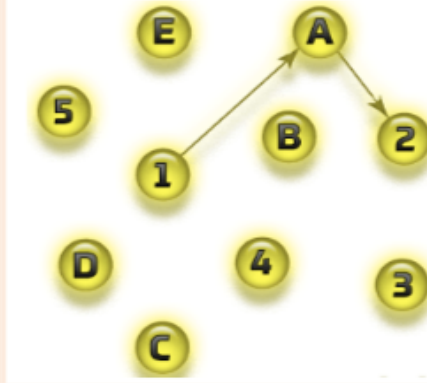
Tarih: ____/____/____

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA), hafif bilişsel bozukluk için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. Bu test ile dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, lisan, görsel yapılandırma becerileri, soyut düşünce, hesaplama ve yönelim olmak üzere 8 farklı bilişsel işlev değerlendirilmektedir. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Testten alınabilecek en yüksek toplam puan 30'dur. Buna göre 21 puan ve üstünde alınan puan normal olarak değerlendirilir.

Lütfen '1'den başlayarak bir sayı bir harf sırası ile birbirini izleyen sayı ve harfleri bir çizgi ile birleştirin.

1

☐



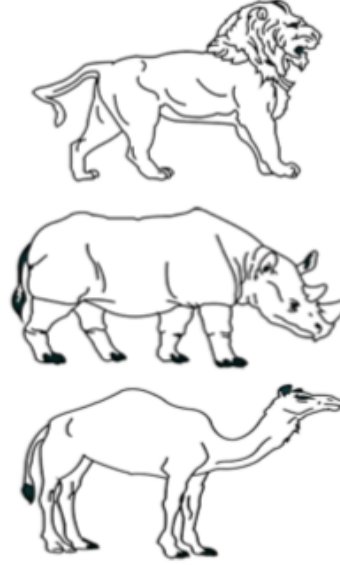
Soldan başlayarak bu hayvanların ismini söyleyin (doğru bilinen her hayvan ismi için 1 puan).

4

☐

☐

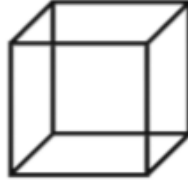
☐



Bu şekli olabildiğince hızlı bir şekilde yandaki boşluğa çiz (Çizim üç boyutlu olmalı, Tüm çizgiler çizilmiş (tamam) olmalı, fazladan çizgi eklenmemiş olmalı, çizgiler görece paralel ve benzer uzunlukta olmalı; dikdörtgenler prizması kabul edilir)

2

☐



Bir saat çiz. Saatin tüm rakamlarını yazın ve saat 11'i 10 geçeyi göstere (çerçeve 1 puan, rakamlar 1 puan, akrep ve yelkovan 1 puan).

3

☐

☐

☐

5

Bu bir bellek (hafıza) testidir. Size bir kelime listesi okuyacağım ve bu listedeki kelimeleri şimdi ve daha sonra hatırlamanızı isteyeceğim. Dikkatle dinleyin. Okumayı bitirdiğimde hatırlayabildiğiniz kadar çok kelimeyi bana söyleyin. Kelimeleri hangi sırada söylediğiniz önemli değildir. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya bir işaret (x) koyun.) Size aynı listeyi ikinci kez okuyacağım. Hatırlamaya çalışın ve ilk denemede söylediğiniz kelimeleri de kapsayacak şekilde, bana hatırlayabildiğiniz kadar çok kelime söyleyin. (Katılımcının söylediği her bir kelime için ilgili kutuya ilave bir işaret (x) koyun.)

'Testin sonunda sizden bu kelimeleri hatırlamanızı isteyeceğim' deyin.

Burun ☐

Kadife ☐

Cami ☐

Papatya ☐

Mor ☐

Montreal Bilişsel Değerlendirme Sayfa-2

6 Size bazı rakamlar söyleyeceğim, ben bitirdikten sonra, söylemiş olduğum rakamları sıra ile tekrar edin

☐1 2 1 8 5 4

+ Şimdi başka sayılar söyleyeceğim, ancak bu kez ben bitirdikten sonra sayılan ters sırada tekrar edin

☐1 7 4 2

+ Size bir dizi harf okuyacağım. A harfini her söylediğimde, elinizi masaya vurun. Eğer farklı bir harf söylersem, elinizi masaya vurmayın. (1 hata yapabilir)

☐1 F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

+ Şimdi sizden ben durun diyene kadar 100'den 7 çıkartarak saymanızı istiyorum. (2-3 doğru yanıt için 2 puan ve 4-5 doğru yanıt için 3 puan; yanlış saydıktan sonra doğru devam etmişse de doğrular toplanır.)

☐2 100 93 86 79 72

7 Size bir cümle okuyacağım. Ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın. Şimdi söyleyin *"Tek bildiğim bugün yardıma ihtiyacı olan kişinin Ahmet olduğudur."* (Yanıtın ardından); Şimdi size bir başka cümle okuyacağım, ben cümleyi okuduktan sonra aynen tekrarlayın.

☐1 *"Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına saklandı".*

☐2 Tekrar tam ve doğru olmalıdır. ihmal edilerek atlanmış, yerine kullanılmış, eklenmiş kelimelerden kaynaklanan hatalara dikkat edin (Örn., ihmal edilebilecek kelimeler: 'tek', 'hep', yerine geçebilecek kelimeler: 'gizlenirdi', 'gizlenmek' ve eklenen kelimeler: Köpekler odadayken, kedi hep kanepenin altına 'korkuyla' saklandı).

8 Sizden bir dakika içinde biraz sonra vereceğim harfle başlayan, olabildiğince çok sayıda kelime söylemenizi istiyorum. Ahmet, İzmir gibi özel isimlerle, rakamlar veya aynı kökten türetilmiş isimler dışında istediğiniz her türlü kelimeyi söyleyebilirsiniz. Bir dakika dolduğunda size dur diyeceğim. Hazır mısınız? Şimdi bana K harfi ile başlayan olabildiğince çok sayıda kelime söyleyin (60 saniye süre tutulur). Durun'.

60 saniye içinde 11 veya daha fazla sayıda kelime üretildi ise 1 puan verin. Katılımcının yanıtlarını test formunun altındaki boşluğa kaydedin.

9 Bana portakal ve muz arasındaki benzerliği söyleyin' denir. Eğer katılımcının yanıtı istendiği gibi olmazsa, eks süre vererek, 'Bana bu maddelerin başka bir benzerliğini söyleyin' denir. Eğer katılımcı istenen yanıtı (meyve) vermiyorsa, 'Evet bunların ikisi de meyve' deyin. Daha fazla açıklama yapmayın.

☐1 Her madde çiftine verilen doğru yanıt: 1 puan

☐2

Tren	Bisiklet	ulaşım aracı, seyahat edilir, her ikisine de binilip gezilir benzeri (tekerlekleri var yanlış)
Saat	Cetvel	ölçü araçları, ölçmek için benzeri (sayılar var yanlış)

10 Gecikmeli hatırlama; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

☐1

☐2

☐3

☐4

☐5

Burun ☐ 1	Kadife ☐ 1	Cami ☐ 1
Papatya ☐ 1	Mor ☐ 1	

Seçmeli; Size daha önce bazı kelimeler okumuştum. Sizden o kelimeleri hatırlamanızı ve söylemenizi istiyorum. Hatırlayabildiğiniz kelimeleri söyleyin'. (Hiçbir ipucu olmaksızın spontan olarak doğru hatırlanmış her bir kelime için ilgili bölüme işaret konur.)

BURUN ipucu: vücut bölümü	KADİFE ipucu: kumaş türü
CAMI ipucu: bina türü	PAPATYA ipucu: çiçek türü
MOR ipucu: bir renk	

İpuçlarına rağmen hala hatırlamıyorsa, izleyen yönerge verilir. 'Biraz sonra sayacağım kelimelerden hangisi daha önce sunulmuştu hatırlıyor musunuz? burun-yüz-el | ipek-pamuklu-kadife | cami-okul-hastane | gül-papatya-lale | mor-mavi-yeşil

İpucu yardımıyla hatırlanan kelimelere puan verilemez. İpuçları sadece klinik olarak bilginin ve klinisyene bellek bozukluğunun türü hakkında ek bilgi sağlamak amacıyla kullanılır. Katılımcı ipucuyla hatırlayabiliyorsa, geri getirmeye bağlı ipucuna rağmen hatırlamıyorsa, kodlamaya bağlı bir bellek bozukluğu düşünülür.

11 Bana bugünün tarihini söyleyin.' Eğer katılımcı tam bir yanıt veremezse, ek olarak 'Bana (gün, ay, yıl ve haftanın hangi günü) söyleyin' denir. Ardından, 'Şimdi bana bulunduğumuz yerin ve bulunduğumuz şehrin adını söyleyin'. (Doğru her bir yanıt için 1 puan verin. Katılımcı tarih ve yeri net ve açık (hastanenin, kliniğin, ofisin, kurumun adı) olarak söylemelidir. Katılımcı tarihin herhangi bir biriminde hata yaparsa puan verilmeyin.)

☐1

☐2

☐3

☐4

☐5

☐6

Gün ☐ 1	Ay ☐ 1	Yıl ☐ 1
Günlerden ne ☐ 1	Buranın adı ☐ 1	Şehrin adı ☐ 1

Nasreddine ZS, Phillips NA (2005) J Am Geriatr Soc. 2005 Apr;53(4):695-9

Toplam Puan (0-30): (>21 normal)



www.ftronline.com

Tecrümeniz Akademiye Bir Profesör Gibi Olur

EK-2: Stroop testi formunun içeriği

Stroop Testi:

STROOP TEST

1. Kart

mavi sarı kırmızı yeşil
yeşil mavi sarı kırmızı
yeşil kırmızı mavi sarı
kırmızı yeşil sarı mavi
sarı kırmızı yeşil mavi
kırmızı mavi sarı yeşil

2. Kart ve 5. Kart

mavi sarı kırmızı yeşil
yeşil mavi sarı kırmızı
yeşil kırmızı mavi sarı
kırmızı yeşil sarı mavi
sarı kırmızı yeşil mavi
kırmızı mavi sarı yeşil

3. Kart

●	●	●	●
●	●	●	●
●	●	●	●
●	●	●	●
●	●	●	●

4. Kart

kadar zayıf ise orta
orta kadar zayıf ise
orta ise kadar zayıf
ise orta zayıf kadar
zayıf ise orta kadar
ise kadar zayıf orta

EK-3:Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi

Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi :

4

IV. TEST PUANLARIYLA İLGİLİ KAYIT FORMU

Alt Testleri uygulamadan önce, V. Bölümü tekrar gözden geçirerek test performansının hangi özelliklerine dikkat etmeniz gerektiğini belirleyin. Alt Testleri uygularken V. Bölümdeki soruları yanıtlamada size yardımcı olabilecek notlar almayı ihmal etmeyin. Gözlemlerinizi, bu iş için ayrılan kısma not edin.

1. İŞİTSEL SÖZEL ALT TEST

<u>Deneme 1</u>	63	<u>Deneme 2</u>	25
	259		574
	8493		7296
	97852		41357
	367194		165298
	4579281		8591342
	38295174		69143288
	967143285		715462938
Puan:			
Gözlemler:			

2. GÖRSEL SÖZEL ALT TEST

<u>Deneme 1</u>	42	<u>Deneme 2</u>	35
	573		216
	3147		8516
	93148		65725
	471983		374697
	8334715		7964835
	94376258		31795482
	538712469		713942568
Puan:			
Gözlemler:			

5

3. İŞİTSEL YAZILI ALT TEST

<u>Deneme 1</u>	24	<u>Deneme 2</u>	31
	532		295
	5826		4937
	96183		38159
	473859		148352
	8372951		7294158
	72819653		29763154
	265937481		894763821
Puan:			
Gözlemler:			

4. GÖRSEL YAZILI ALT TEST

<u>Deneme 1</u>	14	<u>Deneme 2</u>	32
	426		538
	9178		7624
	29763		16459
	517423		985216
	3891742		5618329
	16459763		58192647
	275862884		426917835
Puan:			
Gözlemler:			

DİKKAT: Yazılı Alt Testler için kullandığınız olan kagızın altına, denegin ADI ve SOYADI ile İMZASINI almayı unutmayınız.

III. PUANLARIN DÖKÜM VE ANALİZİ

3

Alt Testler	Puan	Yaş Karşılığı	Yaş Karşılığı	Sınıf Karşılığı
1. İşitsel Sözel (İ S)	:			
2. Görsel Sözel (G S)	:			
3. İşitsel Yazılı (İ Y)	:			
4. Görsel Yazılı (G Y)	:			
Birleşik Testler				
5. İşitsel Uyarım (İ S) + (İ Y)	:			
6. Görsel Uyarım (G S) + (G Y)	:			
7. Sözel Anlatım (İ S) + (G S)	:			
8. Yazılı Anlatım (İ Y) + (G Y)	:			
9. Duyu-İçer Kaynaşım (İ S) + (G Y)	:			
10. Duyular-Arası Kaynaşım (G S) + (İ Y)	:			
11. Toplam Puan (İ S) + (G S) + (İ Y) + (G Y)	:			