

T.C.
DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

Myastenia Gravis Hastalarında Yorgunluğun İncelenmesi

Dr.Rahmi Tümay Ala
Uzmanlık Tezi

İZMİR-2022

T.C.
DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

Myastenia Gravis Hastalarında Yorgunluğun İncelenmesi

Dr.Rahmi Tümay Ala

Uzmanlık Tezi

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. İhsan Şükrü Şengün

İZMİR-2022

İçindekiler

- İÇİNDEKİLER
- TABLO DİZİNİ
- KISALTMALAR
- TEŞEKKÜR
- ÖZET
- ABSTRACT
- 1.GİRİŞ VE AMAÇ
- 2.GENEL BİLGİLER
- 2.1. Myastenia Gravis
- 2.2. Kas-Sinir Kavşağı Fizyolojisi
- 2.3. İmmunpatoloji ve antikorlar
- 2.3.a. Asetilkolin Reseptör Antikoru
- 2.3.b. Anti-Musk Antikoru
- 2.3.c. Anti-LRP4 ve Seronegatif Myastenia Gravis
- 2.4. Epidemiyoloji
- 2.5. Myastenia Gravis ve Genetik
- 2.6. Myastenia Gravis Kliniği
- 2.6.a. Oküler Bulgular
- 2.6.b. Yüz Kasları
- 2.6.c. Bulber Kaslar
- 2.6.d. Ekstremitte Kasları
- 2.7. Tanı Testleri
- 2.7.a. Antikor Testleri
- 2.7.b. Edrofonyum Buz Testi
- 2.7.c. Buz Testi
- 2.7.d. Repetitif Test
- 2.8. Myastenik Kriz
- 2.9. Tedavi
- 2.9.a. Semptomatik Tedavi
- 2.9.b. İmmunsupresif Tedavi
- 2.10. Yorgunluk Kavramı
- 2.10.a. Santral Yorgunluk
- 2.10.b. Periferik Yorgunluk
- 3. GEREÇ VE YÖNTEM
- 3.1. Araştırmanın Tipi
- 3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

- 3.3. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme
- 3.4. Araştırmanın Değişkenleri
- 3.5. Veri Toplama Araçları
- 3.6. Verilerin Değerlendirilmesi
- 3.7. Etik Kurul Onayı
- 4. BULGULAR
- 4.1. Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması
- 4.2. Hastalık ile ilgili özelliklerin karşılaştırılması
- 4.3. Kantitatif Myastenia Gravis Skorlarının İncelenmesi
- 4.4. Anket Sonuçlarının İncelenmesi
- 4.5. Hastalık ilgili Faktörlerin CIS anketine olan etkileri
- 5. TARTIŞMA
- 6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI
- 7. SONUÇ VE ÖNERİLER
- 8. KAYNAKLAR
- 9. EKLER

TABLO DİZİNİ

- **Tablo 1.** Çalışmaya dahil edilme kriterleri
- **Tablo 2.** Çalışmadan dışlama kriterleri
- **Tablo 3:** Amerika Myastenia Gravis Birliği Sınıflandırması (MGFA)
- **Tablo 4:** MG-Kötüleşmesi Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri
- **Tablo 5:** Alkol ve sigara kullanımı ile Myastenik Kötüleşme
- **Tablo 6:** MG-Kötüleşmesi Olan ve Olmayan Tanı Yaşı ve Hastalık Süresi
- **Tablo 7:** Hasta Gruplarındaki Antikor Dağılımı
- **Tablo 8:** Kantitatif Myastenia Gravis Total Skorunun Dağılımı
- **Tablo 9:** QMG-Oküler Skorunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması
- **Tablo 10:** QMG-Bulber Skorunun Gruplar Arasında İncelenmesi
- **Tablo 11:** QMG-Ekstremite Skorunun Gruplar Arasında İncelenmesi
- **Tablo 12:** El Sıkma Gücü Gruplar Arasında Dağılımı
- **Tablo 13:** MG-QoL Skorunun Gruplar Arasında Dağılımı
- **Tablo 14:** CIS anket sonuçları
- **Tablo 15:** Antikor tipi ile CIS anket yanıtı sonuçları
- **Tablo 16:** Hastalık süresinin CIS anket sonuçlarına olan etkisi
- **Tablo 17:** CIS Anket Sonuçlarının İmmüsupresif Tedavi ile İlişkisi
- **Tablo 18:** CIS skoru ile QMG skorlarının karşılaştırılması
- **Tablo 19:** CIS skorlarının Myastenik Kötüleşme ile Değerlendirilmesi
- **Tablo 20:** El Sıkma Gücü ile CIS-Total ve CIS-Fiziksel Aktivite Skor İlişkisi

KISALTMALAR

MG: Myastenia Gravis

Ach-r: Asetilkolin reseptörü

Ach-r Ab: Asetilkolin reseptör antikoru

Kas-spesifik kinaz antikoru: Anti-Musk

Düşük dansiteli lipoprotein 4 ilişkili antikor: Anti- LRP4

Checklist of the Individual Strength: CIS-F

Lambert Eaton Myastenik Sendrom: LEMS

Çözünebilen N-etilmaleimid Sensitif Faktör Reseptörü: SNARE

Human Lökosit Antijeni: HLA

Azatiopürin: AZA

Mikofenolat Mofetil: MM

Ritüksimab: RTX

Kantitatif Myastenia Gravis Klinik Skoru: QMG

Amerika Myastenia Gravis Birliği Sınıflandırması: MGFA

Myastenia Gravis Kaliteli Yaşam Ölçeği: MGQoL

Standart Sapma: SS

Myastenia Gravis Günlük Yaşam Aktiviteleri: MG-ADL

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecinde ve uzmanlık eğitimimde her daim bilgisini benden esirgemeyen, hayata dair konularda bana yol gösteren

Prof. Dr. İhsan Şükrü Şengün'e

Nöroloji eğitimimde, akademik konularda üzerimde çok fazla emeği olan Prof. Dr. Gülden Akdal'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen Prof.Dr. Ahmet Ali Genç, Prof. Dr. Barış Baklan, Prof.Dr. Kürşad Kutluk, Prof. Dr. Raif Çakmur, Prof. Dr. Görsev Yener, Prof. Dr. Vesile Öztürk, Prof. Dr. Serkan Özakbaş, Prof. Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu, Prof. Dr. İbrahim Öztura, Prof. Dr. Erdem Yaka ve Dr.Didem Öz'e

Eğitim süresince birlikte çalıştığım asistan doktor arkadaşlarıma

Her zaman desteğini hissettiğim sevgili eşim ve aileme

Teşekkür ederim

MYASTENİA GRAVİS HASTALARINDA YORGUNLUĞUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Rahmi Tümay Ala¹

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji¹

TÜRKÇE ÖZET

Giriş

Yorgunluk, Myastenia Gravis hastalarında sık saptanan ve çok boyutlu bir problemdir. Bu çalışma ile katılımcılarda saptanan yorgunluğun hastalık ve kişiye özel değişkenlerle ilişkisi, yorgunluğun nedeni ve hastalık yükü üzerine değerlendirilme yapmak amaçlanmaktadır.

Metot

53 MG hastası (farmakolojik remisyon ya da minimal bulgusu olan) çalışmaya dahil olmuştur. MG hastaları pozitif antikor testi, repetitif incelemelerde dekrement yanıt ya da tek lif EMG’de uzamış jitter yanıtı ile tanı almıştır. Sonrasında hastalar myastenik kötüleşme öyküsüne göre iki gruba ayrılmıştır. Yorgunluk CIS-F, MG-QoL, QMG-Skoru, dinamometri ile el sıkma gücü ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlar

Ortalama CIS skoru 72 saptandı. Cut-off değer 40 olarak alındığında hastaların %80’i “yorgun” olarak değerlendirilmiştir. Kötüleşme olan grup daha yüksek CIS-Total, CIS-Fiziksel aktivite, CIS-subjektif algı yorgunluk skorları ile bulber ve ekstremite güçsüzlük skorları ve kaliteli yaşam ölçeği skorlarına sahiptir. Ayrıca yorgunluk QMG-bulber, ekstremite, el skma güç kaybı ve yaşam kalitesi skorları ile güçlü pozitif korelasyon göstermiştir. Yorgunluk yaş, hastalık süresi, erken veya geç başlangıç, alkol, sigara kullanımı ile korelasyon göstermemiştir.

Sonuç

Yorgunluk MG hastaları için sık bir problemdir. Sorun sadece fiziksel yorulabilirlik değil aynı zamanda bu hastalar hem düşük yaşam kalitesine sahip hem de hastaların yorgunluk algısında sorun mevcuttur. Yorgunluk periferik orijinlidir. Myastenik Kriz grubundaki daha düşük skorlar bu nedenle nöromusküler kavşaktaki hastalık yükü ile açıklanabilir. Myastenik krizi önlemek, bulber ve jeneralize semptomu olan bireylerde daha agresif tedavi, fiziksel aktivite artışı yorgunluğun engellenmesi açısından önemli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Myastenia Gravis, Yorgunluk, Myastenik Kötüleşme

FATIGUE ASSESSMENT ON MYASTHENIA GRAVIS PATIENTS

Rahmi Tümay Ala¹

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Neurology¹

Introduction

Fatigue is a multidimensional and common problem for myasthenia gravis(MG) patients. This study aims assesment the fatigue relationship with disease and patient spesific variables, disaese burden and origin of fatigue.

Methods

53 MG patients (who is on pharmacologic remission or had minimal manifestations) enrolled this study. MG patients diagnosed with positive antibody test, decrement response on repetetive test or increased jitter on single fiber EMG.Participitans divided two groups: the patients with at least one myastenic exacerbation and the patients not Patients assesed with CIS(Checklist of individual strength), MG-QoL, QMGscore, hand-grip strength with dynamometer.

Results

Mean CIS-Total score was 72. %80 of patients fatigued with the cut-off value 40 on CIS test. The exacerbation group had higher scores on CIS-Total, CIS-physical activity, CIS-subjective perception on fatigue with the higher bulbar and extremity weakness scores and quality of life scores. Fatigue scores also showed strong positive correlation with QMG-bulbar and extremity, hand grip weakness, quality of life results and receiving ivig or plasma exchange multiple times. Fatigue was not correlated with age, disease duration, early or late onset cigaratte or alcohol consumption.

Conclusion

Fatigue is common symptom for MG patients. Problem is not only physical fatigability, these patients also got problem on perception and lower quality of life.Fatigue has peripheral origin.Lower scores on exacerbation group can be explained with the disease burden on neuromuscular junction. So preventing myastenic crisis, aggresive treatment on bulbar and generalized symptoms, increased physical activity is solution options for fatigue.

Key Words: Myasthenia Gravis, Fatigue, Myastenic Exacerbation

1.GİRİŞ VE AMAC

Myastenia Gravis (MG) ; kas-sinir kavşağındaki asetilkollin reseptörü (Ach-r) veya ilişkili proteinlere karşı gelişen antikorlar sonucu ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır¹.Hastalar genelde gün içinde dalgalanma gösteren kas güçsüzlüğünden yakınır. Bu güçsüzlük tutulum yeri itibari ile nörolojik muayenede farklı bulgulara neden olur. Ptozis, ekstaoküler, proksimal ekstremiteler, boyun fleksörleri ve solunum kaslarında güçsüzlük başlıca bulgularındandır.

2004 yılında yapılan çalışmada Myastenia Gravis'in nadir bir hastalık olduğuna vurgu yapılmış, o döneme kadar yapılan epidemiyolojik çalışmalar derlenmiş, insidansının 1.7 ila 21.3 arasında değişebileceği söylenmiş ama gelecekte tanıların artabileceği şeklinde yorum yapılmıştır.² Günümüzde prevalansı 100.000'de 20 olarak belirtilmiştir.³Myastenia Gravis tutulum şekli; oküler, bulber, jeneralize, başlangıç yaşına göre; erken (<50 yaş) ve geç başlangıçlı(>50 yaş) ya da antikor tipine bağlı olarak; asetilkolin reseptör antikoru(Achr-ab), kas spesifik kinaz (anti-Musk),düşük dansiteli lipoprotein 4 ilişkili protein (LRP-4) antikoru veya Seronegatif olarak sınıflandırılabilir.⁴ Hastaların kliniği, tedavi şekli ve hastalığın prognozu dahil oldukları sınıfa göre değişiklik gösterir. Tedavi semptomatik ve immunsupresyon tedavisi olarak ayrılabilir. Otoimmün bir hastalık olan ve çoğu hastanın ömür boyu immunsupresif ve semptomatik tedavi gerektiren Myastenia Gravis olgularında dalgalanan kas güçsüzlüğüne karşı patofizyolojik modellemelerde kas-sinir kavşağında dejeneratif değişiklikler, sinaptik yarıklarda genişleme ve sinaptik boşluklarda debris birikimi ortaya konulmuştur.⁵ Pridostigmin bromür, periferik etkili bir asetilkolinesteraz inhibitörü olup semptomatik düzelmeyi sağlamaktadır. Kortikosteroid tedavide altın standarttır. Azatiopürin, mikofenolat mofetil ve son dönemde ritüksimab immunsupresyon sağlayarak kortikosteroid dozunun azaltılmasında ve bazen de tamamen kesilmesine yardımcı olan tedavilerdir.

Myastenia Gravis saf motor bir hastalık olarak düşünülse de son zamanlarda yapılan çalışmalarda kişilerin diğer şikayetleri, başka bir deyişle "non-motor" şikayetlerinin oldukça fazla olduğu dikkati çekmiştir. "Non-motor" semptomlar başlıca yorgunluk, ağrı, huzursuz bacak sendromu, uyku bozuklukları, kognitif etkilenme olarak nitelendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda; Myastenia Gravis hastalarında bu mevcut bulguların normal popülasyondan anlamlı derecede fazla saptandığı görülmüştür. Aynı çalışmalarda yapılan Myastenia Gravis ilişkili kaliteli yaşam ölçekleri, non-motor bulguları fazla olan gruplarda anlamlı derecede daha kötü saptanmıştır.⁶Kaliteli yaşam ölçeklerinin geçmişte çeşitli tedavi çalışmalarında; tedavinin etkinliği, tedaviye olan katılım gibi etkenler üzerinde doğrudan etkisi bulunmaktadır.⁷ Bu nedenle "non-motor" semptomların hastalık üzerindeki etkisi ve önemi açıktır.

Yorgunluk kavramı; Myastenia Gravis hastalarında var olan dalgalanın kas güçsüzlüğü yani asteni kavramı ile çok karışmakta, çoğu zaman da yanlış olarak aynı anlamda kullanılmaktadır. Yorgunluk subjektif ve kompleks bir kavram olup içinde genel bitkinlik hali, fiziksel ve kognitif enerji kaybı, yapılan aktivite ile uyumsuz şekilde belirgin artış gösteren yorulma hali ile ilişkilidir.⁸ Önceleri Myastenia Gravis hastalarında yorgunluk kavramının olmadığı, bu durumun kas güçsüzlüğünden ileri geldiği

belirtiliyordu.⁹ Özellikle son 5 yılda yapılan çalışmalar ile durumun aslında bu şekilde olmadığı ortaya konulmuştur.⁸ Daha önceki bir çok çalışmada yorgunluk kavramının Myastenia Gravis hastalarında normal popülasyona göre daha sık görüldüğü saptanmıştır.^{5,8} Yorgunluk kavramı; fiziksel aktivite, motivasyon, subjektif algı ve konsantrasyon denen dört alt grupta incelenecektir. İkincil olarak alt gruplar arasında fark olup olmadığı değerlendirilecektir. İki amacımız içinde daha önce myastenik hastalarda yorgunluk konusunda önerilmiş Checklist of the Invidividual Strength (CIS-F) anketi kullanılmıştır.⁵

Çalışmamızda sık bir non-motor semptom olan yorgunluğun yaş, sigara, alkol tüketimi gibi temel değişkenler ile ilişkisi değerlendirilecektir. Hastalar myastenik kriz öyküsüne göre iki gruba ayrılarak, hastalık ile ilgili temel özelliklerin yorgunluk fenomenine etkisi araştırılacaktır. Yorgunluk alt tiplerine göre değerlendirilerek orijini hakkında değerlendirme yapılacak ve bireylerin yaşam kalitesi üzerine etkisi tartışılacaktır. Yorgunluk fenomeninin daha iyi anlaşılması, tedavi açısından olası önerilerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Myastenia Gravis

Edinilmiş Myastenia Gravis , en sık görülen kas-sinir kavşağı hastalığıdır. En sık görülen antikor olan, asetilkolin reseptör antikoru kas-sinir kavşağının fizyolojik işlevlerini çeşitli yollarla bozar. Bu şekilde belli başlı kas gruplarında daha belirgin olmak üzere dalgalanma gösteren ve genelde eforla kötüleşme görülen kas güçsüzlüğüne neden olur. Klinik testler, elektrofizyoloji ve antikor testleri ile tanı konur. Geçmişte son derece mortal olan bu hastalık günümüzde immunsupresif ve semptomatik tedaviler ile mortalitesi oldukça düşmüştür. Fakat ani kötüleşmeler nedeniyle yoğun bakım yatışları ve mortaliteye sebebiyet verdiğinden günümüzde halen tanı ve tedavi açısından önemini korumaktadır.

2.2 Kas-Sinir Kavşağı Fizyolojisi

Çizgili kas lifleri, her biri omurilikten çıkan ve kas lifleri içinde bir çok dala ayrılan motor nöronlar tarafından innerve edilir. Kas lifi ile motor nöronların sinir lifleri kas-sinir kavşağı denilen bir bağlantı oluşturur ve sinir uçlarında oluşan aksiyon potansiyeli bu yapılar aracılığı ile kas liflerine iletilir. Sinir liflerinin, sinir-kas kavşağını oluşturan terminal dalları miyelinsizdir Bu dallar kas lifinin içine doğru girer, ancak kas lifinin plazma membranının dışında kalırlar.^{10,11} Bu yapının tamamına motor son plak denir. Motor son plak temelde 3 yapıdan oluşur:

- 1) Presinaptik membran
- 2) Sinaptik aralık
- 3) Kas membranı

Sinaptik aralıktaki kas membranı, primer ve sekonder girinti ve çıkıntılardan oluşur. Bu sayede asetilkolinin etki edebileceği daha fazla alan oluşturulur. Presinaptik membranda, her an ekzositoz ile kas-sinir kavşağına salınacak 1000 adet asetilkolin içeren vezikül hazır bulunur. Her bir aksiyon potansiyeli ile 100-125 adet vezikül kas-sinir kavşağına salınır. Sekonder vezikül deposu birkaç saniyede ekzositoza hazır hale gelecek asetilkolin deposunu oluşturur. Tüm vezikül miktarının %80-90'nını oluşturan tersiyer veziküller birkaç dakikada hazır hale gelir ve yaklaşık 100.000 adet vezikül barındırır.

Lambert-Eaton Myastenik Sendrom(LEMS) 'daki hedef kanallar presinaptik bölgede bulunan voltaj kapılı kalsiyum kanallarıdır. Bu kanallar aksiyon potansiyelinin terminal sinir ucuna dağılmasını sağlar. Aksiyon potansiyelinin dağılması sonrasında sıra asetilkolin veziküllerinin salınmasındadır. Asetilkolin vezikülleri bir dizi SNARE (çözünebilen N-etilmaleimid sensitif faktör reseptörü) işleme girerek membranlar füzyon olur ve sinaptik aralığa salınır. ¹² Bu proteinler aynı zamanda bir başka kas-sinir kavşağı hastalığı olan Botulismus veya başka bir deyişle Botulinum toksini için hedef noktasıdır.

Sinaptik aralığa salınan asetilkolinler için artık hedef noktası kas lifi üzerindeki asetilkolin reseptörleridir. Motor son plakta yaklaşık beş milyon reseptör bulunur. Bu reseptörlerin iki aktif bölgesi vardır ve bir reseptöre iki asetilkolin molekülü yapışır.

Asetilkolin reseptörüne bağlandığında hızla Na kanalları açılır ve kas içine Na iyonları geçiş yapar. Kas kasılmasında bu şekilde görevli olan asetilkolin reseptörleri Myastenia Gravis hastalığındaki asetilkolin reseptör antikörlerinin ana hedef noktasıdır ve kas-sinir kavşağında oluşan patolojik üç mekanizmadan biridir.¹³

Kasılma tamamlandıktan sonra sinaptik aralıkta bulunan asetilkolin molekülleri burada çok miktarda bulunan asetilkolinesteraz enzimi tarafından yıkılır. Myastenia Gravis hastalarının kullandığı Pridostigmin bromür adlı molekül asetilkolin esteraz enzimini inhibe eder. Asetilkolin moleküllerinin kas-sinir kavşağında daha fazla kalmasını sağlayarak semptomatik iyileşme sağlar.

Son dönemde asetilkolin reseptör antikör testi negatif olan bireylerde anti-Musk antikör pozitifliğide kısmen benzer semptomlara yol açan Myastenia Gravis hastalığına neden olur. Musk ya da kasa spesifik tirozin kinaz kas membranında diferansiasyona neden olarak reseptör kümelenmesini sağlar.¹⁴ Aynı zamanda bu bölgede asetilkolin esteraz moleküllerinde bulunmasına neden olur. Bu antikoru olan bireylerde enzim eksikliğine neden olacağı için bu hastalar pridostigmin bromüre aşırı hassasiyet gösterir.

2.3 İmmunpatoloji ve antikörler

Hastalık ile ilgili tanımlanmış günümüzde üç ana antikör bulunmaktadır: en sık (%85) asetilkolin reseptör antikoru, anti-Musk (%10-15), Anti-LRP4 antikoru. Bu üç antikorda birbirinden farklı immun sistem mekanizmasını temsil eder. Hastalıkların kliniği birbirinden bazen farklı, bazende örtüşür bu nedenle sadece kliniğe bakarak bir hastada hangi antikörün var olduğunu bilmek imkansızdır.¹⁵

2.3.a Asetilkolin Reseptör Antikoru

Asetilkolin reseptör antikörlerinin immun sistemde oluşması ve kas-sinir kavşağında oluşturduğu etki günümüzde iyi anlaşılmıştır. Özellikle erken başlangıçlı (<50 yaş) bireylerde timusda şüpheli değişiklikler ortaya çıkar. Burada gelişen foliküler hiperplazi ve germinal merkezdeki antikör sentezleyici B lenfosit artışı tipiktir. Bu bölgede aktive B lenfositler ile IgG yapısındaki asetilkolin reseptör antikörleri da gözlenir.¹⁶ Ayrıca dolaşımda, kemik iliği ve lenf nodlarında asetilkolin reseptör antikoru sentezleyen B lenfositleri saptanmıştır.¹⁷

Asetil kolin reseptör antikörleri üç mekanizma ile kas sinir kavşağındaki aktiviteyi bozar ¹⁵ :

- 1) Asetilkolin'in reseptörüne bağlanmasının inhibisyonu
- 2) Asetilkolin reseptörüne bağlanan antikör aracılığı ile çapraz bağlanma yapması sonucu total reseptör miktarında belirgin azalma
- 3) Kompleman aracılı reaksiyon ile kas-sinir kavşağında hasar yani kas-sinir kavşağı katlantılarında düzleşme, sinaptik aralıkta genişleme ve membrandan reseptörlerin eliminasyonu

Özellikle kompleman aracılı kas-sinir kavşağında oluşan değişiklikler sonucu progresif bir gidişat ya da hastalık yükünden söz edilebilir.

2.3.b. Anti-Musk Antikoru

Anti-Musk; transmembran bir hücre proteini olup asetilkolin reseptörlerinin kümelenmesinden sorumludur. Bir dizi işlem sonrası IgG4 yapısına ulaşan anti-Musk antikoru LRP4 ile Musk proteininin sinyalizasyonunu bozduğu için kümelenmeyi bozar.

Asetilkolin reseptör antikoru için timüs ve germinal merkezlerdeki değişiklikler Anti-Musk antikoru için geçerli değildir. Bugüne kadar antikor sentezleyici hücrelere yalnızca dolaşımda saptanmıştır.¹⁸

Anti-Musk antikoru asetilkolin reseptör antikorlarından farklı olarak IgG4 yapısındadır. C1q ve Fc yapılarına düşük afiniteli olduğundan, klasik yoldan kompleman aktivasyonu yapamazlar (Asetilkolin reseptör antikorlarının aksine). Bu nedenle asetilkolin reseptörü pozitif olan Myastenia Gravis vakalarında kullanılan bazı ilaçlar (örneğin ekülüzimab) bu vakalarda kullanılamazlar. Ayrıca antikor sentezleyici B hücreleri kısa ömürlüdür.

2.3.c LRP-4 antikoru ve Seronegatif Myastenia Gravis

Seronegatif yani her iki antikor testi de negatif olarak saptanan bazı hastalarda LRP-4 antikoru pozitif olduğu saptanmıştır. LRP-4 agrin-LRP-4 sinyalizasyonunu bozarak kompleman sistemi üzerinden immunitiyi tetikler.¹⁹ Burada antikor titresinin tanı koydurucu niteliği özellikle önemlidir. Aynı zamanda LRP-4 antikoru myastenik semptomların ortaya çıktığı başka hastalıklarda da pozitif olduğu, örneğin ALS, unutulmamalıdır.²⁰ Tıpkı LRP-4 gibi contactin, voltaj kapalı K kanal antikoru da Myastenia Gravis hastalığına tanı koyma açısından araştırılan antijen yapılarıdır. Bu antijen-antikor birleşiminin gelecekte Seronegatif Myastenia Gravis'e farklı bir bakış sunacağı düşünülmektedir.

2.4 Epidemiyoloji

Myastenia Gravis nadir bir nörolojik hastalıktır. İlk saptandığı ve epidemiyolojik verilerin olduğu 1910-1934 yıllarında insidansı 1/200.000 iken tanı tetkiklerinin ilerlemesi ve tedavi edici asetilkolin esteraz inhibitörlerinin keşfi (aynı zamanda tanı da kullanıldığı için) ile giderek artış göstermiştir.²¹ Günümüzde bir milyonda 30-40 vaka saptandığı düşünülmektedir. Ülkemizdeki vakalara yönelik epidemiyolojik bir çalışma olmadığı için net bir sayı verilememektedir.

Cinsiyetlere yönelik yapılan incelemede farklılıklar dikkati çekmektedir. Kadınlarda bimodal dağılım; 30 ve 50'li yaşlarda tanı alan hasta sayısı artmakta iken, erkeklerde yaş ile arttığı görülmüş ve en yüksek tanı sayılarının 60-89 yaş arasında olduğu görülmüştür.²² Erken yaşta tanı alan vakalarda kadın vakalar daha fazla görülürken, geç vakalarda erkek-kadın vakalarda eşitlik gözlenmektedir.

İlk epidemiyolojik verilen toplandığı yıllarda tedavi yetersizliğinin etkisi ile vakaların çoğu ilk iki yıl içinde solunum yetmezliği ve pnömoni ile öldüğü belirtilmiştir.²¹ Asetilkolin esteraz inhibitörlerinin keşfi ile mortalite %30 oranında azalmıştır. Antibiyotiklerin, özellikle sülfanamid grubunun bulunması, yoğun bakım

üniteleri ve pozitif basınçlı ventilasyon ile mortalite %15'in altına inmiştir. 1960'lı yıllarda IVIG ve plazmaferез-plazma değişimi tedavileri ile mortalite %6'ın altına indirilmiştir.²³

2.5 Myastenia Gravis ve Genetik

Myastenia Gravis klasik mendelyan geçişe örnek bir hastalık değildir. Bununla beraber aile bireyinde hastalık varsa genel popülasyona oranla hastalığa yakalanma riski yüz kat daha fazladır.²⁴ Myastenia Gravis hastalığı bulunan bireylerin birinci derece yakınlarının %35-45'inde , hastalık tanısı olmasa bile, artmış jitter veya hafifçe yükselmiş asetilkolin reseptör antikoru bulunabilir.

Belli HLA doku antijeni hastalığa predispozan olabilir. HLA(human lökosit antijen) -B8-DR2 ve DR3 tipleri erken başlangıçlı, HLA B7 ve DR-2 geç başlangıçlı, HLA-DR1 oküler vakalarda daha belirgin saptanmıştır. Anti-Musk antikoru pozitif olan bireylerde HLA-DR13-DQ5 tipi daha baskın saptanmıştır.²⁵

Asetilkolin reseptör antikorunun alfa alt ünitesinin genetik kodlanmasında görevli olan CHRNA1 geni ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.²⁶

2.6. Myastenia Gravis Kliniği

2.6.a. Oküler Bulgular

Myastenia Gravis hastalarının büyük çoğunluğu oküler semptomlar ile doktora başvurur. Semptomlar göz kapağı düşüklüğü, çift görme ve ışığa hassasiyet olarak nitelendirilebilir. Göz kapağı düşüklüğü ağrısız olduğu için hafif olduğu durumda doktor başvurusu gecikebilir. Bu yüzden en çok başvuru semptomu diplopi ya da ptozis olduğu tartışmalıdır.

Diplopi genellikle hasta uyandığında mevcut değildir. Gün içi aktiviteden sonra özellikle araba kullanırken ya da gece televizyon izleme sırasında ortaya çıkabilir. Bu şekilde geçici bulanık görme benzeri şikayetleri olan hastalarda akla Myastenia Gravis gelmelidir. Binoküler diplopi olarak tanımlandığından ötürü hasta tek gözünü kapadığında şikayetleri gerilemelidir.²⁷

Ptozis genellikle asimetriktir ve ipsilateral frontal kaslarda kasılma eşlik eder. Özellikle gün içinde değişken olması ve muayene sırasında provoke edilebilir olması tanı koydurucu özelliklerdir.

Nörolojik muayenede oküler bulguların dikkatli incelenmesi ve öykü çoğu zaman ayırıcı tanıda yardımcıdır. Subakut veya kronik klinik daha çok Myastenia Gravis düşündürür, akut oftalmopleji vakalarının incelendiği 36 vakanın içinde yalnızca 8 vakanın nöromuskuler hastalık tanısı aldığı, Hastaların büyük çoğunluğunun beyin sapı ensefaliti, Guillan-Barre sendromu gibi tanılar aldığı görülmüştür.²⁸

Nörolojik muayenede çeşitli bulgular tanımlanmıştır. İlk bulgu pupiller anomali saptanmaması,asimetri gözlenmemesidir. Taraf değiştiren ptozis bir başka patognomonik bulgudur. Oküler muayenede bakış sınırlı olmasına rağmen sakkadlar oldukça hızlıdır, hatta oküler titreşme olarak tanımlanabilir. Aşağı bakışı takiben yukarı baktırılan hastada göz kapağında kısa süreli bir elevasyon olur, buna 'lid twitch' bulgusu denir. 'Curtain

sign' ptozisli göz kapağı pasif olarak eleve edildiğinde kontralateral göz kapağında düşme gözlenir. ' Peek sığın' hastanın istemli olarak maksimum kontraksiyonda gözlerini kapaması sonucu bunu belli bir süreden sonra sürdürememesi ve gözlerinin aralanmasıdır.²⁹

Çeşitli hastalıklarda farklı oküler bulgulara yol açtığından nörolojik ya da nörolojik olmayan çokça hastalık ile Oküler Myastenia Gravis ile ayırıcı tanıya girer. Tiroid oftalmopatisi diplopi ve göz kapağı retraksiyonu ile karakterizedir. Burada en sık tutulan ekstraoküler kas tutulumu inferior rektus olsa da diğer ekstraoküler kasları da tutabilir.³⁰ Tiroid oftalmopatisi diplopi ve göz kapağı retraksiyonu ile karakterizedir. Burada en sık tutulan ekstraoküler kas tutulumu inferior rektus olsa da diğer ekstraoküler kasları da tutabilir.^{30,31} Bazen benzer kasları tutması itibari ile ayırıcı tanı için görüntüleme yapmak gerekebilir. Orbita MR'da tutulan kaslarda şiş ve ödemli görünüm tiroid oftalmopatisi lehine değerlendirilebilir.

Kronik bilateral oftalmparezi tablosu ile gelen hastalarda okülofarengeal muskuler distrofi, kronik progresif oftalmopleji gibi hastalıklar ile ayırıcı tanıya girer. Bu hastalıklarda tablonun kronik ve simetrik olması nedeniyle beyin bu durumu "alışır" ve hastada Myastenia Gravis aksine diplopi şikayeti olmaz. Bazen "WEBINO" gibi dramatik bir klinik ile hastalar başvurabilir.³²

Ptozis tek taraflı ya da bilateecolması ile belli hastalıklar ile karışabilir. Fasiyoskapulahumeral distrofi unilateral ya da asimetrik ptozis, myotonik distrofi bilateral ptozis ile prezente olabilir.

2.6.b. Yüz kasları

Orbicularis okuli güçsüzlüğü nedeniyle hastalar gözlerini kapatmada güçsüzlük olabilir. Aynı anda orbukularis okuli zaafi ve ptozisi olan bir bireyde Myastenia Gravis dışında hastalık olma ihtimali oldukça düşüktür. Orbicularis okuli de istemsiz kasılma olması nedeniyle ptozis ile karışan bir görünüm olabilir. Burada paroksizmal kasılma ve alt göz kapağında eş zamanlı kasılma olması ile ayırt edilebilir.

Orbikularis oris güçsüzlüğü ile hastalarda Myastenik gülümseme denilen, ağız kenarlarının yeterli çekilmemesi sonucu oluşan kendine has gülümseme paterni olabilir.

2.6.c. Bulber kaslar

Myastenia Gravis'teki etkilenen bulber kasları dil, posterior faringeal kaslar, boyun fleksörleri (aksiyal kas olarak değerlendirilse de bulber fonksiyonlar ile paralel), solunum kasları olarak değerlendirilebilir. Hastalar yutma güçlüğü, çiğneme zorluk, soluk alıp vermede zorlanma, artışı, boyun kas gücünde düşme, "düşük boyun" benzeri klinik tablolarla başvurabilir. Bulber kaslardaki güçsüzlük myastenik kriz habercisi olabileceğinden klinik olarak değerlendirmede en önemli bulgulardandır.

Dil kasındaki güçsüzlük yanağın iç yüzünü iktirme ile muayene edilebilir. Çiğneme kaslarında güçsüzlükte bu hastalarda gözlenebilir.³³ Myastenia Gravis hastalarındaki

yutma güçlüğü posterior faringeal kaslar ve dildeki güçsüzlük ile açıklanabilir. Sanılanın aksine özefagus düz kaslardan oluştuğu için yutma güçlüğüne katkısı yoktur. Hastalar sıvıları yutmakta daha çok zorlanırlar hatta, suyu buz küpleri ile yuttuklarına dair klinik raporlar mevcuttur.²⁷ Oküler muayenedeki buz testine uyacak şekilde hastalar sıcak suyu yutmakta zorlanırken soğuk su ile daha rahat yuttuklarını ifade ederler. Myastenik kriz durumunda yutma güçlüğü o denli belirginleşir ki; hastalar nazogastrik tüp ile beslenmek zorunda kalabilirler, hatta literatürde gastrostomi açılan vakalar mevcuttur.³⁴

Boyun fleksörlerindeki zaaf birçok muayene değerlendirme skalasında bulunan önemli bir ölçüttür. 146 geç başlangıçlı olgunun 15'inde takiplerinde bu bulgu ile karşılaşıldığı ve tedavi yanıtı olduğu bildirilmiştir.³⁵ Kendi klinik takiplerimizde hastaların sadece boyun fleksiyonu muayenesi ile saptanan zaafiyetin, hastaların bulber fonksiyonu ile ilgili önemli veriler içerdiğini tecrübe etmiş bulunmaktayız. Vokal kord paralizi, myastenik kriz vakalarının postentübasyon sonrası görülen bulgudur ama literatürde izole vokal kord paralizi ile başvuran vakalar mevcuttur.³⁶

2.6.d. Ekstremité Kasları

Myastenia Gravis hastalığı özellikle alt ve üst ekstremité proksimal kaslarını tutmaya meyillidir. Kişi saç taramada, yıkanmada, taşımada veya merdiven çıkarken zorlanmaya başladığını tarif eder. Nörolojik muayenede kişinin kol veya bacaklarını belli bir süre ekstansiyonda tutarak güçsüzlüğün ortaya çıkarılması sağlanır. Hastaların %5-10'u ekstremité güçsüzlüğü yani jeneralize başlangıç gösterir.

Proksimal kasların tutulması nedeniyle bir çok hastalık ile ayırıcı tanıya girer. İnflamatuar miyopatiler, Lambert-Eaton Myastenik Sendrom, konjenital miyopatiler, Limb-Girdle muskuler distrofiden ağrı olmaması, kas kitlesinde azalma gözlenmemesi, derin tendon reflekslerindeki görece normal cevap ile muayenede ayırıcı tanı yapılabilir. Tüm bunlara rağmen ekstremité distalini tutarak prezente olan vakalarda mevcuttur.^{37,38}

2.7 Tanı testleri

2.7.a. Antikor Testleri

Daha önceki bölümlerde antikorlardan detaylıca bahsedilmiştir.

2.7.b. Edrofonyum testi

Edrofonyum hızlı etkili ve etkisi kısa süren asetilkolin esteraz inhibitörüdür. 1930'lu yıllardan itibaren önemli bir tanısal araç olarak nitelendirilmiştir. 2018 yılından itibaren hem sık bulunamaması, yanlış pozitif sonuçlara neden olması ve antikor testlerinin yaygınlaşması nedeniyle kullanımdan kalkmıştır.³⁹

2.7.c. Buz Testi

1960 yılında Simpson antikor ile kanıtlanmış Myastenia Gravis hastalarında soğuk yiyecekler ile yutma fonksiyonunun düzeldiğini belirtmiş, sonrasında soğuk iklimlerde hastanın iyilik halinin ve fiziksel performansının daha iyi olduğunu belirtmiştir. Ayrıca güneş ışığı altında hem ptosisin kötüleştiği hem de jeneralize güçsüzlüğün belirginleştiğini gözlemlemiştir.⁴⁰

1974 yılında 30 Myastenia hastasında, lokal soğuma (yaklaşık 2 derece) kas-sinir kavşağında ileti hızında artış olduğu saptanmış.⁴¹ Buradaki mekanizmanın asetilkolin esteraaz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu belirtilmiştir. Bilateral ptozisi olan vakalarda tek göze olan uygulama sonucu düzeltilmenin sadece uygulanan gözde olması da lokal etkiyi düşündürmektedir.⁴²

Ptoz ve ekstraoküler kasların buz ile soğutulması klinik düzelmesi testi yukarıdaki nedenler ile oluşturulmuştur. Ptozisi olan bireyin etkilenen gözüne, kumaşa sarılı buz ile beş dakika boyunca kompresyon yapılması ile yapılır. Oldukça spesifik bir test olmakla beraber, sensitivitesi %43 ila %73 arasında değişmektedir.^{43,44}

2.7.d. Repetitif ve Tek Lif Elektromiyografi

Myastenia Gravis hastalığındaki elektrofizyolojik incelemeler; rutin sinir ileti hızı ölçümü, repetitif uyarım, egzersiz ile test ve tek lif elektromiyografiden oluşur.

Rutin sinir ileti incelemelerinde Myastenia Gravis hastalarında patolojik bir değer bulunmaz. Bu durum tek lif elektromiyografi incelemesinde hedefe yönelik yapılmasında yardımcı olur. Çünkü repetitif sinir ileti incelemelerindeki aranılan dekrement yanıt nöropatiler, motor nöron hastalıkları ve inflamatuvar miyopatilerde de gözlenebilir. Hastalar böylelikle yanlış tanı alabilirler. Lambert Eaton Myastenik Sendrom'da ise Myastenia Gravis'ten farklı olarak bileşik kas aksiyon potansiyellerinde diffüz bir azalma gözlenir.⁴⁵

Repetitif sinir ileti incelemelerinde 3 hertz (ya da yavaş repetitif inceleme) normal bireylerde bileşik kas aksiyon potansiyelinde herhangi bir değişikliğe yol açmazken, Myastenia Gravis tanısı olan bireylerde %10'dan fazla azalmaya yol açar, bu şekilde tanıya yardımcı olabilir. Distal ve proksimal kaslar çalışılır, proksimal kaslara geçildikçe pozitif saptanma ihtimali artar. Bu testin oküler Myastenia Gravis hastalarında %50-70 oranında negatif saptandığı unutulmamalıdır.

Repetitif incelemelerde herhangi bir patoloji saptanmaması durumunda egzersiz testi uygulanır. Yaklaşık bir dakikalık egzersizler (ekstremitelerde izometrik kasılma) ile 3-4 dakika süresince repetitif test tekrarlanabilir ve %10'luk dekrement yanıt aranabilir.^{46,47}

Tek lif elektromiyografi yapılmadan önce hastaya yine diğer nedenlerin (özellikle miyopatiler) dışlanması amacı ile iğne elektromiyografi yapılmalıdır. Kas-sinir kavşağı hastalıklarında, botulismus dışında, iğne elektromiyografi incelemelerinde normal morfolojide motor ünite potansiyelleri izlenir.

Jitter tek lif elektromiyografiyi anlamak için en önemli kavramdır. Normal şartlarda motor aksonu ve motor üniteyi oluşturduğu kas liflerini aynı anda veya patolojik fark olmayan bir sürede uyartır. Birbirine komşu iki kas lifi arasındaki uyartı süresi farkına jitter denilir. Bu süre farkının normalden uzun süre olması ya da patolojik seviyede olması uzamış jitter olarak ifade edilir. Komşu kas lifi eşiği geçecek aksiyon potansiyeli oluşmaz ise buna blok adı verilir.⁴⁷

Tek lif elektromiyografi genelde frontalis ya da orbikularis okuli kasında çalışılır. Hastadan uygun miktarda izometrik kasılma yapılması istenir ve bu sürede ekrana düşen

iki komşu motor ünite potansiyeli alınır. Uygun bir tek lif elektromiyografi patolojik kabul edilmesi için çalışılan alanlarda %10'dan fazla jitter uzaması ya da blok görülmesi gerekir. Yaş ve çalışılan kasa göre jitter uzamasını belirtecek referans değerler mevcuttur.⁴⁸ Eğer tek lif elektromiyografi normal saptanıyorsa kas-sinir kavşağı hastalıkları tanısı gözden geçirilmelidir

2.8. Myastenik Kriz

Myastenia Gravis hastaları uygun tedavi almadıkları (yetersiz doz, hızlı doz azaltma, kesilme), enfeksiyonlar veya belli ilaçları aldıklarında (aminoglikozidler gibi) klinik kötüleşme gösterirler. Bazen bu kötüleşme nedeniyle bulber ve solunum kaslarında belirgin güçsüzlük gelişebilir, invaziv yada invaziv olmayan solunum desteği gerekebilir. Akut gelişen, mortaliteye sebebiyet veren bu tabloya myastenik kriz adı verilir.⁴⁹

Myastenia Gravis hastalarının %15-20'si yaşam boyunca myastenik kriz tablosu geliştirir. Ortaya çıkan klinik tablonun nedeni bazen yetersiz tedavidir ama çoğunlukla araya giren üst ve alt solunum yolları enfeksiyonudur. Tedavinin doğası gereği hastalar bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerdir ve enfeksiyona açıktır. Yapılan bir çalışmada kriz nedeniyle başvuran hastalarda esas nedenin %70 oranında enfeksiyonlar olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada bu hastaların mortalitesinin %4 civarında olduğunu belirtmiştir.⁵⁰ Hastanede gerçekleşen mortalitede kişinin 50 yaşından büyük olması, entübasyon ihtiyacının olması gibi faktörler belirtilmiştir.⁵¹

Kurtarıcı tedavilerdeki tüm gelişmelere rağmen önemli sayıdaki hasta invaziv solunum ve yoğun bakım yatışına ihtiyaç duyar. Yoğun bakım hizmeti, ventilasyon ve tedavi gelişmeleri ile mortalite belirgin derecede azalmıştır. Bununla beraber ventilatör teknolojisindeki gelişmeler ile hastaların yoğun bakımdan çıkış süresinde herhangi bir gelişme saptanmamıştır. (Ortalama 14,5 gün).⁵² Bu durum şu ana kadar geline noktanın hem immunoterapi hem de yoğun bakım konusunda henüz istenilen noktaya gelmediğini ortaya koyar.

Bu tablo ile gelen hastada ilk aşamada ayırıcı tanıyı yapmak gereklidir. Myastenia Gravis hastalığı olduğu biliniyorsa mevcut kliniğin kolinerjik krizden ayırımı önemlidir. Kramp varlığı, hipersalivasyon, miyotik pupiller kolinerjik kriz açısından ipucu bulgularındandır. Her iki tablo tedavi açısından farklılık gösterir; kolinerjik krizde hastanın asetilkolin esteraz dozları düzenlenmeli gerekirse kesilmesi, myastenik kriz tanısı konuluyorsa acil immunoterapi gerektirir.

Myastenik kriz vakalarında immunoterapi IVIG ya da plazmadeğişimi uygulanabilir. Tedaviler konusunda bu konuya daha detaylı değinilecektir. Bu tabloda asetilkolin esteraz inhibitörü kesilmeli mi? Entübe ve yoğun bakım ünitesinde izlenen vakalarda asetilkolin esteraz inhibitörlerinin kesilmesinin ekstübasyon süresi üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. İlaçları oral biyoyararlanımının yeterli olmaması ve bronşiyal sekresyonları artırdığı düşüncesi çıkış noktasını oluşturmuştur. Aynı zamanda kesilmenin, kolinerjik krizden ayrılamayan vakalarda güvenli bir yaklaşım olacağı düşüncesi mevcuttur. Sonuç olarak asetilkolin esteraz inhibitörlerinin kesilmesi ya da başlanması arasında belirgin fark olmadığı, ayrıca pridostigmin oral ya da neostigmin infüzyonu

uygulanan vakalarda istatistiksel olarak fark yaratmayan pnömoni ya da kardiyak aritmi saptanmıştır. ‘İvrig ya da plazma değişimi yerine bu tedavi uygulanabilir mi’ bu konuda yeterli veriye ulaşım sağlanamamıştır.⁵³

2.9. Myastenia Gravis Tedavisi

Otoimmün bir kas-sinir kavşağı hastalığı olan Myastenia Gravis’te hastaların çoğu uzun zaman bazen de ömür boyu tedavi almak durumundadır. Tedavi semptomatik ve immunsupresif olarak ikiye ayrılabilir. Her hastanın kliniği, cinsiyeti, sosyoekonomik durumu tedavi açısından belirleyici faktörlerden olabilir.

2.9.a. Semptomatik tedavi

Periferik etkili asetilkolinesteraz inhibitörleri yani pridostigmin semptomatik tedavide ana ilaçtır. Asetilkolini parçayacak enzim inhibisyonu ile kas-sinir kavşağında daha fazla asetilkolin bulunmasını dolayısı ile nöromuskuler transmisyonu arttırır. Etkisi süresi 4 saattir. Yaklaşık 30 dakikada etkisi başlar, 60-90 dakikada plazmada maksimum düzeyine ulaşır. Günde 240 mg’a kadar hastalar tarafından kullanılabilir. Daha yüksek dozlarda etki gözlenmez aksine yan etki olasılığı artar.

İzole Oküler Myastenia Gravis vakalarında hastanın şikayetleri hayatında belirgin etkiye yol açmıyorsa sadece pridostigmin tedavisi ile takip edilebilir. Hayat kalitesinde düşüş, pridostigmin tedavisinde yetersizlik, jeneralizasyon düşünceleri var ise tedaviye immunsupresif ajan eklenmelidir. Anti-Musk antikoru pozitif vakalarda asetilkolinesteraz enzim yetersizliğinden dolayı hastalarda yanetki belirginleşir, fasikülasyonlar ve hipersalivasyon gözlenebilir.

2.9.b. İmmunsupresif Tedavi

Kortikosteroidler

Myastenia Gravis’te oral kortikosteroid tedavisi uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. İlk randomize kontrollü çalışma olan EPITOME çalışmasında, oküler vakalarda plaseboya üstünlüğü kanıtlanmıştır.⁵⁴ Daha önceki retrospektif çalışmalarda tedavi klinik yanıt %70 civarında saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda tedavide iki farklı yaklaşım göze çarpmaktadır: 1 mg/kg dozundan başlanıp klinik yanıt sağlandığı durumda etkin en düşük doza azaltmak ve en düşük dozdan başlayıp klinik yanıt sağlanana kadar artırılması. Her iki rejimin birbirinden farkı bulunmamaktadır. Bazı bulber güçsüzlüğü olan vakalarda yüksek doz kortikosteroid tedavisi sonrası ilk iki hafta içinde belirgin kötüleşme saptanan vakalar görülmüştür.⁵⁵

Uzun yıllardan beri kullanılması, ucuz ulaşılabilir olması avantajlarından sayılsa da uzun dönem kullanımındaki yan etkiler (diyabet, osteoporoz, kardiyovasküler olay riskinde artış, glokom, katarakt, psikoz) nedeniyle “kortikosteroid dozunu azaltıcı tedavi” gereksinimi doğmuştur.

Azatiopürin(AZA)

Azatiopürin, kortikosteroid dışı immunsupresif tedavilerde ilk seçenek olarak değerlendirilmektedir. Non-enzimatik reaksiyon ile aktif metabolitlerine dönüşür. Bu sayede pürin metabolizmasını bozarak T lenfosit fonksiyonlarını bozar.

Yan etki profilinin iyi olması, doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanılabilmesi önemli avantajlarındanır. 2 mg/kg dozundan başlanılıp etkisinin görülmesi 6-9 aya kadar uzayabilmektedir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda azatiopürin kullanıp kortikosteroid ihtiyacı görülmeyen vakalar %60 civarındadır.⁵⁶

Mikofenolat Mofetil(MM)

Yaygın kullanılan ikinci immunsupresif ajan mikofenolat mofetildir. İnözün-5 monofosfat dehidrogenaz inhibitörüdür. Guanozin nükleotidlerinin inhibisyonu ile B ve T lenfosit baskılanması yaparak etki eder. Azatiopürin aksine teratojen olduğundan gebelikte kullanılamaz.

Optimal dozajı hakkında net bir bilgi olmamakla beraber yapılan randomize kontrollü çalışmalarda 2500 mg dozajında kullanılmıştır. Burada plasebo+ kortikosteroid ve kortikosteroid+ mikofenolat mofetil kolunda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ama yapılan çalışmalarda 3 ay içinde sonuç beklenmesi gibi metodoloji olarak sorunlu yaklaşımlar olduğu da metaanalizlerde belirtilmiştir. ⁵⁷Kliniğimizde yapılan gözlemlerde 3000 mg/gün dozunda mikofenolat mofetilin belirgin derecede muayene skorları, hayat kalitesi skorları, myastenik kötüleşmeyi engellediği yönündedir.

Ritüksimab(RTX)

Ritüksimab anti-CD20 B lenfositlerine karşı üretilmiş monoklonal bir antikordur. Jeneralize Myastenia Gravis hastalarının %10'u dirençli-refrakter Myastenia Gravis adlı özel bir grubu oluşturur.⁵⁸ En az iki immunsupresif tedavi ile kortikosteroid dozajı düşülemeyen, bu bağımlı grup ileri immunsupresan tedaviye ihtiyaç duyar. Özellikle bu gruba yönelik çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmalarda 1000 mg/2 hafta ve 500 mg/ 4 hafta ara ile uygulamaları yapılmış sonrasında 2 ayda bir idame dozajları planlanmıştır. Özellikle anti-Musk antikoru pozitif vakalarda belirgin derecede etkin saptanmış, asetilkolin reseptörü pozitif vakalarda ise ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.⁵⁹Kliniğimizdeki vakalar ise ileri derecede dirençli ve çoklu kurtarıcı tedavi ihtiyacı olan hastalardır. Bu hastalarda antikordan bağımsız olarak ileri derecede etkin olduğu tarafımızca gözlemlenmiştir.

2.10. Timoma ve Timektomi

Timus, T-lenfosit olgunlaşmasında görevli olan ve anterior mediastende yerleşim gösteren, primer bir lenfoid organdır. ⁶⁰ Timoma ise timik epitelden oluşan, benign, yavaş büyüyen nadir tümörlerdir. 1 g'lık Timoma dokusu bir milyardan fazla T hücresi barındırır⁶¹Yapılan bir çok çalışmada AchR-ab(+) Myastenia Gravis vakaları ile Timoma arasındaki ilişki ortaya konmuştur.

Kortikal bölgeden medullaya geçerken lenfositlerin negatif seleksiyon yapılır. Bu görevi antijen sunucu hücreler aracılığı ile yaparlar. Medulladan perilere geçen T lenfositler ya CD4+ ya da CD8+ olarak geçer. Timoma da medulla yoktur. Bu özellikleri ile otoreaktif T hücre gelişiminde bir başka deyişle T hücrelerinin negatif selektivitesinin yapılamamasında önemli bir rol oynar.⁶²

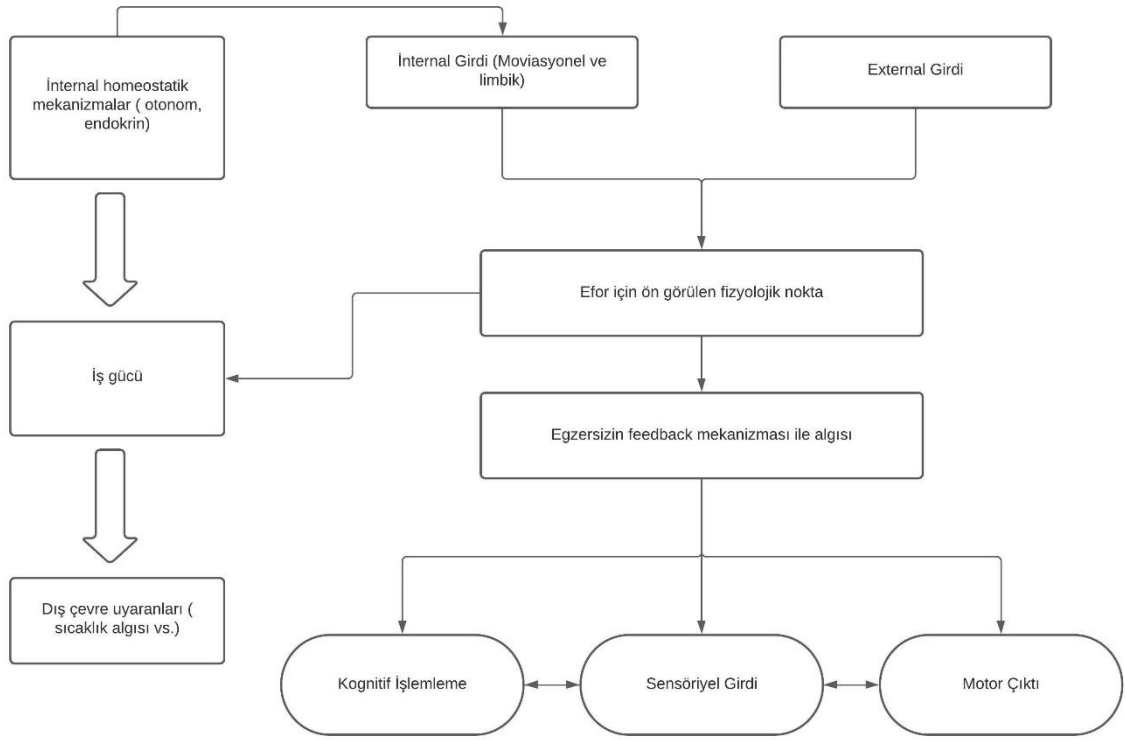
Timoma ile Myastenia Gravis ilişkisi uzun yıllardan beri incelenmektedir. Timoma hastalarının %15-20'sinde AchrAb(+) Myastenia Gravis saptanır. Tüm vakaların %20'si semptomatiktir. Vakaların %25'inde asemptomatik antikor pozitifliği saptanmaktadır.⁶³

Timoma'nın cerrahi endikasyonu olduğu açıktır. Myastenia Gravis hastalarında soru "Timomatöz olmayan jeneralize hastalarda faydası var mıdır?" olmuştur. 2016 yılında yayınlanan 126 hastalık randomize kontrollü çalışmada; cerrahi rezeksiyon yapılan grupta üç yıl içinde daha anlamlı derecede düşük kortikosteroid dozu ve Myastenik kötüleşme/kriz epizodu saptanmıştır.⁶⁴

2.11. Yorgunluk Kavramı

Yorgunluk, fizyolojik bitkinlik hissini aşan, günlük yaşam aktivitelerini etkileyen, sübjektif olarak fiziksel ve kognitif enerji yetersizliğini ifade eder.⁶⁵ Henüz patofizyolojisi tam olarak anlaşılamasa da, kas güçsüzlüğünden ayrılması gereken primer bir semptomdur. Hastalığın primer gidişatından kaynaklanacağı gibi, depresyon, yorgunluk, ilaç kullanımı gibi sekonder nedenlerden de etkilenebilir. Bazende yorgunluk fenomeninden dolayı bu sekonder sorunlar ortaya çıkabilir.

Epidemiyolojik olarak incelendiğinde toplumun %30'unun kısa dönemli(<1 ay) yorgunluk ile karşılaştığını göstermiştir.⁶⁶ Bu tarz epizodlar, özellikle altta yatan ateşli hastalık vs. gibi nedenlerde saptanırsa patolojik olarak kabul edilmezler. Uzamış(1 ay) ya da kronik yorgunluk(>6 ay) özellikle kronik bir hastalığı olan bireylerde yaşam kalitesinin düşmesine ve fonksiyonellikte azalmaya neden olmaktadır. Popülasyonun %10'unun kronik veya uzamış yorgunluk şikayetinin olduğu⁶⁷, bu vakalarında yaklaşık dörtte üçünün klinisyene bu şikayet ile başvurduğu belirtilmiştir.⁶⁸



Şekil A : “Fatigue in Neurological Disorders – Chaudhuri A.’dan uyarlanmıştır.

Şekil A’da gösterildiği gibi, iş çıktısı, motivasyonel girdi (iç ve dış uyaran) ve algılanan efor seviyesini belirleyen motor, duyuşsal ve bilişsel sistemlerden gelen feedback mekanizması ile kontrol edilen bir bağımlı değişkendir. Fiziksel aktivite, duyuşsal ve motor sistemlerin yapısal ve işlevsel bütünlüğüne bağlıdır.⁶⁹

İş çıktısını düzenleyen bu bileşenlerdeki bir patoloji kişi tarafından patolojik yorgunluk olarak algılanır. Bu nedenle Myastenia Gravis’te kas-sinir kavşağı hasarında yorgunluk görülebilir, kognitif işleme ve sensöriyel girdilerdeki etkilenmeye bağlı olarak Multipl Skleroz’da santral yorgunluk gözlenebilir. Depresyon gibi duygudurum rahatsızlıklarında emosyonel işleme nedeniyle yorgunluk sık görülür. Otonomik etkilenme ile Myastenia Gravis’teki yorgunluk skorlarının arttığı literatürde daha önce gösterilmiştir.

2.10.a. Santral ve Periferik Yorgunluk

Yorgunluğun patofizyolojisi incelendiğinde santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi-kas sisteminde etkilenmeye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu nedenle santral ve periferik yorgunluk kavramları ortaya çıkmıştır.

Santral yorgunluk kas güçsüzlüğü olmamasına rağmen kişinin genel bir bitkinlik hissi ve aktivitelere enerjisinin olmaması olarak nitelendirilebilir. Multipl skleroz santral

yorgunluk için tanımlayıcı hastalıklardan biridir. İnsidansı “%40-60 civarında değişkendir.⁷⁰ Bazı vakalar kendini en fazla rahatsız eden semptomu olarak yorgunluğu tanımlamıştır. Subkortikal yapılar; ak madde ve bazal ganglionlardaki patolojilerin bu duruma neden olacağına dair hipotezler bulunmaktadır. İnme sonrası parezi, afazi gibi majör semptomların düzelmesine rağmen, bu yapılarda hasar olan bireylerde yorgunluk şikayeti ile hekime başvuru sık görülmektedir. Subkortikal yapılar ile limbik bağlantılardaki patolojinin bu duruma engel olduğu, aktivitelere gerekli limbik entegrasyonun yapılamadığı öne sürülmüştür. Parkinson hastalığında bilateral pallidotomi yapılan vakalarda benzer şikayetlerin olduğu belirtilmiştir.⁷¹

Periferik yorgunluk; Kas-sinir kavşağı veya kasın kendi metabolik değişkenlerindeki patoloji sonucu ortaya çıkan tablodur. Bir çok nöromusküler hastalıkta periferik yorgunluk tanımlanmıştır. Bu kavramı kasın yorulabilirliğinden yani zamanla gelişen güç kaybından ayırmak önemlidir. Bu konudaki çalışmalarda bu fenomenin kas ve kas-sinir kavşağını korumak üzerine ortaya çıktığı öne sürülmüştür.^{69,72}

3.Gereç ve Yöntem

3.1. Araştırmanın tipi

Araştırma kesitsel olgu kontrol çalışması olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2 Araştırmanın yeri ve zamanı

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilimdalı Nöromuskuler Hastalıklar Dal poliklinğinde gerçekleştirilmiştir. Mart 2021 'de başlayan araştırma, Ocak 2022'de tamamlanmıştır.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın örneklemini Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı Nöromuskuler Hastalıklar Polikliniği'nde takipli ve mevcut tanı kriterlerine göre tanı almış olguları kapsamaktadır. Çalışmamıza uygun 53 Myastenia Gravis tanılı hasta dahil edilmiştir.

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Asetilkolin Antikor pozitifliği
Anti-Musk Antikor pozitifliği
Çizgili kas antikorları(titin, aktin, myozin, ryanodin
Repetitif Elektromyografisinde Dekrement yanıt
Tek lif Elektromyografisinde artmış Jitter yanıtı

Tablo 2. Çalışmadan dışlama kriterleri

Myastenia Gravis tanı kriterlerini karşılamayan kişiler – Seronegatif ve elektrofizyolojisinde kas-sinir kavşağı patolojisi olmayan fakat ilaç yanıtı olan bireylerde dahil edilmemiştir
Multipl Skleroz, Parkinson Hastalığı, Major Depresif bozukluk tanıları olan ve santral yorgunluk nedeni olabilecek hastalıklar
Daha önce Uyku Apne Sendromu tanısı alan ve tedavisi bulunmayan bireyler
Anket sonuçlarını etkileyecek ciddi komorbiditesi olan bireyler
Tek lif Elektromyografisinde artmış Jitter yanıtı

3.4 Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız değişkenler: Yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve şiddeti

Bağımlı değişkenler: Kantitatif Myastenia Gravis Klinik Skoru, Myastenia Gravis Kaliteli Yaşam Ölçeği, Dinamometri sonuç skalası, Checklist of Individual Strength (CIS-F) yorgunluk ölçeği

3.5. Veri Toplama Araçları

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran katılımcılara, çalışmanın DEÜTF Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından kabul edilen bilgilendirilmiş onam formu, klinik görüşme ve test uygulamalarından önce açıklanmıştır. Bunu takiben katılımcıların yazılı onayı alınmıştır (Ek-2). Katılımcıların genel demografik bilgileri kaydedilmiştir.

1. Hastalara öncelikle kimlik bilgilerini demografik veri formu
2. Hastalığının geçmişi ve mevcut durumunu inceleyen klinik veri formu
3. Kantitatif Myastenia Gravis Klinik Skoru(QMG- Quantitative Myasthenia Gravis Score)
4. Amerika Myastenia Gravis Birliği Sınıflandırması (MGFA) Myastenia Gravis Tedavi Değerlendirme Skalası
5. Dinamometri ile kavrama güç testi
6. Myastenia Gravis Kaliteli Yaşam Ölçeği (MGQoL)
7. Checklist of Individual Strength (CIS-F) yorgunluk ölçeği

Ayrıca hasta grubunun baş ağrısı, uyku kalitesi ve huzursuz bacak sendromu ile ilgili semptomlarını değerlendiren detaylı bir anamnez formu hazırlanmıştır.

3.5a. Kantitatif Myastenia Gravis Klinik Skoru

Kantitatif Myastenia Gravis skorum ölçeği 2000 yılında, hastalığa özel defisitlerin değerlendirilmesi amacıyla ortaya çıkmıştır.⁷³ Değerlendiriciler arasındaki

tutarlılık; tek bir vizitte iki farklı hekim tarafından değerlendirmede ortaya çıkan sonuçların benzerliği, değerlilik; manuel kas gücü muayenesindeki veya hastanın kendi şikayetlerinin değişimi ile aynı sonucu vermesi açısından oldukça kuvvetlidir.⁷⁴ Ölçek; ekstremitelerin gücünü ölçen 5 (beş), boyun kas gücünü ölçen 1(bir), kranyal sinir fonksiyonlarını ölçen 5(beş), vital kapasiteyi ölçen 1(bir) testten oluşmaktadır. Hastanın bu testlerdeki skorları değişen ölçütlere göre 0 ila 3 arasında skorlanır. Toplamda 0 en iyi, 36 en kötü skor olacak şekilde değerlendirilir. Myastenia Gravis Değerlendirme Kurulu 2000 yılından beri hastalık ile ilgili yapılacak klinik çalışmalarda Kantitatif Myastenia Gravis Skorum Ölçeği kullanılması önermektedir.⁷⁵

3.5.b. Amerika Myastenia Gravis Birliği Sınıflandırması (MGFA)

Bu sınıflandırma; birbirinden farklı klinik, hastalık şiddeti ve prognostik özellikleri olan Myastenia Gravis hastalarını alt gruplarına ayırmakta kullanılmaktadır. Myastenia Gravis hastalığının doğasında olan klinik dalgalanmalar ve farklı kas gruplarının farklı şiddette etkilenmesi, hasta gruplarının sınıflandırılması açısından büyük zorluk oluşturmaktadır. Klinikte oküler,ekstremit kasları ya da bulber tutulumun varlığının, hasta prognoz ve tedavi kararında çok farklı anlamlar taşıdığı ortadadır. Aynı zamanda bir klinisyenin hafif dediği bir muayene bulgusunu, bir diğer klinisyen orta ya da şiddetli olarak tanımlayabilir. MGFA sınıflandırması aşağıda anlatılacak olan özellikleri ile bu farklılıkları uygun şekilde değerlendirmeye olanak sunar.

MGFA sınıflandırmasında toplamda beş sınıf yer alır. Sınıf 1: sadece oküler kaslarda oluşan güçsüzlükleri, sınıf 2: oküler kas güçsüzlüğüne ek olarak hafif şiddette aksiyal, ekstremit kas güçsüzlüğü ya da orofaringeal ve solunum kaslarında güçsüzlük eklenebilir.Diğer tüm sınıflarda da geçerli olacak şekilde; aksiyal ve ekstremit kas tutulumu “a, solunum ve orofarengeal kas tutulumu ‘b’ olarak nitelendirilir. Sınıf 3’te: 2’ye benzer bir şekilde orta güçsüzlükleri ele alırken, sınıf 4’te şiddetli güçsüzlükler mevcuttur. Aynı zamanda nazogastrik sonda ile beslenen vakalar Sınıf 4b olarak nitelendirilir. Sınıf 5 hastalar mekanik ventilatör solunumunda olan kişilerdir.

Burada en ciddi şekilde etkilenen kasa göre sınıflandırma yapılır.⁷⁵

Tablo 3: Amerika Myastenia Gravis Birliği Sınıflandırması (MGFA)

Sınıf	Klinik Semptomlar
I	Herhangi bir oküler güçsüzlük
II	Hafif dereceli oküler kas dışı tutulum, ekstraoküler kas etkilenmesi mevcut
Ila	Ekstremit ve aksiyal kas güçsüzlüğü baskın olan vakalar, hafif bulber ve oküler güçsüzlük eşlikçi
Ilb	Bulber kas güçsüzlüğü baskın olan vakalar, hafif Ekstremit ve aksiyal ve oküler güçsüzlük eşlikçi
III	Orta dereceli oküler dışı güçsüzlük olan vakalar
IIla	Orta ekstremit ve aksiyal kas güçsüzlüğü baskın olan vakalar, hafif bulber ve oküler güçsüzlük eşlikçi
IIlb	Orta bulber kas güçsüzlüğü baskın olan vakalar, hafif Ekstremit ve aksiyal ve oküler güçsüzlük eşlikçi
IV	Ağır dereceli oküler dışı güçsüzlük olan vakalar
IVa	Ağır ekstremit ve aksiyal kas güçsüzlüğü baskın olan vakalar, hafif bulber ve oküler güçsüzlük eşlikçi
IVb	Ağır bulber kas güçsüzlüğü baskın olan vakalar, hafif Ekstremit ve aksiyal ve oküler güçsüzlük eşlikçi
V	Entübe vakalar

3.5.c. 15 Soruluk Myastenia Gravis Hayat Kalitesi Ölçeği (MGQOL-15)

Yaşam kalitesi; içinde fiziksel, psikolojik, sosyal bir çok öge barındıran multifaktöriyel bir oluşumdur. Yaşam kalitesi ölçekleri, hastalığın yükü, günlük yaşamdaki etkisi ve yarattığı dizabiliteyi ölçer.⁷⁶ Vincent ve ark. Belirttiği gibi SF-36 gibi bir hastalığa spesifik olmayan ölçekler, çoğunlukla o hastalığın yarattığı yük ve etkiyi belirtmede yetersizdir.⁷⁷

İlk 60 soruluk anket mobilite, semptomlar, duygusal iyilik hali, genel iyilik, düşünce ve yorgunluk, aile ve sosyal hayat gibi kısımlardan oluşmaktadır.

15 Soruluk Myastenia Gravis Hayat Kalitesi Ölçeği (MGQOL-15), içinde 15 soru barındıran yaklaşık 60 soruluk eski ankettten yararlanılarak hazırlanan bir ölçektir. Daha önce Mikofenolat Mofetil tedavi etkililiği değeriendirilen çalışmada kullanılan SF-36 ile yüksek korelasyon göstermektedir.⁷⁷ Aynı zamanda bu çalışmalardan elde edilen verilere göre hastalığın yükü arttıkça QoL değeri de, buna bağlı olarak değışmektedir. Anket 0 ila 4 puan verilen 15 sorudan oluşmaktadır. Kişinin skoru ne kadar yüksekse, hastalığın hayat kalitesini o kadar bozduğu düşünülür.⁷⁸ Mevcut testin 2016 yılında Taşçılar ve ark.⁷⁹ tarafından Türkçe validasyonu yapılmıştır.

3.5.d. Checklist of Individual Strength (CIS-F)

Yorgunluk kişi üzerinde baskın bir yorulma ve bitkinlik hissi ile karakterize, kişinin hayat kalitesini düşüren bir semptomdur. Bahsedildiği üzere subkortikal yapılar, limbik sistem ve kas-sinir paketi üzerindeki patolojiler ile yakından ilişkilidir. Birden çok bölgenin etkilenmesi ile ortaya çıkan bu semptomun çok boyutlu bir yaklaşım ile ele alınması gerekmektedir. Kronik hastalıkları olan bireylerde kronik yorgunluk sendromu

kavramı ortaya çıkar. Bu sendrom tecrübe edilmiş yorgunluk, konsantrasyon problemleri, motivasyon eksikliği, azalmış fiziksel aktivite gibi yorgunluk fenomeninin birçok boyutunu içerir. CIS-F yorgunluk skalası da, diğer skalaların aksine fenomenin pek çok yönünü sorgulama amacı ile ortaya çıkmıştır.⁸⁰

Skalanın daha önceki çalışmalarda sağlıklı gönüllüler ile hasta bireyler arasındaki farkı belirttiği gösterilmiştir.⁸¹ Skalada 4 gruptan toplam 20 soru bulunmaktadır. 20 soru, tecrübe edilmiş yorgunluk, konsantrasyon problemleri, motivasyon eksikliği, azalmış fiziksel aktivite gibi semptomları sorgulamaktadır. Hastalar yönlendirilen ifadeleri 1-7 arasında skorlamaktadır. İfadenin içeriğine göre “1” evet tamamen katılıyorum, “7” hiç katılmıyorum anlamı taşımaktadır. Bu sorulara göre hastalar toplam 140 puan üzerinden değerlendirilirler. Worm-Smeitink M ve ark. yaptıkları çalışmada cut-off değer olarak toplam skor 35 alınsada, bazı hasta grupları için 40 alınmasının sensivite ve spesifiteyi arttıracakı belirtilmiştir.⁸⁰Ergin ve ark. tarafından Türkçe’ye validasyonu yapılmıştır.⁸²

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences Version 20.00 (SPSS v20.0) yazılımı kullanılmıştır. Normal dağılım uygunluğu Shapiro- Wilk Testi ile gerçekleştirilmiştir. Demografik bilgilerin (cinsiyet, yaş) incelenmesinde parametrik olmayan koşullarda Kruskal-Wallis kullanılmıştır. Nominal verilerin analizi ise ki-kare testi ile gerçekleştirilmiştir. Gruplar arası klinik verilerin ve ölçüm puanlarının analizinde nominal veriler için ki-kare testi, sürekli veriler için parametrik olmayan koşullarda bağımsız örneklem test kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 kabul edilmiştir. Klinik veriler ve ölçüm puanları ikili karşılaştırmalarında sürekli veriler için (Pearson/Spearman) korelasyon analizi kullanılmıştır. Ortalama (ort) ve standart sapma (SS) değerleri analizi yapılan sürekli veriler için gösterilmiştir. Sürekli olmayan veriler yüzdelik değerler ile gösterilmiştir.

3.7. Etik Kurul Onayı

Çalışmamızın etik kurul onayı Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 6309-GOA protokol numarası ve 2021/21-16 karar numarası ile verilmiştir.

4.BULGULAR

4.a Grupların Demografik Özellikleri

4.1 Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

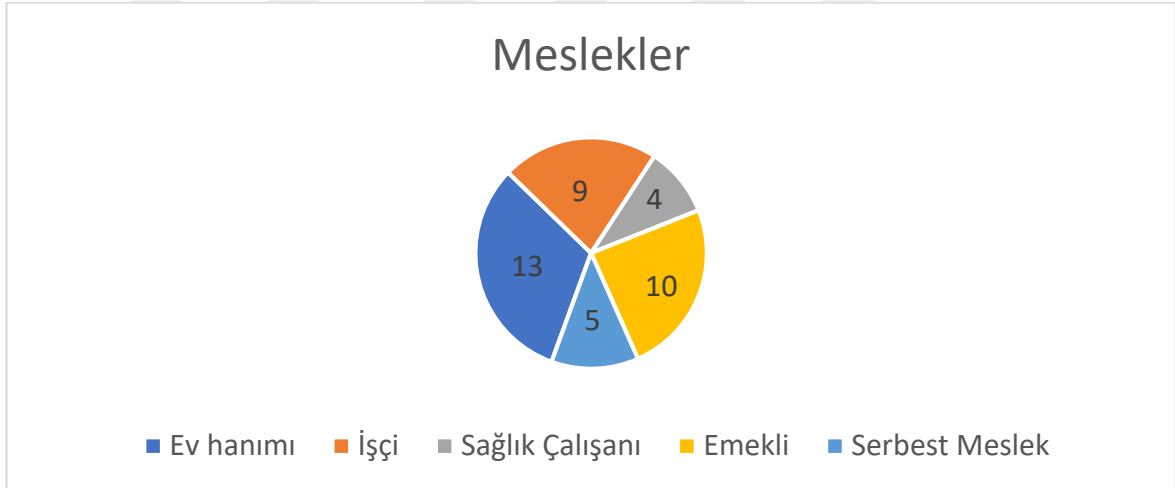
Çalışmaya 22 kötüleşme öyküsü olan, 31 hiç kötüleşme yaşamamış toplamda 53 Myastenia Gravis hastası katılmıştır. Vakaların 25’si erkek, 28’i kadındır. Vakaların ortalama yaşı 58.06 (SS 2,18)’dır. Minumum 18, maksimum 83 yaş gözlenmiştir. Yaş (p değeri 0.174) ve cinsiyet (p değeri 0,062) iki grup arasında anlamlı farklılık oluşturmamıştır.

Tablo 4: MG-Kötüleşmesi Olan ve Olmayan Hastaların Demografik Özellikleri

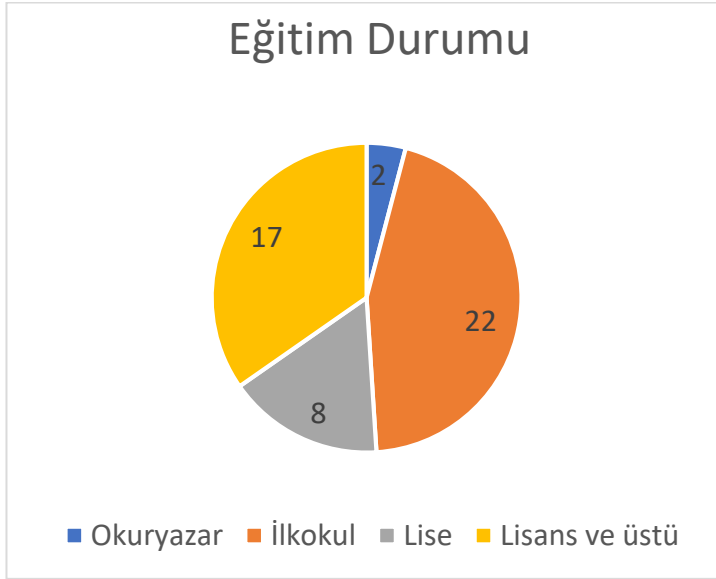
	MG – Kötüleşme var (N:22)	MG- Kötüleşme yok (N: 31)	p değeri
Yaş	58,73 (SS 3,852)	57,58 (SS 2,592)	0.174
Cinsiyet (E/K)	7/15	18/13	0,062
E: Erkek, K: Kadın, MG: Myastenia Gravis, SS: Standart Sapma			

Çalışmaya katılan hastaların 13 ev hanımı, 9 işçi, 8 memur, 4 sağlık çalışanı, 4 öğrenci, 10 emekli, 5 serbest meslek mensubudur. Hastaların 1'i okuryazar değil, 2'si okur yazar, 22'si ilkokul, 8'i lise, 17'si yüksek öğrenim ve üzeri mezunudur.

Grafik 1: Olgulardaki Meslek Dağılımı



Grafik 2: Olguların Eğitim Durumu



Bireylerin sigara kullanımı ile ilişkisi incelendiğinde; sigara kullanan 28, kullanmayan 25 kişi çalışmaya katılmıştır. Sigara kullanımı ile Myastenik kötüleşme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. ($p=0,365$) Haftada en az iki birim alkol kullanımı ile hasta gruplarının ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Toplam 11 birey düzenli olarak alkol kullanımı mevcut iken, bu durumun Myastenik kötüleşme ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. ($p=0,234$).

Tablo 5: Alkol ve sigara kullanımı ile Myastenik Kötüleşme

	MG – Kötüleşme var (N:22)	MG- Kötüleşme yok (N: 31)	p değeri
Sigara kullanımı(var/yok)	10/12	18/13	0,365
Alkol kullanımı(var/yok)	3/19	8/23	0,234
MG: Myastenia Gravis, SS: Standart Sapma			

4.2 Hastalık ile ilgili özelliklerin karşılaştırılması

Myastenia Gravis hastalarının tanı aldığı yaş en düşük 18 en yüksek 83 olmak üzere, ortalamada 51.47 ± 2.11 olarak saptanmıştır. Myastenik kötüleşme öyküsü olmayan

31 hastanın en düşük 18 en yüksek 77 yaş ortalaması 57.58 ± 2.592 , Myastenik kötüleşme öyküsü olan 22 vakanın en düşük 20 en fazla 83 olmak üzere yaş ortalaması 58.73 ± 3.85 'tir. Her iki grubun tanı aldığı yaş açısından değerlendirildiğinde, anlamlı farklılık gözlenmemiştir. ($p=0.448$)

Vakaların hastalık süresi incelendiğinde: en düşük 1 en yüksek 28 ortalama 6.62 ± 0.76 yıldır. İki grup açısından bakıldığında; kötüleşme olmayan vakalarda 4.8 ± 0.64 yıl, en düşük 1 yıl ve en yüksek 13 yıl, olan bireylerde ise en düşük 1, en yüksek 28 yıl ve ortalama 9.1 ± 1.46 olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki hastalık süresi incelendiğinde kötüleşmesi olan bireylerde hastalık süresi anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır. ($p=0.01$)

Tablo 6: MG-Kötüleşmesi Olan ve Olmayan Tanı Yaşı ve Hastalık Süresi

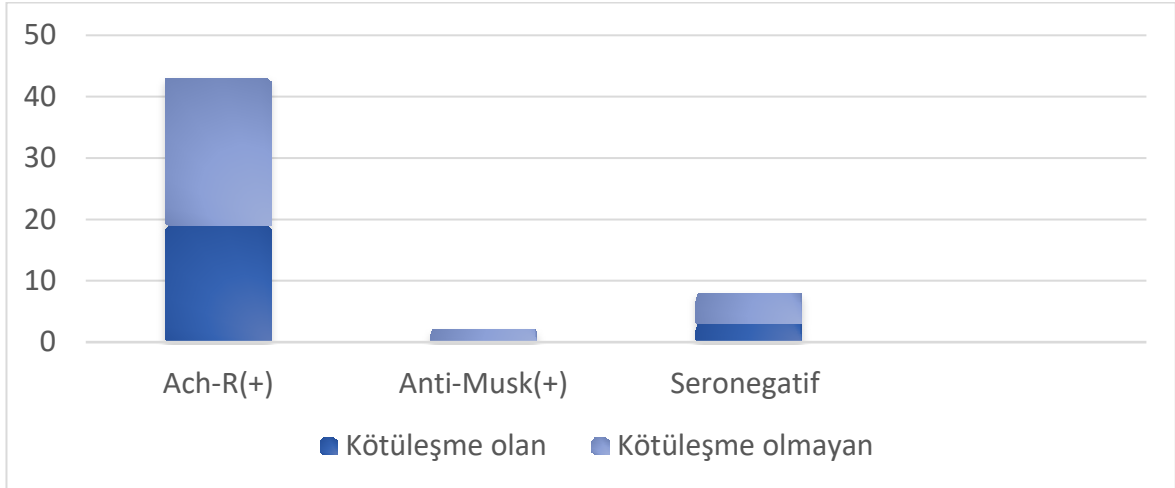
	MG – Kötüleşme var (N:22)	MG- Kötüleşme yok (N: 31)	p değeri
Tanı aldığı yaş	58.73 ± 3.85	57.58 ± 2.11	$p=0.448$
Hastalık süresi	6.62 ± 0.76	9.1 ± 1.46	$p=0.01$
MG: Myastenia Gravis, SS: Standart Sapma			

İki grup içinde timektomi öyküsü olan toplam 10 vaka mevcuttur. 10 vakanın yalnızca 2'sinde Timoma saptanmıştır. Timektomi öyküsü ile Myastenik kötüleşme arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış, olmayan grupta 4, olan grupta 6 kişinin timektomisi olduğu görülmüştür, bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0.168$)

Antikor pozitifliği yönünden incelendiğinde; toplam 43 hasta Asetilkolin reseptör antikor pozitif, 2 hasta Anti-Musk antikor pozitif olup 8 hasta seronegatif iken elektrofizyolojik tetkiklerden dekrement yanıt elde edilerek tanı konulmuştur. Antikorların gruplara dağılımı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 7: Hasta Gruplarındaki Antikor Dağılımı

Antikor	Mg-Kötüleşme var	Mg-Kötüleşme Yok
Ach-R (+)	19	24
Anti-Musk(+)	0	2
Seronegatif	3	5
Asetilkolin reseptör antikor – AchR, kasa spesifik kinaz antikor – Anti-Musk		



Vakaları antikor pozitifliği yönünden incelendiğinde, her iki hasta grubunda seronegatif olması ya da antikor pozitif olması (AchR(+) ve Anti-Musk(+)) ile myastenik kötüleşme arasında anlamlı ilişki yoktur. ($p=0,561$)

4.3 Kantitatif Myasthenia Gravis Skorlarının İncelenmesi

Hastaların Kantitatif Myasthenia Gravis skorları incelendiğinde en düşük skor 0 (bulgu yok) en yüksek 25 olarak saptanmış olup ortalama $9,45 \pm 6,29$ olarak hesaplanmıştır. Hasta grupları ayrı ayrı incelendiğinde; en az bir kez kötüleşme öyküsü olan bireylerde Kantitatif Myasthenia Gravis skoru en düşük 2 en yüksek 25 ortalama $12,5 \pm 1,33$ iken kötüleşme öyküsü olmayan bireylerde Kantitatif Myasthenia Gravis skoru en düşük 0 en yüksek 20 ortalama $7,29 \pm 0,97$ olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. ($p=0,002$)

Tablo 8: Kantitatif Myasthenia Gravis Total Skorunun Dağılımı

	En düşük	En yüksek	Ortalama
QMG-Toplam	0	25	9,45 (SS: 6,29)
MG-Kötüleşme olan	2	25	12,5(SS: 1,33)
MG-Kötüleşme olmayan	0	20	7,29(SS:0,97)
MG: Myasthenia Gravis, SS: Standart sapma, QMGt: Kantitatif Myasthenia Gravis Total Skorunun		p değeri: 0,002	

Hastaların oküler muayene bulgularının değerlendirildiği Kantitatif Myastenia Gravis Oküler testinde tüm gruplarda en düşük 0 en yüksek 6 ortalama $1,88 \pm 0,25$ olarak saptanmıştır. Hasta grupları ayrı ayrı incelendiğinde; en az bir kez kötüleşme öyküsü olan bireylerde Kantitatif Myastenia Gravis Oküler skoru en düşük 0 en yüksek 6 ortalama $2,18 \pm 0,398$ iken kötüleşme öyküsü olmayan bireylerde Kantitatif Myastenia Gravis Oküler skoru en düşük 0 en yüksek 6 ortalama $1,67 \pm 0,329$ olarak saptanmıştır. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,304$)

Tablo 9: QMG-Oküler Skorunun Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	En düşük	En yüksek	Ortalama
QMG-Oküler	0	6	1,88 (SS: 0,25)
MG-Kötüleşme olan	0	6	2,18 (SS: 0,398)
MG-Kötüleşme olmayan	0	6	1,67 (SS: 0,329)
MG: Myastenia Gravis, SS: Standart sapma, QMG: Kantitatif Myastenia Gravis Skoru		p değeri: 0,304	

Her iki grup QMG-Bulber muayene skorları açısından incelendiğinde, QMG-Bulber muayene testi tüm gruplarda en düşük 0 en yüksek 6 ortalama $1,75 \pm 0,24$ olarak bulunmuştur. Hasta grupları ayrı ayrı incelendiğinde; en az bir kez kötüleşme öyküsü olan bireylerde Kantitatif Myastenia Gravis Bulber skoru en düşük 0 en yüksek 6 ortalama $2,45 \pm 0,43$ iken kötüleşme öyküsü olmayan bireylerde Kantitatif Myastenia Gravis Bulber skoru en düşük 0 en yüksek 5 ortalama $1,22 \pm 0,25$ olarak saptanmıştır. Mevcut bulgular anlamlı olarak değerlendirilmiştir. ($p=0,025$)

Tablo 10: QMG-Bulber Skorunun Gruplar Arasında İncelenmesi

	En düşük	En yüksek	Ortalama
QMG-Bulber	0	6	1,75 (SS: 0,24)
MG-Kötüleşme olan	0	6	2,45 (SS: 0,43)
MG-Kötüleşme olmayan	0	5	1,22 (SS: 0,25)
MG: Myastenia Gravis, SS: Standart sapma, QMG: Kantitatif Myastenia Gravis Skoru		p değeri: 0,025	

Her iki grup QMG-Ekstremite muayene skorları açısından incelendiğinde, QMG-Ekstremite muayene testi tüm gruplarda en düşük 0 en yüksek 16 ortalama $5,3 \pm 0,53$ olarak bulunmuştur. Hasta grupları ayrı ayrı incelendiğinde; en az bir kez kötüleşme öyküsü olan

bireylerde Kantitatif Myastenia Gravis Ekstremitte skoru en düşük 0 en yüksek 16 ortalama 7,1±0,83 iken kötüleşme öyküsü olmayan bireylerde Kantitatif Myastenia Gravis Ekstremitte skoru en düşük 0 en yüksek 12 ortalama 4±0,59 olarak saptanmıştır. Mevcut bulgular istatistiksel nitelikte anlamlı olarak değerlendirilmiştir. (p=0,003)

Tablo 11: QMG-Ekstremitte Skorunun Gruplar Arasında İncelenmesi

	En düşük	En yüksek	Ortalama
QMG-Ekstremitte	0	16	5,3 (SS: 0,53)
MG-Kötüleşme olan	0	16	7,1 (SS: 0,83)
MG-Kötüleşme olmayan	0	12	4 (SS: 0,59)
MG: Myastenia Gravis, SS: Standart sapma, QMG: Kantitatif Myastenia Gravis Skoru	p değeri: 0,003		

Kantitatif Myastenia Gravis Skorunda el sıkma gücü ekstremitte muayene parçasıdır. El sıkma gücünün tüm gruplarda dağılımına göre; en düşük 10,1 en yüksek 52,5 ortalama 29,88±1,44 olarak hesaplanmıştır. Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde; en az bir kez Myastenik Kötüleşmesi olan hastalarda en düşük 11 en yüksek 46 ortalama 25,67±2,08, hiç olmayan grupta en düşük 10,1 en yüksek 52,5 ve ortalama 32,86±1,82 saptanmıştır. Bu dağılım istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (p= 0,013)

Tablo 12: El Sıkma Gücü Gruplar Arasında Dağılımı

	En düşük	En yüksek	Ortalama
El Sıkma Gücü-Tüm gruplar	10,1	52,5	29,88 (SS: 1.44)
MG-Kötüleşme olan	11	46	25,67 (SS: 2,08)
MG-Kötüleşme olmayan	10.1	52.5	32,86 (SS: 1,82)
MG: Myastenia Gravis, SS: Standart sapma	p değeri: 0,013		

4.4 Anket Sonuçlarının İncelenmesi

4.4a Myastenia Gravis Kaliteli Yaşam Ölçeği Skoru (MG-QoL) Sonuçları

Myastenia Gravis Kaliteli Yaşam ölçeği skoru tüm hastalarda incelendiğinde; bu testte edinilen en düşük 1 sonuç en yüksek sonuç 59 ve ortalama değeri 18,94±2,20 olarak bulunmuştur. Hiç Myastenik kötüleşme öyküsü olmayan bireylerde en düşük 1 en yüksek

40 ortalama $13,16 \pm 1,88$, en az bir kez Myastenik kötüleşme öyküsü var olan bireylerde en düşük 1 en yüksek 59 ortalama $26,81 \pm 4,0$ saptanmıştır. İki grup arasında oluşan bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ($p=0,011$)

Tablo 13: MG-QoL Skorunun Gruplar Arasında Dağılımı

	En düşük	En yüksek	Ortalama
MG-QoL Tüm hastalar	1	59	18,94 (SS: 2,20)
MGQoL- Kötüleşme olan	1	59	26,81 (SS: 4)
MGQoL- Kötüleşme olmayan	1	40	13,16 (SS: 1,88)
MGQoL: Myastenia Gravis Kaliteli Yaşam Ölçeği, SS: Standart sapma	p değeri: 0,011		

MG-QoL ile hastalık süresi arasındaki ilişki incelendiğinde; hastalık süresi 2 yıl, 5-10 yıl ve 10 yıl üstü gruplara ayrılmıştır. Hastalık ilk 2 yılında olan bireylerin ortalama MG-QoL sonucu $13,91 \pm 3,19$, 2-5 yıl arası olan bireylerde $18,63 \pm 3,40$, 10 yıl üstü olan bireylerde $23,12 \pm 4,34$ olarak hesaplanmıştır. Üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. ($p=0,399$)

4.4b Checklist of the Individual Strength Ölçek Sonuçları

Yorgunluğun çeşitli konularını incelemek için Checklist of Individual Strength anketi uygulanmıştır. Anketteki dört ayrı başlığın sonuçları aşağıdaki gibidir.

CIS-Total skorları incelendiğinde tüm gruplarda ortalama skor $72,2 \pm 26,74$ saptanmıştır. En düşük değer 28 en yüksek değer 128'dir. CIS-Total skoru cut-off değeri 40 olarak alındığında (anket çalışmasında önerildiği üzere) 53 hastanın 45'i "yorgun" olarak değerlendirilebileceği görülmüştür. Kötüleşme öyküsü olmayan grupta ortalama skor $65,82 \pm 4,62$ iken en az bir kötüleşme öyküsü olan hasta grubunda ortalama skor $80,81 \pm 5,81$ dır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ($p=0,046$). Cinsiyetin CIS-Total anketine etkisi araştırıldığında, erkeklerde ortalama skor $65,25 \pm 4,62$, kadınlarda $78,55 \pm 5,55$ olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,071$)

CIS-Konsantrasyon skorları incelendiğinde tüm gruplarda ortalama skor $16,09 \pm 8,23$ saptanmıştır. En düşük değer 10 en yüksek değer 56'dır. Kötüleşme öyküsü olmayan grupta ortalama skor 15,13 iken en az bir kötüleşme öyküsü olan hasta grubunda ortalama skor 17,36'dır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,375$)

CIS-Subjektif Algı skorları incelendiğinde tüm gruplarda ortalama skor $33,49 \pm 12,51$ saptanmıştır. En düşük değer 5 en yüksek değer 35'tir. Kötüleşme öyküsü olmayan grupta ortalama skor 30,82 iken en az bir kötüleşme öyküsü olan hasta grubunda

ortalama skor 37,0'tir. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.(p=0,081)

CIS-Motivasyon skorları incelendiğinde tüm gruplarda ortalama skor $12,09 \pm 4,54$ saptanmıştır.En düşük değer 4 en yüksek değer 22'dir. Kötüleşme öyküsü olmayan grupta ortalama skor 11,72 iken en az bir kötüleşme öyküsü olan hasta grubunda ortalama skor 12,59'dur. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.(p=0,506)

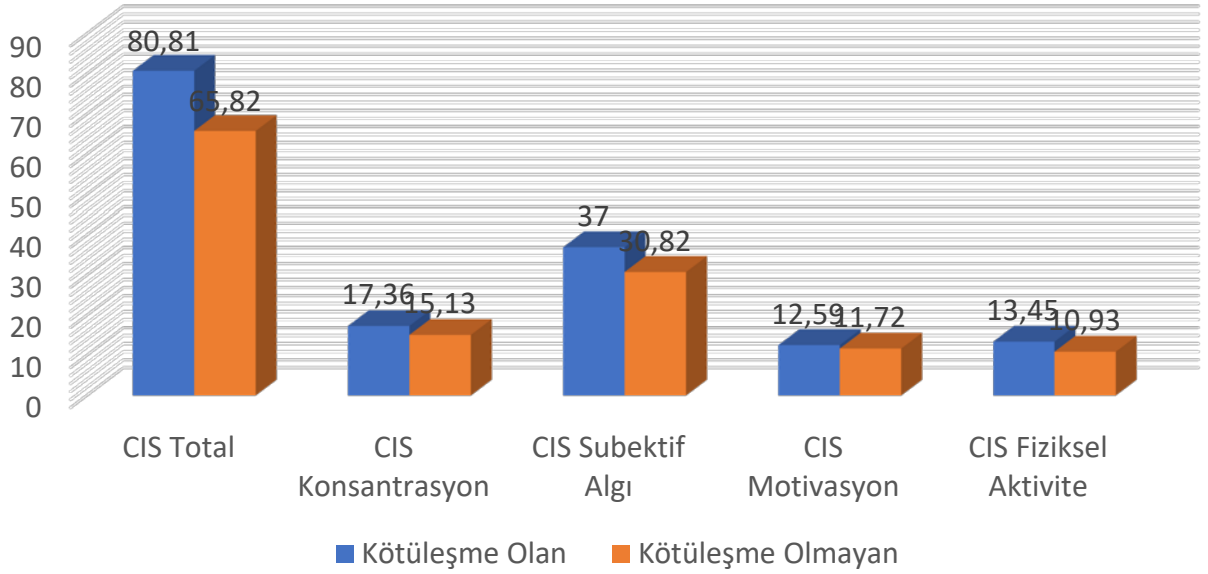
CIS-Fiziksel Aktivite skorları incelendiğinde tüm gruplarda ortalama skor $12,01 \pm 7,03$ saptanmıştır.En düşük değer 4 en yüksek değer 22'dir. Kötüleşme öyküsü olmayan grupta ortalama skor 10,93 iken en az bir kötüleşme öyküsü olan hasta grubunda ortalama skor 13,45'tir. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.(p=0,027)

Tablo 14 : CIS anket sonuçları

	MG-Kötüleşme olan	MG-Kötüleşme Olmayan	
CIS-Total	80,81	65,82	p=0,046
CIS-Konsantrasyon	17,36	15,13	p=0,375
CIS-Subjektif Algı	37,0	30,82	p=0,090
CIS-Motivasyon	12,59	11,72	p=0,412
CIS-Fiziksel aktivite	13,45	10,93	p=0,027
CIS: Checklist of Individual Strength, MG: Myastenia Gravis			

Grafik 3: CIS anketi sonuçları

CIS ANKETİ SONUÇLARI



4.5 Hastalık ilgili Faktörlerin CIS anketine olan etkileri

Başlangıç yaşına göre erken ve geç başlangıçlı Myastenia Gravis sık kullanılan gruplama türüdür. 30 hasta erken başlangıçlı MG, 23 hasta geç başlangıçlı MG olarak saptandı. Erken başlangıçlı MG grubunda CIS-Total skoru ortalama $74,36 \pm 5,05$, geç başlangıçlı MG grubunda ortalama skor $69,31 \pm 5,61$ olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p = 0,521$)

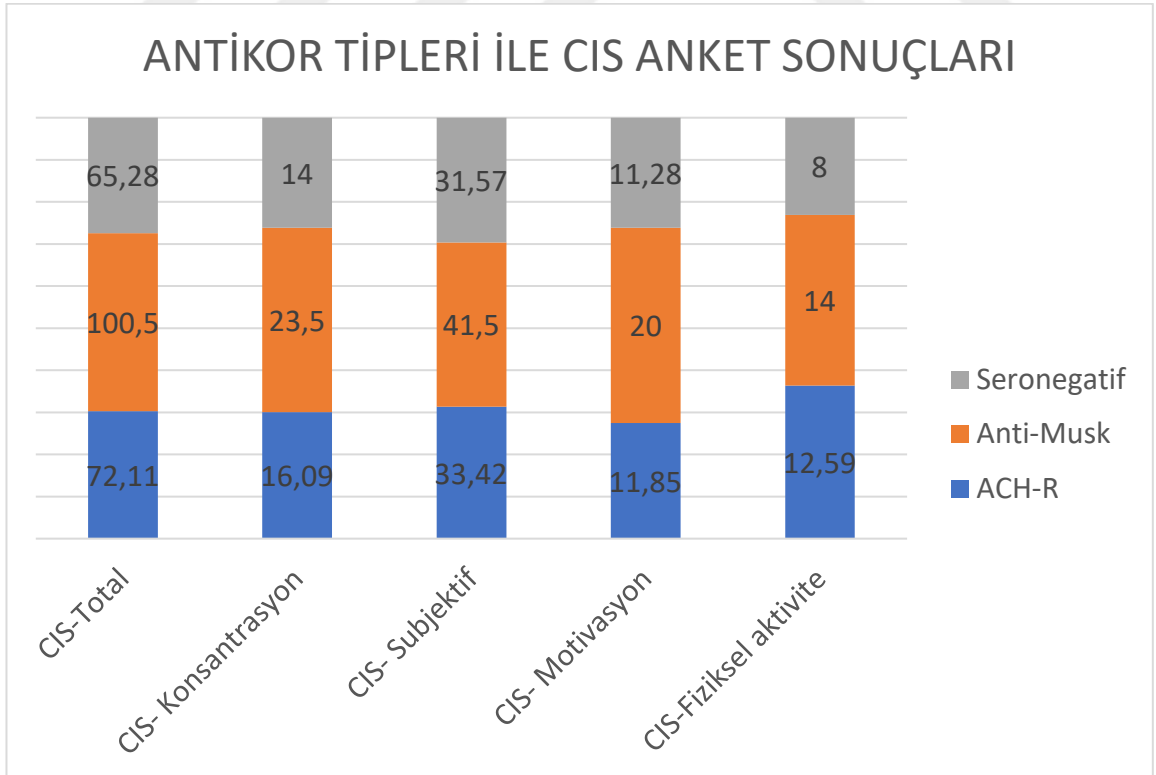
İlk olarak antikor tipleri ile hastaların yorgunluk anketi üzerine etkisi araştırıldı. Toplam 43 hasta asetilkolin reseptör antikoru, 2 hasta hem asetilkolin reseptör antikoru ve anti-Titin, 2 hasta anti-Musk antikoru pozitif iken 7 hasta seronegatif gözlenmiştir. CIS total ve diğer alt tipleri ile karşılaştırıldığında antikor grupları arasındaki yorgunluk anket sonuçları istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (p değeri testler için ayrı olarak tabloda belirtilmiştir.)

Eğitim Durumunun etkisi incelendiğinde bireyler lise mezunu yukarısı ve altı tahsil olarak ayrıldı. 26 vakanın okuryazar ve ilköğretim, 24 vakanın lise ve lisans-lisans üstü derecesi mevcuttu. CIS-Total ve alt grup analizlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (CIS Total için $73,0$ karşılık $71,04$ p değeri = $0,719$)

Tablo 15: Antikor tipi ile CIS anket yanıtı sonuçları

	Antikor	Ortalama Skor	P değeri
CIS-Total	Anti-Ach	72,11	0,215
	Anti-Musk	100,5	
	Repetetif	65,28	
CIS-Konsantrasyon	Anti-Ach	16,09	0,470
	Anti-Musk	23,5	
	Repetetif	14	
CIS-Subjektif	Anti-Ach	33,42	0,571
	Anti-Musk	41,50	
	Repetetif	31,57	
CIS-Motivasyon	Anti-Ach	11,85	0,79
	Anti-Musk	20	
	Repetetif	11,28	
CIS-Fiziksel aktivite	Anti-Ach	12,59	0,159
	Anti-Musk	14	
	Repetetif	8	

Grafik 4: Antikor tipi ile CIS anket sonuçları



İkinci olarak hastalık süresinin CIS anketine olan etkisi araştırılmıştır. Bu nedenle hastalık süresi yıl cinsinden 0-5, 6-10, 10 yıldan fazla olarak gruplara ayrılmıştır. Mevcut grupların CIS skorları incelendiğinde gruplar arasındaki skor farkı istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Tablo 16: Hastalık süresinin CIS anket sonuçlarına olan etkisi

	Hastalık Süresi	Ortalama Skor	P değeri
CIS-Total	0-5 yıl	71,52	0,962
	6-10 yıl	69,66	
	>10 yıl	75,37	
CIS-Konsantrasyon	0-5 yıl	16,34	0,456
	6-10 yıl	13,41	
	>10 yıl	17,75	
CIS-Subjektif	0-5 yıl	32,30	0,777
	6-10 yıl	34,08	
	>10 yıl	34,75	
CIS-Motivasyon	0-5 yıl	12,65	0,764
	6-10 yıl	11,50	
	>10 yıl	11,75	
CIS-Fiziksel aktivite	0-5 yıl	12,39	0,967
	6-10 yıl	11,83	
	>10 yıl	11,62	

Tüm hastalar aldıkları tedaviye göre azatiopürin, mikofenolat mofetil ve ritüksimab tedavisine göre gruplara ayrıldı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Tablo 17: CIS Anket Sonuçlarının İmmünesupresif Tedavi ile İlişkisi

	Tedavi	Ortalama Skor	P değeri
CIS-Total	Mikofenolat Mofetil	83,64	0,55
	Azatiopürin	63,43	
	Ritüksimab	73,25	
CIS-Konsantrasyon	Mikofenolat Mofetil	18,47	0,345
	Azatiopürin	14,21	
	Ritüksimab	12,25	
CIS-Subjektif	Mikofenolat Mofetil	39,17	0,060
	Azatiopürin	29,69	
	Ritüksimab	35,00	
CIS-Motivasyon	Mikofenolat Mofetil	13,29	0,260
	Azatiopürin	11,47	
	Ritüksimab	9,50	
CIS-Fiziksel aktivite	Mikofenolat Mofetil	13,11	0,282
	Azatiopürin	11,52	
	Ritüksimab	13,50	

Tablo 18: CIS skoru ile QMG skorlarının karşılaştırılması

		QMG-Total	QMG-Oküler	QMG-Bulber	QMG-Ekstremite	MG-QoL
CIS-Total	Pearson-Korelasyon	0,604	0,300	0,530	0,573	0,745
	p-değeri	<0,001	0,032	<0,001	<0,001	<0,001
CIS-Konsantrasyon	Pearson-Korelasyon	0,406	0,164	0,424	0,381	0,552
	p-değeri	0,003	0,251	0,002	0,006	<0,001
CIS-Subjektif	Pearson-Korelasyon	0,696	0,488	0,546	0,614	0,740
	p-değeri	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
CIS-Motivasyon	Pearson-Korelasyon	0,332	0,115	0,231	0,351	0,008
	p-değeri	0,017	0,422	0,103	0,012	0,51
CIS-Fiziksel aktivite	Pearson-Korelasyon	0,543	0,199	0,480	0,477	0,530
	p-değeri	<0,001	0,161	<0,001	<0,001	<0,001

Hastaların muayene skorlarının incelendiği QMG skorları alt tipleri ile CIS-yorgunluk anketinin sonuçları incelenmiştir. Burada CIS-Total ile QMG-Total skorları arasında yüksek düzeyde ($p<0.001$), QMG Oküler ile CIS-Total arasında düşük düzeyde

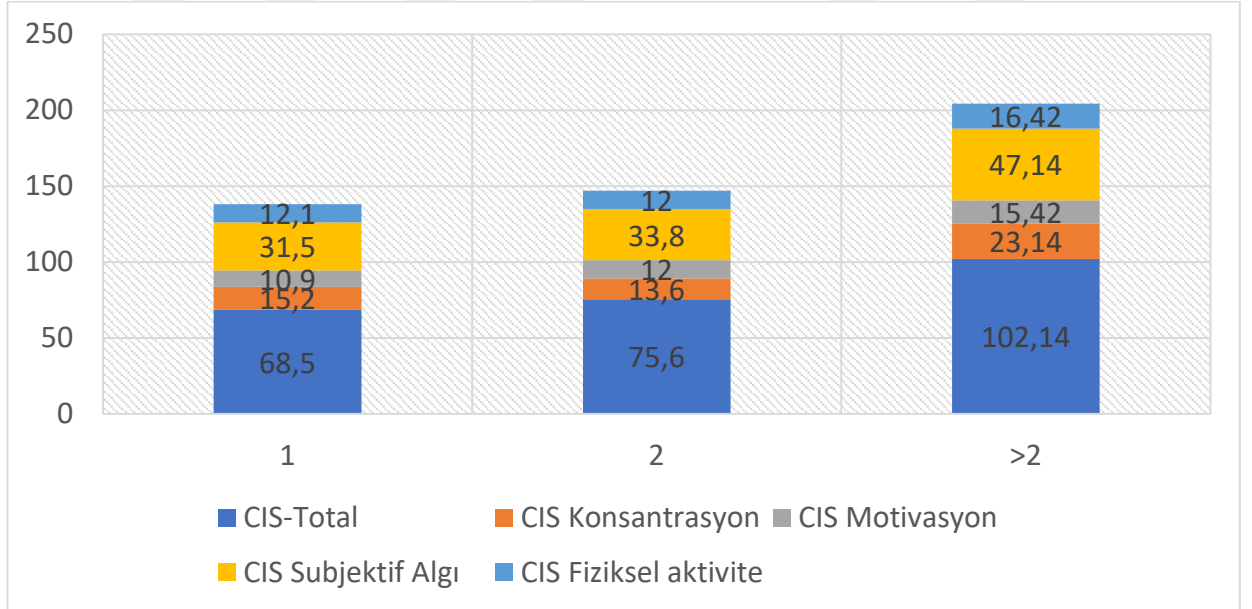
($p < 0.032$), CIS-Total ile QMG-Bulber skorları arasında orta düzeyde ($p < 0.001$), CIS-Total ve QMG-Ekstremite skorları arasında orta düzeyde ($p < 0.001$) ilişki saptanmıştır. Diğer ilişkiler tabloda detaylı bir şekilde verilmiştir.

En az bir kez kötüleşme öyküsü olan bireyler incelendiğinde atak sayısının artması ile CIS-F anket skorlarında arttığı gözlemlendi. Bu amaçla hasta grubu 1,2 ve 2'den fazla atak yaşayan hasta grubu olarak ayrıldı. Gruplar arasındaki CIS-Total ve CIS-subjektif skoru farkı istatistiksel açıdan anlamlı saptanmıştır. ($p = 0,034$ ve $p = 0,017$)

Tablo 19: CIS skorlarının Myastenik Kötüleşme ile Değerlendirilmesi

	CIS-Total	CIS-Konsantrasyon	CIS-Subjektif	CIS-Motivasyon	CIS-Fiziksel aktivite
1 kötüleşme	68,5	15,2	31,5	10,9	12,1
2 kötüleşme	75,6	13,6	33,8	12,0	12
2'den fazla kötüleşme	102,14	23,14	47,14	15,42	16,42
p-değeri	0,034	0,052	0,017	0,085	0,264

Grafik 5: CIS skorunun atak sayılarına göre dağılımı



El sıkma gücü ile yorgunluk anket skorları incelendi. İki grup arasında korelasyon analizi yapıldı. Bu analize göre el sıkma gücü ile CIS-Total skoru zayıf korelasyon (0,314

p değeri=0,025) ve CIS-Fiziksel aktivite skoru ile orta derecede korelasyon görülmüştür ama bu istatistiksel olarak anlamlı değildir.(0,480 p değeri=0,35)

Tablo 20: El Sıkma Gücü ile CIS-Total ve CIS-Fiziksel Aktivite Skor İlişkisi

	El sıkma gücü	p-değeri
CIS-Total	0,314	0,025
CIS-Fiziksel aktivite	0,480	0,35

5.Tartışma

Bu çalışmada Myastenia Gravis hastalarında yorgunluk fenomeninin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Sağlıklı gruplar ile Myastenia Gravis hastalarında daha önce yorgunluk üzerine çalışmalar yapılmıştır ve bu çalışmaların sayısı son yıllarda oldukça artış göstermiştir. Bizim amacımız hastalık ile ilgili özelliklerin bu fenomen üzerine ne kadar etkili olduğunu ortaya koymaktı. Aynı zamanda CIS anketindeki alt kategori sonuçları ile yorgunluğun nedenini aydınlatmaya çalıştık. Bu amaçla demografik özellikler, hastalık süresi, antikor tipi, immunsupresif tedavi tipi, muayene skorları ve Myastenik kötüleşme ve kurtarıcı tedavi kullanımı ile CIS anket sonuçları karşılaştırıldı. QMG skorları– bulber ve ekstremitelerde güçsüzlükleri baskın olan vakalarda daha belirgin olmak üzere- ve myastenik kötüleşme öyküsü sayısı arttıkça bireylerde CIS anket skorlarında artış gözlemlendi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0,034) Yine CIS anketinin alt kategorileri incelendiğinde CIS-Total ve CIS-Fiziksel aktivite alt tipi anket skorları yüksekliği istatistiksel olarak anlamlıydı.(p=0,027 ve p=0,042) Bu sonuçla da hastalarımızdaki yorgunluğun kaynağının periferik kökenli olduğunu düşündük. Bildiğimiz kadarıyla Myastenia Gravis hastalarındaki yorgunluk fenomenini inceleyen önceki çalışmalarda myastenik kötüleşme üzerine herhangi bir veri yoktur. Bu bulgular aşağıda literatür ile detaylı olarak tartışılacaktır.

5.1 Demografik verilerin değerlendirilmesi

Araştırmaya dahil olan 52 hastanın ortalama yaşı 58,73 olarak saptanmıştır. Gruplar (kötüleşme öyküsü olan ve olmayan) ayrı ayrı değerlendirildiğinde ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (p= 0,174) Yorgunluk ile ilgili son zamanlardaki çalışmalara bakıldığında popülasyonun yaş grubunun benzer olduğu dikkati çekmektedir.^{5,8,83,84} Grupların öğrenim durumu da istatistiksel açıdan fark yaratacak şekilde dağılmamıştır. Yaş, sosyoekonomik durum, öğrenim durumu gibi faktörlerin yorgunluk üzerine etkisi olduğu bilindiğinden bu durum önem arz etmektedir.⁸⁵ Benzer şekilde sigara kullanımında Myastenia Gravis hastalığında MG-ADL skorlarını olumsuz etkilediğini, dolayısıyla yorgunluk skorlarını etkileyebileceğini düşündük.⁸⁶Yine bu sebeple alkol ve sigara alımı açısından vakalar incelendi; Her iki hasta grubunda anlamlı fark bulunmamaktadır. (p= 0,234 ve 0,365)

5.2 Hastalık ile İlgili Özelliklerin Değerlendirilmesi

Hastaların tanı aldıkları yaş, erken ve geç başlangıçlı Myastenia Gravis olarak hastalığı sınıflandırdığı gibi klinik yaklaşımı ve tedavi yaklaşımlarını da değiştirmektedir.⁸⁷ Literatürde belirtildiği üzere geç başlangıçlı Myastenia Gravis vakaları bulber ve proksimal-aksiyal kaslarda güçsüzlüğü daha belirgin yaşamakta ve daha kötü prognoza sahip olmaktadır. Bu durumun hem klinik muayene skorlarına hem de anket skorlarına etkisi olabileceği düşünüldü. Hastaların tanı aldığı yaş her iki grupta sırası ile ortalama 58 ve 57,58 olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Literatürde benzer konuda yapılan çalışmalardan yalnızca birinde tanı aldığı yaş belirtilmiş ve burada sonuç 48 olarak belirtilmiştir.⁸⁸ Bu açıdan da hasta grubunun literatür ile benzer özelliklere sahip olduğu söylenilebilir.

Hastalık süresi, çalışmamızdaki her iki grupta farklı dağılım göstermiştir. (6,62 vs 9,1 p değeri=0,01) Literatürde de benzer çalışmalarda hastalık süresi 6 ile 8 yıl arasında değişkenlik göstermektedir.^{72,88} Ayrıca hastalık süresi ile CIS anketi üzerine yapılan korelasyon analizinde, hastalık süresi ile CIS skorları arasında anlamlı ilişki kurulamamıştır. Kötüleşme öyküsü olmayan ve ileride belirtileceği üzere yorgunluk anket skorlarının daha düşük olduğu grupta hastalık süresinin uzun olması, Myastenia Gravis hastalarında uygun tedavi olmadığı takdirde ya da başka bir deyişle hastalığı remisyonunda olmayan vakalarda hem yaşam kalitesi hem de yorgunluk açısından olumsuz sonuçlar doğuracağı düşüncemizi desteklemektedir.

Myastenia Gravis vakalarında antikor tipleri incelendiğinde jeneralize vakaların %85'inde asetilkolin reseptör antikoru, tüm vakaların %1-10'unda anti-Musk antikoru ve son dönemde özellikle oküler seronegatif vakalarda anti-LRP4 antikor pozitifliği gözlenmektedir.^{89,90} Çalışmamızdaki vakaların %80'i asetilkolin reseptör antikoru, %4'ü anti-Musk antikoru, %15'i ise seronegatif vakalardan oluşmaktadır. Antikor tiplerinin klinik gidişat üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Yorgunluk üzerine etkisi olup olmadığını araştırdığımızda gruplar arasında CIS-Total ve alt kategori sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar saptanmamıştır. Hem antikor alt tipi dağılımı hem de bu dağılımın yorgunluk skorlarına istatistiksel etkisi olmaması literatür ile uyumlu gözükmektedir.⁷²

5.3 Kantitatif Myastenia Gravis Skor Sonuçlarının Değerlendirilmesi

QMG skoru Myastenia Gravis çalışmalarında defisit belirlemek için önerilen muayene skorlama sistemidir. Oküler, ekstremit kasları ve bulber kasları ayrı ayrı inceleyen kategorik bölümleri mevcuttur. Sistematik bir derlemeden alınan verilerde yorgunluk anketini QMG skoru ile beraber değerlendiren üç çalışma olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda QMG ortalama skoru sırası ile 5.6⁹¹, 9.9⁹² ve 10.5⁹³ olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki ortalama değer ise 9.45 olarak görülmüştür, bu açıdan literatür ile benzer klinik durumda hastaların çalışmaya dahil edildiği izlenimi edinilmiştir. Literatürde QMG skorunun alt kategorilerini değerlendiren herhangi bir çalışma görülmemiştir. Beklenildiği üzere kötüleşme öyküsü olan grupta bulber (2.45- 1.22) ve ekstremit (7.1-4) skorları daha yüksek saptanmıştır.(p= 0,03 ve 0,025) QMG oküler bulguları ise iki grupta benzer oranda saptanmıştır.

El sıkma testi QMG skoru alt kategorilerinden biri olup, hakkında MG ile ilgili çeşitli konularda çalışma yapılmıştır. Bu testte katılımcılardan en az üç deneme yapılması

istenip elde edilen en yüksek skor not alınmıştır. Literatürde katılımcıların en yüksek skoru ilk dört denemesinde elde ettiği belirtilmiştir.⁹⁴ Çalışmamızda el sıkma gücü ile CIS-Total skoru arasında zayıf korelasyon saptanmıştır. Bunun nedeni daha önce de çeşitli çalışmalarda belirtildiği üzere MG vakalarında belirgin kas güçsüzlüğün proksimal ve aksiyal kas gruplarında olması olabilir.⁹⁵

5.4 CIS Anket Skorlarının Yorumlanması ve Korelasyon Analizleri

CIS anketi yorgunluğun 4 ayrı alt tipinin incelemektedir. Bu nedenle çoğu yorgunluk çalışmasında kullanılması önerilmiş ve ülkemizde validasyonu yapılmıştır.^{82,84} Aynı zamanda tedavi ile değişime sensitif olması takipte kullanımı destekler nitelikteki özelliklerindendir.⁹¹ Bu çalışmalarda belirtildiği üzere cut-off toplam skor 35 veya daha yüksek sensitivite ve spesifite sağlanmak isteniyorsa 40 olarak belirlenmiştir. Bu nedenle çalışmamızda cut-off değeri 40 olarak belirledik. Çalışmaya katılım gösteren 53 hastanın 45'i (%84,9) bu değere göre yorgun olarak değerlendirilmiş ve ortalama skor 72,2 olarak saptanmıştır. Literatürde benzer anket ile yapılan çalışmada cut-off değeri 35 olarak kullanılmış; ortalama CIS skoru 37.1 ve bireylerin %65'i yorgun olarak saptanmıştır.⁹⁶ Aradaki fark muhtemelen mevcut anketin yalnızca 8 sorusunun kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Myastenia Gravis hastalığında yorgunluk değerlendirmesinde sıklıkla hastalık şiddeti ile korelasyonu çalışılmıştır. Bu amaç ile sıklıkla Myastenia Gravis günlük aktivite skoru (MG-activities of Daily Living- MG-ADL), MG-QoL ve QMG skoru kullanılmıştır.⁸ Bizde hastalık şiddeti ile karşılaştırma için QMG skoru ve alt tipleri ile Myastenik kötüleşme öyküsü kullandık. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında farklı sonuçlar dikkati çekmektedir. Kittiwatanapaisan, W. ve arkadaşları yorgunluk ile QMG skorlarının korele bulmamışlar en önemli faktörün hastalık süresi olduğunu belirtmişlerdir.⁹³ Yine Tran ve arkadaşları hastalık şiddetinin yorgunluğu etkileyen en önemli faktör olduğunu belirtmiş fakat bu çalışmada QMG alt tiplerinden bulber veya ekstremite güçsüzlüğü belirgin vakalarda fark saptamadığını belirtmiştir.⁹⁴ Fakat bu çalışmada vakaların %70'nin yalnızca oküler bulguları olduğu gözden kaçırılmamalıdır. T. M. Alekseeva ve arkadaşları da hastalık şiddeti ve fiziksel aktivite ile yorgunluk skorlarının ilişkili olduğunu belirtmiştir.⁷² Bu çalışmaların ortak özelliği hastalık şiddeti olarak MGFA skorlamasının kullanılmasıdır. MGFA skorlarının anket cevaplarını verebilecek bireylerde 0 ile 2 arasında değişken olduğu düşünüldüğünde çok yeterli olmayacağını düşündük. Bu nedenle QMG muayene skorlamasını ve myastenik kötüleşme, atak sayısını, hastalık şiddeti olarak ele aldık. QMG skorları ile korelasyon analizi yaptığımızda CIS-Total skorunun QMG-Bulber ve Ekstremiteler skoru ile orta düzeyde korele olduğunu saptadık. Aynı zamanda hastaların QMG skoru arttıkça sübjektif yorgunluk algısında arttığını saptadık. Her ne kadar kaslardaki güçsüzlük veya yorulabilirlik bu skorlar ile ilişkili saptansa da kavramın çok boyutlu olduğu unutulmamalıdır. Bu durumu destekler nitelikte, yorgunluğun sübjektif olarak algılanması, motivasyon ve konsantrasyon ile de korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Myastenia Gravis'te post-sinaptik membranın pasif bir immünolojik hedef olmadığı açıktır. Çalışmalarda immün sistem aktivasyonu ile beraber post-sinaptik membranda atrofik değişiklikler, sinaptik yarık hacminde ve asetilkolin reseptör antikör kümeleşmesinde azalma olduğu gösterilmiştir.⁹⁷ Ayrıca rat modellerinde myastenik kötüleşme ile MGFA skoru 3 ve

ötesine yükselen modellerde sarkolemmal nitrik oksit salımında azalma saptanmış ve kronik yorgunluk ve kas güçsüzlüğü ile anlamlı ilişkisi olabileceği belirtilmiştir.⁹⁵ Çalışmamızda bu patogeneze yola çıkarak Myastenik kötüleşme ile bireylerin yorgunluk skorları arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını göstermek amacı ile hastaları iki gruba ayırdık. CIS-Total ve CIS-Fiziksel aktivite skorları kötüleşme olan grupta anlamlı derecede daha yüksekti. Aynı şekilde atak sayısı arttıkça CIS skorlarında da artış gözlemledik. Hastalık süresinin anket skorları üzerine etkisi olmadığı düşünüldüğünde, uygun immunoterapinin yorgunluk skorları üzerinde belirgin etkisi olduğunu, her kötüleşmede kronik yorgunluk fenomeninin artış gösterebileceğini düşündürmüştür. Ekülüzimab tedavi çalışmasında etkin immunoterapi ile plaseboya karşı yorgunluk skorlarındaki belirgin düşüş dikkati çekmiştir.⁹⁸

Kaliteli yaşam ölçeği, MG-QoL, Myastenia Gravis yorgunluk, non-motor semptomlar, kognisyon çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir ankettir. Çalışmamızda MG-QoL skorlarının kötüleşme öyküsü olan bireylerde anlamlı derecede daha yüksek olduğunu fakat hastalık süresi ile ilişkisiz olduğunu saptadık. Literatürde hastalık süresi ile MG-QoL arasındaki ilişkiyi ortaya koyan net bir çalışma yoktur. Yine önceki çalışmalara benzer şekilde yorgunluk skorları ile MG-QoL skoru yüksek korelasyon göstermektedir.^{98,99} En yüksek derecede ilişki yorgunluğun subjektif olarak algılanması ve toplam skorları ile saptanmış olup bunu fiziksel aktivite ve konsantrasyon takip etmektedir. Bu durum Myastenia Gravis hastalarının yaşam kalitesinin sadece kas güçsüzlüğü ve yorulabilirliği ile değil, çok boyutlu yapısından etkilendiğini göstermektedir.

6.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Myastenia Gravis'in nispeten nadir bir hastalık olmasından dolayı belli gruplardaki sayılar görece az kalmıştır. Bu durum da alt grup analizlerinde sorun yaratabilir. Ayrıca tanı testlerindeki ilerlemeler ile seronegatif vakaların incelenmesi sağlanabilir.

7.SONUÇ VE ÖNERİLER

Myastenia Gravis, fluktan kas güçsüzlüğü ile karakterize bir hastalıktır. Literatürden de anlaşılacağı üzere yorgunluk sık karşılaşılan bir semptomdur. Klinikte kas güçsüzlüğünü, yorulabilirliğini hastanın yorgunluk semptomundan ayırmak zaman zaman güçleşmektedir. İmmüsupresif tedavi ile hastalığı kontrol altına alınan bireylerde yorgunluk semptomlarında düzeldiği ve yaşam kalitesinin yükseldiği bilinmektedir.

Çalışmamızda yorgunluğun orijini, hastaların klinik özellikleri ile bu fenomenin ilişkisini ortaya koymaya çalıştık. Yaptığımız ankette, fiziksel aktivite yorgunluk skorlarının daha yüksek olması, motivasyon ve konsantrasyon skorlarının normal olması, periferik nedenleri akla getirmektedir. Hastalık ile ilgili faktörlerin oldukça önemli olduğu, özellikle etkin tedavinin kişilerin yorgunluk skorlarında ve yaşam kalitesinde yükselme sağladığını gösterdik. Bunu da hastalığın remisyonda olduğu bireylerde yorgunluğun yaş, cinsiyet, alkol veya sigara tüketimi, hastalık süresi gibi faktörlerle ilişkisi olmaması ve özellikle sık kötüleşme yaşayan ve muayene skorları yüksek bireylerde anlamlı derecede yüksek olması ile düşündük.

Türkiye’de MG hastalarında yorgunluk adına yapılan ilk çalışma olmak ile beraber klinik muayene skorları ile myastenik kötüleşme ile yorgunluğun ilişkilendirilmesiyle de literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.



8.KAYNAKÇA

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(26):2570-2581. doi:10.1056/NEJMra1602678

2. Joensen P. Myasthenia gravis incidence in a general North Atlantic isolated population. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2014;130(4):222-228. doi:10.1111/ane.12270
3. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscular Disorders*. 2016;26(1):41-46. doi:10.1016/j.nmd.2015.10.009
4. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(6):1767-1784. doi:10.1212/CON.0000000000000800
5. Elsaï A, Wyller VB, Loge JH, Kerty E. Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness? *BMC Neurology*. 2013;13(1):132. doi:10.1186/1471-2377-13-132
6. Tong O, Delfiner L, Herskovitz S. Pain, Headache, and Other Non-motor Symptoms in Myasthenia Gravis. *Current Pain and Headache Reports*. 2018;22(6):39. doi:10.1007/s11916-018-0687-3
7. Garzón-Orjuela N, van der Werf L, Prieto-Pinto LC, Lasalvia P, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Quality of life in refractory generalized myasthenia gravis: A rapid review of the literature. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2019;8(4):231-238. doi:10.5582/irdr.2019.01121
8. Ruiter AM, Verschuuren JJGM, Tannemaat MR. Fatigue in patients with myasthenia gravis. A systematic review of the literature. *Neuromuscular Disorders*. 2020;30(8):631-639. doi:10.1016/j.nmd.2020.06.010
9. Louis ED, Mayer SA, Rowland LP, et al. *Edited by Section Editors*.
10. Martyn JAJ, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia*. 2009;64:1-9. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05865.x
11. Patton BL. Basal lamina and the organization of neuromuscular synapses. *Journal of Neurocytology*. 2003;32(5-8):883-903. doi:10.1023/B:NEUR.0000020630.74955.19
12. Liang CL, Han S. Neuromuscular Junction Disorders. *PM&R*. 2013;5:S81-S88. doi:10.1016/j.pmrj.2013.03.016
13. Missias AC, Chu GC, Klocke BJ, Sanes JR, Merlie JP. Maturation of the Acetylcholine Receptor in Skeletal Muscle: Regulation of the AChR γ -to- ϵ Switch. *Developmental Biology*. 1996;179(1):223-238. doi:10.1006/dbio.1996.0253
14. Escher P, Lacazette E, Courtet M, et al. Synapses Form in Skeletal Muscles Lacking Neuregulin Receptors. *Science*. 2005;308(5730):1920-1923. doi:10.1126/science.1108258
15. Fichtner ML, Jiang R, Bourke A, Nowak RJ, O'Connor KC. Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Disease Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. *Frontiers in Immunology*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.00776
16. Berrih-Aknin S, le Panse R. Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *Journal of Autoimmunity*. 2014;52:90-100. doi:10.1016/j.jaut.2013.12.011
17. Newsom-Davis J, Willcox N, Scadding G, Calder L, Vincent A. ANTI-ACETYLCHOLINE RECEPTOR ANTIBODY SYNTHESIS BY CULTURED LYMPHOCYTES IN MY ASTHENIA GRAVIS: THYMIC AND

PERIPHERAL BLOOD CELL INTERACTIONS. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1981;377(1 Myasthenia Gr):393-402. doi:10.1111/j.1749-6632.1981.tb33747.x

18. Huijbers MG, Vergoossen DL, Fillié-Grijpma YE, et al. MuSK myasthenia gravis monoclonal antibodies. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2019;6(3):e547. doi:10.1212/NXI.0000000000000547
19. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Annals of Neurology*. 2011;69(2):418-422. doi:10.1002/ana.22312
20. Takahashi H, Noto Y ichi, Makita N, et al. Myasthenic symptoms in anti-low-density lipoprotein receptor-related protein 4 antibody-seropositive amyotrophic lateral sclerosis: two case reports. *BMC Neurology*. 2016;16(1):229. doi:10.1186/s12883-016-0758-1
21. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2008;37(2):141-149. doi:10.1002/mus.20950
22. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology*. 2010;10(1):46. doi:10.1186/1471-2377-10-46
23. LINDSTROM JM, SEYBOLD ME, LENNON VA, WHITTINGHAM S, DUANE DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. 1976;26(11):1054-1054. doi:10.1212/WNL.26.11.1054
24. Pirskanen R. Genetic aspects in myasthenia gravis. A family study of 264 Finnish patients. *Acta neurologica Scandinavica*. 1977;56(5):365-388.
25. Niks EH, Kuks JBM, Roep BO, et al. Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology*. 2006;66(11):1772-1774. doi:10.1212/01.wnl.0000218159.79769.5c
26. Giraud M, Vandiedonck C, Garchon HJ. *Genetic Factors in Autoimmune Myasthenia Gravis*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1132(1):180-192. doi:10.1196/annals.1405.027
27. Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2004;29(4):484-505. doi:10.1002/mus.20030
28. Keane JR. Acute bilateral ophthalmoplegia: 60 cases. *Neurology*. 1986;36(2):279-279. doi:10.1212/WNL.36.2.279
29. Bradley, Daroff. *Bradley's Neurology*. Vol Volume 1. Eighth edition.; 2021.
30. Thacker NM, Velez FG, Demer JL, Rosenbaum AL. Superior Oblique Muscle Involvement in Thyroid Ophthalmopathy. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2005;9(2):174-178. doi:10.1016/j.jaapos.2004.12.005
31. Spoor TC, Martinez AJ, Kennerdell JS, Mark LE. Dysthyroid and myasthenic myopathy of the medial rectus: A clinical pathologic report. *Neurology*. 1980;30(9):939-939. doi:10.1212/WNL.30.9.939

32. Fagúndez Vargas MA. The WEBINO syndrome as presentation form of myasthenia gravis. *Arch Soc Esp Oftalmol* . Published online 2000.
33. Weijnen FG, van der Bilt A, Kuks JBM, van der Glas HW, Oudenaarde I, Bosman F. Masticatory performance in patients with myasthenia gravis. *Archives of Oral Biology*. 2002;47(5):393-398. doi:10.1016/S0003-9969(02)00014-6
34. DALESSIO DJ, PITTMAN FE, WOLFF HG. Gastrostomy in the Management of Myasthenia Gravis. *Archives of Neurology*. 1961;5(1):18-20. doi:10.1001/archneur.1961.00450130020003
35. Sih M, Soliven B, Mathenia N, Jacobsen J, Rezania K. Head-drop: A frequent feature of late-onset myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2017;56(3):441-444. doi:10.1002/mus.25526
36. Sethi N, Torgovnick J, Arsura E, Sethi P, Batra A. Vocal cord palsy: An uncommon presenting feature of myasthenia gravis. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2011;14(1):42. doi:10.4103/0972-2327.78049
37. Nations SP, Wolfe GI, Amato AA, Jackson CE, Bryan WW, Barohn RJ. Distal myasthenia gravis. *Neurology*. 1999;52(3):632-632. doi:10.1212/WNL.52.3.632
38. Gilad R, Sadeh M. Bilateral Foot Drop as a Manifestation of Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2000;2(1):23. doi:10.1097/00131402-200009000-00006
39. Naji A, Owens ML. *Edrophonium*.; 2021.
40. Simpson JA. Myasthenia Gravis—Validation of a Hypothesis. *Scottish Medical Journal*. 1977;22(3):201-210. doi:10.1177/003693307702200305
41. Borenstein S, Desmedt JohnE. TEMPERATURE AND WEATHER CORRELATES OF MYASTHENIC FATIGUE. *The Lancet*. 1974;304(7872):63-66. doi:10.1016/S0140-6736(74)91632-8
42. SAAVEDRA J, FEMMININI R, KOCHEN S, de ZARATE JCO. A cold test for myasthenia gravis. *Neurology*. 1979;29(7):1075-1075. doi:10.1212/WNL.29.7.1075
43. Park JY, Yang HK, Hwang JM. Diagnostic value of repeated ice tests in the evaluation of ptosis in myasthenia gravis. *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0177078. doi:10.1371/journal.pone.0177078
44. Kubis KC, Danesh-Meyer H v, Savino PJ, Sergott RC. The ice test versus the rest test in myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 2000;107(11):1995-1998. doi:10.1016/S0161-6420(00)00458-9
45. Gilchrist JM NDG. *Neuromuscular Disorders InClinical Practice*.; 2014.
46. Hatanaka Y, Oh SJ. Ten-second exercise is superior to 30-second exercise for post-exercise facilitation in diagnosing Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Muscle & Nerve*. 2008;37(5):572-575. doi:10.1002/mus.20979
47. Keesey JC. AAEE minimonograph #33: Electrodiagnostic approach to defects of neuromuscular transmission. *Muscle & Nerve*. 1989;12(8):613-626. doi:10.1002/mus.880120802
48. Stålberg E, Sanders DB, Ali S, Cooray G. Reference values for jitter recorded by concentric needle electrodes in healthy controls: A multicenter study. *Muscle & Nerve*. 2016;53(3):351-362. doi:10.1002/mus.24750

49. Kuks JBM, Oosterhuis HJG. *Myasthenia Gravis and Related Disorders*.
50. ELECHI CA, SHAH A, LISAK RP. Infections Occurring in Hospitalized Myasthenia Gravis Patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;681(1 Myasthenia Gr):561-562. doi:10.1111/j.1749-6632.1993.tb22940.x
51. Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*. 2009;72(18):1548-1554. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a41211
52. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*. 1997;48(5):1253-1260. doi:10.1212/WNL.48.5.1253
53. Prado MB, Adiao KJ. Acetylcholinesterase Inhibitors in Myasthenic Crisis: A Systematic Review of Observational Studies. *Neurocritical Care*. 2021;35(2):528-544. doi:10.1007/s12028-021-01259-4
54. Benatar M, Mcdermott MP, Sanders DB, et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial. *Muscle & Nerve*. 2016;53(3):363-369. doi:10.1002/mus.24769
55. Lotan I, Hellmann MA, Wilf-Yarkoni A, Steiner I. Exacerbation of myasthenia gravis following corticosteroid treatment: what is the evidence? A systematic review. *Journal of Neurology*. 2021;268(12):4573-4586. doi:10.1007/s00415-020-10264-0
56. Palace J, Vincent A, Beeson D. Myasthenia gravis: diagnostic and management dilemmas. *Current Opinion in Neurology*. 2001;14(5):583-589. doi:10.1097/00019052-200110000-00006
57. Wolfe GI, Barohn RJ, Sanders DB, McDermott MP. Comparison of outcome measures from a trial of Mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2008;38(5):1429-1433. doi:10.1002/mus.21142
58. Zebardast N, Patwa HS, Novella SP, Goldstein JM. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2010;41(3):375-378. doi:10.1002/mus.21521
59. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle & Nerve*. 2017;56(2):185-196. doi:10.1002/mus.25597
60. Haryu S, Saito A, Inoue M, et al. Brain metastasis from invasive thymoma mimicking intracerebral hemorrhage: case report. *Neurologia medico-chirurgica*. 2014;54(8):673-676. doi:10.2176/nmc.cr2012-0430
61. Fujii Y. Thymus, thymoma and myasthenia gravis. *Surgery today*. 2013;43(5):461-466. doi:10.1007/s00595-012-0318-2
62. Zhang J, Chen Y, Zhang H, Yang Z, Zhang P. Effects of thymectomy on late-onset non-thymomatous myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1). doi:10.1186/s13023-021-01860-y
63. Zhu K, Li J, Huang X, et al. Thymectomy is a beneficial therapy for patients with non-thymomatous ocular myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2017;38(10):1753-1760. doi:10.1007/s10072-017-3058-7

64. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021;96(3):114-122. doi:10.1212/WNL.00000000000011124
65. Dobkin BH. Fatigue Versus Activity-Dependent Fatigability in Patients With Central or Peripheral Motor Impairments. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2008;22(2):105-110. doi:10.1177/1545968308315046
66. Lewis G, Wessely S. The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 1992;46(2):92-97. doi:10.1136/jech.46.2.92
67. Jason LA, Jordan KM, Richman JA, et al. A Community-based Study of Prolonged Fatigue and Chronic Fatigue. *Journal of Health Psychology*. 1999;4(1):9-26. doi:10.1177/135910539900400103
68. Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powell JB. Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA*. 1988;260(7):929-934.
69. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *The Lancet*. 2004;363(9413):978-988. doi:10.1016/S0140-6736(04)15794-2
70. Rosenberg JH, Shafor R. Fatigue in multiple sclerosis: A rational approach to evaluation and treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2005;5(2):140-146. doi:10.1007/s11910-005-0012-5
71. Nauta WJH. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 49.; 1986.
72. Alekseeva TM, Gavrilov Y v., Kreis OA, Valko PO, Weber KP, Valko Y. Fatigue in patients with myasthenia gravis. *Journal of Neurology*. 2018;265(10):2312-2321. doi:10.1007/s00415-018-8995-4
73. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, et al. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis. *Journal of Neurology*. 2000;247(4):286-290. doi:10.1007/s004150050585
74. Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Quantitative myasthenia gravis score: Assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology*. 2005;64(11):1968-1970. doi:10.1212/01.WNL.0000163988.28892.79
75. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis. *Neurology*. 2000;55(1):16-23. doi:10.1212/WNL.55.1.16
76. Price P. Defining and measuring quality of life. *Journal of Wound Care*. 1996;5(3):139-140. doi:10.12968/jowc.1996.5.3.139
77. Vincent KA, Carr AJ, Walburn J, Scott DL, Rose MR. Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (INQoL). *Neurology*. 2007;68(13):1051-1057. doi:10.1212/01.wnl.0000257819.47628.41
78. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB. Less is more, or almost as much: A 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2008;38(2):957-963. doi:10.1002/mus.21053

79. TAŞCILAR NF, SARAÇLI Ö, KURÇER MA, ANKARALI H, EMRE U. Reliability and validity of the Turkish version of myastheniagravis-quality of life questionnaire-15 item. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. 2016;46:1107-1113. doi:10.3906/sag-1504-97
80. Worm-Smeitink M, Gielissen M, Bloot L, et al. The assessment of fatigue: Psychometric qualities and norms for the Checklist individual strength. *Journal of Psychosomatic Research*. 2017;98:40-46. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.05.007
81. Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. Prognosis in chronic fatigue syndrome: a prospective study on the natural course. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1996;60(5):489-494. doi:10.1136/jnnp.60.5.489
82. Ergin , Gülbin, Yildirim Y. A validity and reliability study of the Turkish Checklist Individual Strength (CIS) questionnaire in musculoskeletal physical therapy patients. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2012;28(8):624-632. doi:10.3109/09593985.2011.654321
83. Elsaïs A, Wyller VB, Loge JH, Kerty E. Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness? *BMC Neurology*. 2013;13(1):132. doi:10.1186/1471-2377-13-132
84. Andersen LK, Aadahl M, Vissing J. Fatigue, physical activity and associated factors in 779 patients with myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*. 2021;31(8):716-725. doi:10.1016/j.nmd.2021.05.007
85. Engberg I, Segerstedt J, Waller G, Wennberg P, Eliasson M. Fatigue in the general population-associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health: the northern Sweden MONICA study 2014. *BMC Public Health*. 2017;17(1):654. doi:10.1186/s12889-017-4623-y
86. Gratton SM, Herro AM, Feuer WJ, Lam BL. Cigarette Smoking and Activities of Daily Living in Ocular Myasthenia Gravis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2016;36(1):37-40. doi:10.1097/WNO.0000000000000306
87. Barbaud A, Carlander B, Pagès M. Formes tardives de myasthénie. Étude comparative avec la myasthénie du sujet jeune. *Revue Neurologique*. 2006;162(10):990-996. doi:10.1016/S0035-3787(06)75109-8
88. Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain and Behavior*. 2016;6(10):e00538. doi:10.1002/brb3.538
89. Romi F, Hong Y, Gilhus NE. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. *Current Opinion in Immunology*. 2017;49:9-13. doi:10.1016/j.coi.2017.07.006
90. Hong Y, Zisimopoulou P, Trakas N, et al. Multiple antibody detection in 'seronegative' myasthenia gravis patients. *European Journal of Neurology*. 2017;24(6):844-850. doi:10.1111/ene.13300
91. Worm-Smeitink M, Gielissen M, Bloot L, et al. The assessment of fatigue: Psychometric qualities and norms for the Checklist individual strength. *Journal of Psychosomatic Research*. 2017;98:40-46. doi:10.1016/j.jpsychores.2017.05.007

92. Ruiter AM, Verschuuren JJGM, Tannemaat MR. Fatigue in patients with myasthenia gravis. A systematic review of the literature. *Neuromuscular Disorders*. 2020;30(8):631-639. doi:10.1016/j.nmd.2020.06.010
93. Kittiwatanapaisan W, Gauthier DK, Williams AM, Oh SJ. Fatigue in Myasthenia Gravis Patients. *Journal of Neuroscience Nursing*. 2003;35(2):87-106. doi:10.1097/01376517-200304000-00004
94. Tran C, Bril V, Katzberg HD, Barnett C. Fatigue is a relevant outcome in patients with myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2018;58(2):197-203. doi:10.1002/mus.26069
95. Meinen S, Lin S, Rüegg MA, Punga AR. Fatigue and Muscle Atrophy in a Mouse Model of Myasthenia Gravis Is Paralleled by Loss of Sarcolemmal nNOS. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e44148. doi:10.1371/journal.pone.0044148
96. Ruiter AM, Verschuuren JJGM, Tannemaat MR. Prevalence and associated factors of fatigue in autoimmune myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*. 2021;31(7):612-621. doi:10.1016/j.nmd.2021.04.002
97. Vilquin JT, Bayer AC, le Panse R, Berrih-Aknin S. The Muscle Is Not a Passive Target in Myasthenia Gravis. *Frontiers in Neurology*. 2019;10. doi:10.3389/fneur.2019.01343
98. Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, et al. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Quality of Life Research*. 2019;28(8):2247-2254. doi:10.1007/s11136-019-02148-2
99. Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain and Behavior*. 2016;6(10):e00538. doi:10.1002/brb3.538

9.EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Myastenia Gravis, kas güçsüzlüğü ile ortaya çıkan ve gün içinde dalgalanmalar gösteren bir hastalıktır. Hem hasta görüşmeleri hem de literatür taramalarından gördüğümüz kadarıyla, hastaların güçsüzlüğü aşacak şekilde yorgunluk, baş ağrısı, gündüz aşırı uykululuk gibi alışlagelmiş şikayetlerin dışında şikayetleri olduğunu görüldü. Bu çalışmada Myastenia Gravis tanılı hastalar arasında klinik özelliklerinin karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalında tanı almış ve izlenmekte olan Myastenia Gravis hastaları katılacaktır. Tüm katılımcılara bir defaya mahsus -Myastenia Gravis Klinik Skorlama, Checklist of Individual Yorgunluk Anketi, Myastenia Gravis Kaliteli Yaşam Ölçeği yapılacaktır.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size, veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Araştırmanın gönüllüye herhangi bir yararı olmayacaktır. Araştırma; önümüzdeki dönemlerde hastalığın tanısına veya tedavisin doğrudan ya da dolaylı olarak katkıda bulunacağı düşünülmüş ve başlatılmıştır. Gönüllü bu

çalışmaya katılmayı red etme hakkına sahiptir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmadaki kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Elde edilen veriler değerlendirmenin gerçekleştiği tarihten itibaren 20 (yirmi) yıllık süreçte ileriye yönelik kullanılabilir. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

DEMOGRAFİK VERİLER

Hasta – Sağlıklı Kontrol tarafından doldurulacaktır.

Hasta No:

Yaş:

Meslek:

Eğitim Durumu:

Tanı aldığı yaş:

Hastalık süresi:

Vücut Kitle İndeksi:

Sigara:

Alkol:

Hekim Tarafından Doldurulacaktır:

Antikor durumu:

- 1. Ach-R:**
- 2. Anti- Musk:**

3. Seronegatif:

Repetitif varlığı:

MGFA sınıflaması:

Timektomi varlığı:

Timus patolojisi(Varsa):

Myastenik Kriz sayısı:

Yoğun bakım Yatışı

Şu anda Kullandığı tedavi:

Kortikosteroid:

Azatiopürin:

Mikofenolat mofetil:

IVIG:

Plazma değişimi:

Bu sayfada 20 ifade bulacaksınız. Bu ifadelerden son 2 hafta boyunca kendinizi nasıl hissettiğiniz hakkında bilgi edineceğiz

Durumlardan hiçbirini atlamayın ve her birine işaret koyun

1. Kendimi yorgun hissediyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
2. Kendimi oldukça canlı hissediyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
3. Herhangi bir durumu düşünmek çaba gerektiriyor	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
4. Fiziksel olarak bitkin hissediyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
5. Canım her çeşit güzel şeyi yapmak istiyor	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
6. Zinde hissediyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
7. Bir gün içinde oldukça fazla şey yapıyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
8. Herhangi bir şey yaparken dikkatimi çok iyi toplayabilirim	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
9. Kendimi güçsüz hissediyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
10. Gün boyunca fazla bir şey yapamıyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
11. İyi konsantre olabiliyim	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
12. Kendimi dinlenmiş hissediyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
13. Dikkatimi toplamakta zorluk çekiyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
14. Fiziksel olarak kendimi kötü hissediyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
15. Yapmak istediğim birçok planım var	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
16. Çok çabuk yoruluyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
17. Yaptıklarımın memnun olmuyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
18. Bir şey yapmak için istek duymuyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
19. Düşüncelerim kolayca dağılıyor	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil
20. Fiziksel olarak iyi durumda olduğumu hissediyorum	Evet, doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır, doğru değil

SKORLAMA

2,5,6,7,8,11,12,15,20 için ;

Evet doğru 1...2...3...4...5...6...7 Hayır doğru değil

1,3,4,9,10,13,14,16,17,18,19 için ;

Evet doğru 7...6...5...4...3...2...1 Hayır doğru değil

Ardından 4 alt başlık hesaplanıyor:

1. Alt Başlık: Yorgunluğun Subjektif Hissedilmesi
2. Alt Başlık: Konsantrasyon
3. Alt Başlık: Motivasyon
4. Fiziksel Aktivite

sorular **1,4,6,9,12,14,16,20**
sorular **3,8,11,13,19**
sorular **2,5,15,18**
sorular **7,10,17**

Hasta adı:

Test	0	1	2	3
Sağa/sola dışı bakışta çift görme	61 sn.	11-60 sn.	0-11 sn.	Spontan
Ptozis(yukarı bakış)	61 sn.	11-60 sn.	0-11 sn.	Spontan
Yüz kasları	Normal göz kapağı	Komplet, zayıf, hafif direnç	Tamamen zayıf,direnç yok	Spontan
Yutma	Normal	Hafif öksürük ,boğaz temizleme	Ciddi öksürük, boğulma, burundan gelme	Hiç yutamaz, test yapılamamıştır
1-50'ye kadar sayma-dizartri başlangıcı	Normal	30-49 sn arası	10-29 sn arası	9'a kadar başlar
Sağ kol kaldırma(90 derece otururken)	240 sn.	90-240 sn	10-89 sn.	0-9 sn.
Sol kol kaldırma(90 derece otururken)	240 sn.	90-240 sn	10-89 sn.	0-9 sn.
Vital Kapasite	>%80	%65-80	%50-65	<%50
Sağ El kavrama(KgW)	>45 >30	>15-44 >10-29	5-14 5-9	0-4 0-4
Sol El kavrama(KgW)	>45 >30	>15-44 >10-29	5-14 5-9	0-4 0-4
Baş kaldırma(45 derece supin)	120 sn.	30-120 sn.	1-29 sn.	0 sn.
Sağ ayak kaldırma (45 derece supin)	100 sn.	30-100 sn	1-30 sn.	0 sn.
Sol ayak kaldırma (45 derece supin)	100 sn.	30-100 sn	1-30 sn.	0 sn.
Total QMG skoru				

15-Soruluk Myastenia Gravis Yaşam Kalitesi Ölçeği

Tarih:

Hasta no:

Lütfen kendinize uygun gördüğünüz şıkkı işaretleyiniz.(Son 1 ay için)

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

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI
Sayın Prof.Dr. İhsan Şükrü Şengün

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
ACIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	
E-POSTA	

BASVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6309-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Myastenia Gravis Hastalarında Yorgunluğun İncelenmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. İhsan Şükrü Şengün Nöroloji A.D.
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Karar No:2021/21-16		Tarih:14.07.2021		
KAR BİLGİLERİ		Prof.Dr. İhsan Şükrü Şengün'ün sorumlusu olduğu "Myastenia Gravis Hastalarında Yorgunluk İncelenmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ				
ÇALIŞMA ESASI		Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu		
ETİK KURUL ÜYELERİ				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐ H ☒
Prof.Dr. Emel Çalkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐ H ☒
Prof.Dr. Suna Aslısoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐ H ☒
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐ H ☒
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐ H ☒