



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

MYASTENİA GRAVIS'Lİ HASTALARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARDİYAK OTONOMİK PROFİL

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra UYSAL KOCABAŞ

Antalya, 2014



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

MYASTENİA GRAVIS’Lİ HASTALARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARDİYAK OTONOMİK PROFİL

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra UYSAL KOCABAŞ

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Ferah KIZILAY

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

“Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2014.4.0103.004 Proje No ile desteklenmiştir”

TEŐEKKÖR

Her zaman çalışmaktan onur ve gurur duyduğum Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji ailesine,

Bugüne gelene kadar her zaman yanımda olan aileme ve her koşulda yanımda olacağını bir kez daha gösteren eşime

sonsuz saygı ve sevgilerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Myastenia Gravis	3
2.1.1. Etyopatogeneze	3
2.1.2. Klinik	7
2.1.2.1. Belirtiler	7
2.1.2.2. Bulgular	8
2.1.2.3. Seyir	9
2.1.3. Epidemiyoloji	10
2.1.4. MG alt tipleri	10
2.1.4.1. Oküler / Jeneralize MG	11
2.1.4.2. Erken / Geç başlangıçlı MG	11
2.1.4.3. Anti AChR pozitif / Anti MuSK pozitif / Seronegatif MG	12
2.1.4.4. Timomalı / Timomasız MG	12
2.1.4.5. MG sınıflandırması (MGFA)	13
2.1.5. Tanı	14
2.1.5.1. Antikolinesterazlara yanıt	14
2.1.5.2. Antikorlar	15
2.1.5.3. Elektrofizyolojik testler	15
2.1.6. Ayırıcı tanı	18
2.1.7. Tedavi	20
2.1.7.1. Antikolinesterazlar (AKE)	21
2.1.7.2. İmmünsüpresif tedavi	21
2.1.7.3. Plazmaferez / İVİG	22
2.1.7.4. Timektomi	23
2.2. Otonom Sinir Sistemi	23
2.2.1. Otonom sinir sistemi ve patofizyolojisi	23
2.2.2. Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi	26
2.2.3. Otonom disfonksiyonu göstermede kullanılan standart kardiyovasküler testler	26
2.2.3.1. Kalp hızı değişkenliğinin gösterilmesi	26
2.2.3.2. Ewing batarya testi	31
2.2.4. Myastenia Gravis’de kardiyovasküler sistem	33

3. HASTALAR VE YÖNTEM	35
3.1. Hastalar	35
3.2. Kalbin Hemodinamik ve Otonom Ölçümleri	36
3.3. Ewing Batarya Testi	37
3.4. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1. Kardiyak Parametreler	42
4.1.1. Kalp hızı	42
4.1.2. Kan basıncı	42
4.2. Otonomik Parametreler	42
4.2.1. Kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi	42
4.2.2. Baroreseptör duyarlılığı	42
4.3. Ewing Batarya Testi Sonuçları	43
4.4. Modifiye Ewing Batarya Testi Sonuçları	44
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	46
6. ÖZET	52
7. ABSTRACT	54
8. KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Ab	Antikor
ACh	Asetil kolin
AChR Ab	Asetil kolin reseptör antikor
AKE	Antikolinesteraz
ANNA	Anti nöronal nükleer antikor
AP	Aksiyon potansiyeli
Bpm	Dakikadaki vuru sayısı
c-AMP	Siklik 3', 5' - Adenozin Monofosfat
CRMP	Kollapsin response mediatör protein
DKB	Diastolik kan basıncı
E	Epinefrin
E/I	Ekspirasyon / İnspirasyon
EMG	Elektromiyografi
GAD	Glutamik asit dekarboksilaz
HF	Yüksek frekans
HR	Kalp hızı
HRV	Kalp hızı değişkenliği
İVİG	İntravenöz immünglobulin
KMS	Konjenital myastenik sendrom
L	Litre
LF	Düşük frekans
LPR4	Lipoprotein ilişkili protein
MG	Myastenia Gravis
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MUSK	Kas spesifik kinaz
NE	Norepinefrin
OSS	Otonom Sinir Sistemi
PSBS	Parasempatik bozukluk skoru
PSBS-M	Modifiye parasempatik bozukluk skoru
PSD	Power spectral density
SBS	Sempatik bozukluk skoru
SBS-M	Modifiye sempatik bozukluk skoru
SFEMG	Single Fiber EMG
SKB	Sistolik kan basıncı
VGKC	Voltaj kapılı potasyum kanalı

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Myasthenia Gravis'in alt tipleri	10
2.2. MGFA klinik sınıflandırması	13
2.3. Otonom sinir sistemi kontrolü altında, sağlıklı ve hastalıklı kişilerde ortostatik kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri	25
2.4. Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreleri	29
2.5. Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreleri	30
2.6. Kardiyovasküler otonomik fonksiyon testleri için akış şeması	31
2.7. MG hastalarında görülebilen kardiyovasküler hastalıklar	33
3.1. Hemodinamik ve otonomik parametrelerin normal değerleri	37
3.2. Orijinal Ewing batarya testi	38
3.3. Modifiye Ewing batarya testi	39
4.1. Myasthenia Gravis'li hastalar ile kontrol grubunun karakteristik özellikleri	41
4.2. Hemodinamik ve otonomik parametreler	43
4.3. Ewing batarya testi	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Nöromusküler bileşke (Conti-Fine ve ark., 2006)	4
2.2. Repetitif sinir stimülasyonu	16
2.3. Tek lif EMG’de yüksek jitterli tek lif aksiyon potansiyel çifti (superimpose)	17
2.4. Periferik sempatik / parasempatik efferent sinirlerin organizasyonu	24

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Myastenia Gravis (MG) yorulmakla artan ve antikolinesterazlarla (AKE) kısmen veya tamamen düzelen kas güçsüzlüğü ile karakterize, otonom kökenli postsinaptik nöromüsküler kavşak hastalığıdır. MG'in insidansı 10-20 milyon/yıl, prevelansı 150-200/ milyon arasında değişir [1]. En sık ortaya çıkış yaşı kadınlarda 20-30 ve 50'nin üstü olmak üzere bimodaldır. Erkeklerde ise 50'nin üzerindedir [2].

Myastenia Gravis'de kardiyak tutulum öne sürülmüştür, fakat MG ile kalp fonksiyonu arasında nedensel bir ortaklık bulunamamıştır. Halsizlik, ortopne, egzersiz intoleransı gibi kalp hastalıklarının semptomları MG'li bir hastada MG hastalığının kendisine bağlanabilmekte ve MG'de kalp hastalıklarının gerçek prevalansı belirlenememektedir [3].

MG'de esas sorumlu antikor AChR Ab (Asetilkolin Reseptör Antikor) olmasına rağmen, pek çok farklı antikor bulunmuştur. Bu antikorlardan bazılarının kalp kasını etkilediği gösterilmiştir ve bu antikorlar; iskelet ve kalp kası reaktif otoantikorlar veya striational antikorlar olarak adlandırılırlar (titin antikoru, sarkoplazmik retikulumdaki ryanodin reseptör antikoru, myosin- α aktin ve aktinine karşı antikorlar) [4]. Tüm bu antikorların; kasılabilirlik, kardiyak iletim, otonom regülasyon veya kompleman aracılı mekanizmayla miyokardiyumda nekrozda etkili olabileceği düşünülerek MG'de kardiyak tutulumu açıklamaya çalışan mekanizmalar söz konusudur. Kardiyak ileti bozuklukları özellikle ilgi çekicidir, çünkü aritmiler ani ölümlerde yüksek risk faktörü olarak bilinmektedir [5].

MG'de nedeni açıklanamayan kalp hastalıklarının en sık klinik göstergesi aritmilerdir (%8). Genellikle nonspesifik ST segment ve T dalgası değişiklikleri, dal bloğu, nadiren de daha malign QT intervalinde uzama, atriyal ve ventriküler aritmiler görülebilir [6].

Disotonomi MG'li hastalarda genellikle klinik olarak tanınmış bir durum olmasa da; özellikle timoma ile ilişkili MG'li hastalarda eşlik eden otonomik yetmezlik bildirilmiştir. Bazı MG'li hastalarda otonomik disfonksiyon timomadan sentezlenen hem nöronal, hem müsküler otoantijenlere karşı gelişen otoimmünite ile ilişkili bulunmuştur [7].

Otonomik fonksiyonları incelemek için kullanılan testlerden kalp hızı değişkenliği (Heart rate variability, HRV), otonomik tonustaki değişikliklere kardiyovasküler yanıtları değerlendirmektedir. Kalp hızı sabit değildir, ortalama bir değer etrafında osilasyon gösterir. Bu osilasyonlar kalp hızını kontrol eden sempatik ve parasempatik sistem, yani otonom sinir sisteminin modülasyonu sonucu oluşur. Kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi sempato-vagal ilişki hakkında önemli bilgi sağlar. HRV güç analizi yöntemi güvenilir ve non invazivdir. Kardiyovasküler otonomik düzenleyici yanıtlar periferik sempatik ve parasempatik tonusun değerlendirilmesinde kullanılabilir. HRV ölçümü; 5 dakikalık kısa ya da 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden, zaman bağımlı, frekans bağımlı, geometrik ve non-lineer metodlar kullanılarak yapılabilmektedir.

Sağlıklı kişilerde HRV yanıtları fiziksel aktivite, postural değişiklikler, egzersiz, mental ve emosyonel strese, solunum ve metabolik nedenlerden etkilenir. HRV'nin yerleşmiş klinik rutinde kullanımı şu an için miyokard enfarktüsü sonrası riskin değerlendirilmesi ve diyabetik nöropatinin erken tanısı ile sınırlıdır. Fakat farklı hastalıklarda yapılan yeni çalışmalar ile HRV'nin kullanım alanı genişletilmeye çalışılmaktadır.

Çok nadir de olsa bazı MG hastalarında herhangi bir solunum sıkıntısı olmasa da ani kardiyak arrestler olabilmektedir. Bu nedenle Myastenia Gravis'li hastalarda kardiyak otonomik fonksiyonun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Myastenia Gravis'li hastalarda eğer kardiyak otonomik disfonksiyon saptanır ise bu hastalarda herhangi bir ani kardiyak arrest açısından alert olunabilecek, risk grubu belirlenebilecektir. Kardiyak otonomik bozukluk saptanır ise bu bozukluğun hastalık süresi, timoma ve AChR Ab pozitifliği ile korelasyonu olup olmadığı değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Myastenia Gravis

Myastenia gravis (MG), gün içinde dalgalanmalar gösteren kas güçsüzlüğü ile karakterize, öncelikle okülobulber kasları tutan, sonrasında ekstremitte kaslarını da etkileyen, çoğunlukla postsinaptik yerleşimli nikotinik AChR ve daha az olarak kas spesifik kinaz (MuSK)'ı ve Lipoprotein ilişkili protein 4 (LPR4)'ü hedef alan otoimmün kökenli bir hastalıktır [8]. MG nöromüsküler kavşak hastalıkları içinde en sık görülendir. Süregelen aktivite sırasında güçsüzlüğün ortaya çıkması, istirahatle gücün çabucak yerine gelmesi ve Neostigmin gibi antikolinesteraz ilaçların verilmesi sonrasında gücün dramatik olarak düzelmesi önemli özelliklerdir.

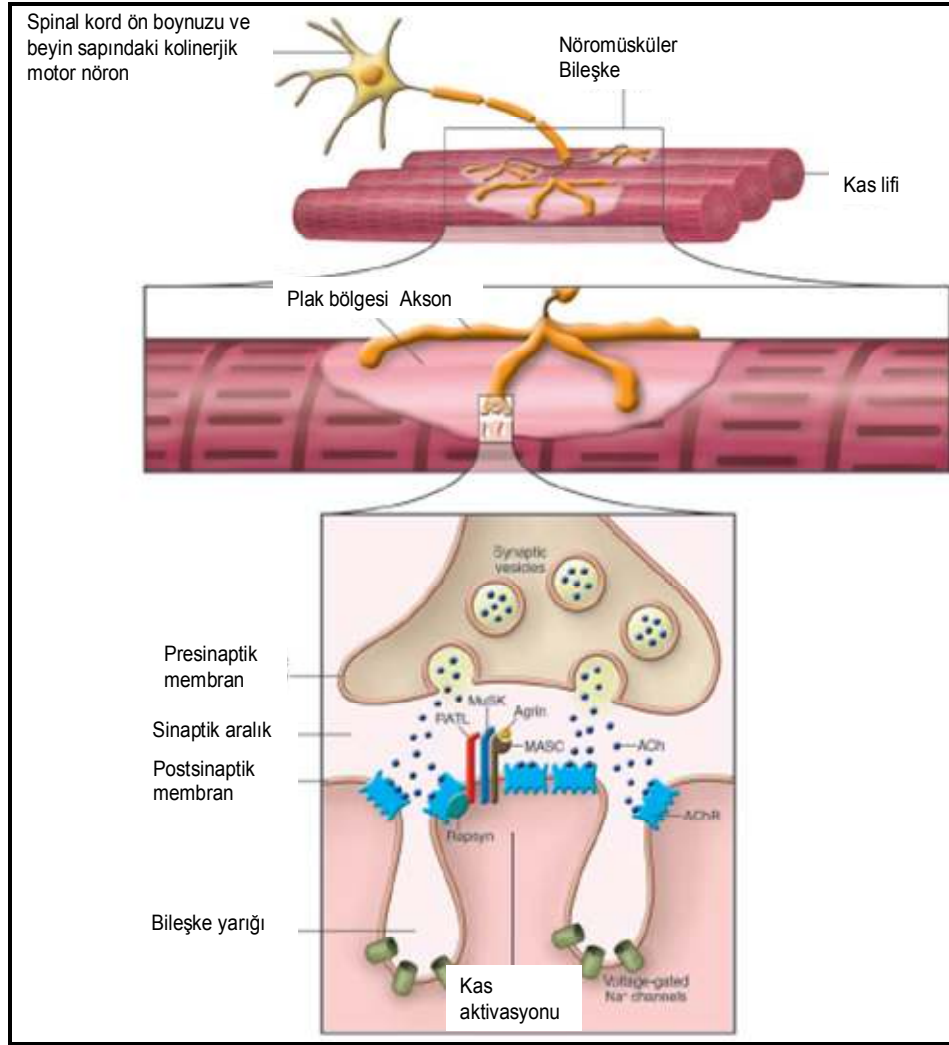
2.1.1. Etyopatogenez

Nöromüsküler bileşke

Spinal kord ve beyin sapının ön boynuzundan çıkan alfa motor nöronların miyelinli aksonları periferik sinirler içerisinde kasa kadar ulaşırlar ve her akson pek çok kas lifine giden dallarına ayrılırlar. Motor sinir lifi, sinir terminalinde miyelin kılıfını kaybeder. Nöromüsküler bileşke anatomik olarak, motor terminal ucu, schwann hücresi ve kasın motor plağından ibarettir.

Sinir lifinin en ucunda kas lifinin içine sokulan terminal kısım ve bunu çepeçevre saran ve çok daha geniş olan (yaklaşık 10 kat) kasa ait motor son plak vardır. Kas lifi basitçe çukurlaşmıştır ve kıvrıntılar halinde geniş bir yüzey oluşturmuştur. Sinir ucu ile kas lifi arasında 20 nmlik bir sinaptik boşluk bulunur. Presinaptik sinir terminali, yuvarlak sinaptik veziküller ile doludur (Şekil 2.1).

Hem presinaptik, hem de postsinaptik alanda yoğun bir mitokondri birikimi vardır. Bu durum asetilkolin (ACh) yapımı, parçalanması ve geri alımı gibi işlevlerin sinaps çevresinde oluştuğunu gösterir. Postsinaptik membranın kıvrıntılı yüzeyinde yoğun şekilde postsinaptik nikotinik asetilkolin reseptörleri bulunur. Bu nikotinik AChR molekülü 5 alt ünitelerden oluşan transmembran bir proteindir. Alt üniteler, ACh bağlanma bölgelerini içeren 2 α , birer β , ϵ (fetal dönemde γ) ve δ dır [8,9].



Şekil 2.1. Nöromusküler bileşke (Conti-Fine ve ark., 2006).

Sinir üzerindeki aksiyon potansiyelinin presinaptik uca ulaşması ile sırasıyla gelişen fizyolojik değişiklikler aşağıdaki gibidir [2]:

- 1- Presinaptik uçta voltaj kapılı kalsiyum kanallarının açılması ile hücre içine kalsiyum girişi olur.
- 2- Hücre içine giren kalsiyumun etkisiyle veziküller içinde depolanmış olan asetil kolin sinaptik aralığa boşalır. Her bir impuls yaklaşık 200 ACh paketinin salınmasını tetikler.
- 3- Sinaptik aralıktaki ACh, postsinaptik membranda kristaların tepesinde bulunan asetil kolin reseptörlerine, her bir reseptöre iki asetil kolin molekülü düşecek şekilde bağlanır ve ligand kapılı sodyum iyon kanalı açılarak sodyum iyon geçişine izin verir.

- 4- Bu bağlantı ile kas lifi içerisine sodyum girişi olur ve yüklü iyonların bölgesel hareketlerine göre potasyum hücre dışına çıkar. Hücre içine giren sodyum miktarı, hücre dışına çıkan potasyum miktarından daha fazladır. Kristalların tepesinden olan bu sodyum girişi lokal bir depolarizasyonu tetikler.
- 5- Lokal depolarizasyon kristalların dibindeki istirahat membran potansiyelini voltaj kapılı sodyum kanallarının açılacağı eşiğe taşır ve voltaj kapılı sodyum kanallarının açılması ile kas lifi içerisine bol miktarda sodyum iyonu girişi olur ve kas lifi üzerinde aksiyon potansiyeli (AP) tetiklenir.
- 6- AP sarkolemma boyunca yayılır. Bu depolarizasyonun sarkolemmadan transvers tübül sistemlerine geçerek sarkoplazmik retikuluma ulaşması gerekmektedir.
- 7- Bu bölgelerin depolarizasyonundan sonra tübüllerin sisterna bölgelerindeki dihidropiridin reseptörleri, tübüllerdeki uyarıyı protein eşleşmesi yoluyla, intrasellüler komşusu olan sarkoplazmik retikulum ryanodin reseptörlerine ulaştırırlar.
- 8- Sarkoplazmik retikulumdaki ryanodin reseptörleri aracılığı ile sarkoplazmaya, miyofibrillerin çevresine kalsiyum salınır.
- 9- Ortamda kalsiyum artışı sonucunda miyofilament düzenleyici proteinlerden tropomiyozin, troponin ile aktinin bağlantısını keser ve ATP'nin hidrolizasyonu ile oluşan ADP ve Pi bağlantısı aracılığıyla, aktin miyozin üzerinde kayarak kas kontraksiyonunu gerçekleştirir.
- 10- Reseptörden ayrılan asetil kolin, sinaptik aralıkta bulunan "Asetil kolin esteraaz" enzimi tarafından parçalanır ve etkisi sonlandırılır.

Myastenia Gravis hastalığının etyopatogenezi

Ergenlik veya erişkinlikte MG hastalığı gelişen hastaların büyük çoğunluğunda AChR'lerine saldıran ve zamanla AChR sayısını azaltan otoantikorlar mevcuttur. Bu otoantikorların timusta myoid hücrelerin eksprese edildiği hiperplastik germinal merkezden geldikleri düşünülmektedir.

AChR antikorunu ele alırsak: hastaların birçoğunda antikor bulunur ve antikoron AChR ile birleştiği gösterilebilir. Hastalık pasif transfer ile hayvanlara geçirilebilir, antijen ile immünizasyon sonucu hayvanlarda hastalık oluşur ve serumda antikorların

azaltılması (plazmaferez) hastalığın belirtilerini azaltır ve tüm bunlar hastalığın antikor aracılı mekanizmalar ile meydana geldiğini göstermektedir [10,11].

AChR antikorları çizgili kaslarda postsinaptik olarak yerleşmiş olan nikotinik AChR'lerine karşı oluşur. AChR antikorları birkaç yoldan reseptör sayısının azalmasına neden olur. Bunlardan en önemli iki yol, kompleman aracılığıyla postsinaptik membran harabiyeti ve AChR molekülü ile antikorların birleşmesi sonucu (cross-linking) reseptörlerin daha hızlı haraplanmasıdır [12]. AChR antikorları B lenfositleri tarafından yapılır, ancak otoimmün yanıtın oluşmasında yardımcı T lenfositlerinin de katkısı gerekmektedir (T hücrelerine bağımlı humoral immün cevap) [13].

Otoimmün yanıtın nasıl başladığı bilinmemektedir. Fakat MG'li olguların çoğunda timik anormalliklerin bulunması ve timektomiye iyi yanıt vermeleri, timus bezindeki lenfoid reaksiyonun hastalığın patogeneğinde önemli olduğunu düşündürmektedir [10]. MG hastalarında, 40 yaş üstü olanların yaklaşık %15-20'sinde timoma saptanmıştır [14]. Çoğunluğunu kadın ve AChR antikorunun pozitif saptandığı, 45 yaşından genç MG hastalarının oluşturduğu başka bir çalışmada ise; hastaların %50'sinin timusunda germinal merkezde foliküler hiperplazi saptanmıştır [15].

MG'de genetik bir yatkınlığın varlığını düşündüren gözlemler vardır. Özellikle HLA-B8, DRw3, DQw2 ile ilişkili bulunmuştur [16]. Timomasız erken başlangıçlı MG'de, özellikle kadınlarda, A1, B8, DR3 ile ilişki saptanmıştır. Timomasız geç başlangıçlı MG'de ise daha zayıf bir ilişki B7 ve DR2 ile bulunmuştur. Anti-MuSK pozitif MG ile HLA-DR14-DQ5 ile kuvvetli bir ilişki saptanmıştır.

2010 yılında Paolo Cavalcante ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada 17 MG hastasının timusunda aktif EBV (Ebstein- Barr Virüs) enfeksiyonu saptanırken; 6 kontrol hastasında saptanmamıştır. Bu ve benzeri çalışmalar otoimmün mekanizmanın tetiklenmesinde EBV'nin de rol oynadığını düşündürmektedir [17].

Postsinaptik membranda AChR dışında bir diğer önemli transmembran proteini kas spesifik kinaz "muscle specific kinase, MuSK"dır. MuSK 100 kDa ağırlığında, AChR kümelenmesi başta olmak üzere nöromusküler bileşke (NMB)'nin oluşması ve varlığını devam ettirmesi için gerekli olan transmembran bir tirozin kinazdır [18]. AChR'den farklı olarak MuSK, nöromusküler bileşkede sinaptik iletiden doğrudan sorumlu değildir. Ama sinapsın oluşmasında önemli rol oynar. Motor sinir lif terminallerinden salınan agrin, gelişmekte olan kas liflerinin yüzeyindeki MuSK-"low-density lipoprotein receptor-related protein 4"(LRP4) kompleksine bağlanarak, kas

hücresinin membranında AChR'lerinin uygun konfigürasyonda bir araya toplanmasını ve böylece NMB'nin postsinaptik kısmının karakteristik görünümünün ortaya çıkmasını sağlar. Ig G anti – MuSK otoantikorlar postsinaptik membranda MuSK'ı azaltır, AChR kümelerini söker ve tipik kas güçsüzlüğüne neden olur [19].

AChR antikoru negatif MG hastalarının yaklaşık %40-70'inde Anti MuSK antikoru saptanmıştır [20,21]. AChR antikoru pozitif olan hastalarda Anti MuSK antikorunun negatif olduğu düşünülse de 2004 yılında Ohta K. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada AChR antikoru pozitif MG hastalarının %10.5'inde AntiMuSK antikoru pozitif saptanmıştır. Anti MuSK(+) hastalarda, timus incelemeleri sıklıkla normal ve yaşla uyumlu değişikliklerle karakterize olup, birçok seride timomaya rastlanmamıştır [22].

Serumlarında AChR ve MuSK için antikor saptanmayan hastalara “Double-seronegatif myasteni” denmektedir [23]. Bu grubun çoğu özelliği de seropozitif MG hastaları ile benzerdir.

2.1.2. Klinik

2.1.2.1. Belirtiler

Hastalığın en önemli belirtisi yorulmakla artan ve dinlenmekle kısmi düzelme gösteren kas güçsüzlüğüdür. Hastalar sabah daha iyi olduklarını, akşama doğru ya da fiziksel yorgunlukla yakınmalarının arttığını belirtirler. Miyasteni Gravis'de dalgalanmaları en iyi gösteren kaslar; oküler ve orofaringeal kaslardır. Hastalık remisyon ve alevlenmelerle seyreder.

Hastaların %50'den fazlasının ilk geliş yakınması göz kapaklarında düşme ve/veya çift görmedir [24]. Oküler bulgularla başvuran hastaların yaklaşık yarısında iki yıl içerisinde jeneralize hastalık gelişir [25]. Oküler bulgular ile başvurmeyen hastaların pek çoğunda ise yaşamının herhangi bir döneminde pitoz veya diplopi gelişir.

Hastaların %15'i; dizartri, disfaji, yutma güçlüğü gibi bulber semptomlar ile başvurur. Hastaların %5'inden daha azı ise proksimal kas güçsüzlüğü ile başvurur. Daha nadir olarak da izole boyun güçsüzlüğü, izole solunum kası güçsüzlüğü ve distal kas güçsüzlüğü ile başvurabilirler.

Ekstremit kasları ile ilgili sık görülen yakınmalar ise yokuş ya da merdiven çıkarken zorlanma, kollarını yukarı kaldıramama ya da elleri veya el parmaklarını bir süre kaldıramamadır [24].

2.1.2.2. Bulgular

Göz kapağı kasındaki güçsüzlük pitoza neden olur ve pitozun derecesi gün içerisinde değişir. Pitoz genellikle asimetriktir. Genellikle diğer gözde de hafif bir pitoz vardır ki bu daha çok tutulmuş olan göz kapağını elle kaldırarak ortaya çıkarılabilir. Bir taraftan diğerine geçen pitoz, MG için patognomoniktir. Muayene sırasında uzun süre yukarı bakışla pitozda artış görülür. 1965 yılında hastanın gözlerini aşağı pozisyonundan primer pozisyona getirdikten bir an sonra üst göz kapağında beliren bir titreme (twitching) tarif edilmiştir [26].

Ekstraoküler kas tutulumu belli bir paterne uymaz, yani güçsüz kasların dağılımının belli bir sinir innervasyonunu düşündürmesi, ya da beyinsapı hastalıklarında görülen internükleer oftalmopleji veya konjuge bakış kusuru tarzında olması olağan değildir. MG'de pupillalar tutulmaz. Erişkin bir insanda, oftalmopleji veya pupilla anormalliğinin eşlik etmediği tek taraflı ağrısız pitozun en çok MG'e bağlı olduğu görülür. Parlak ışıkların pitozu arttırdığı, soğuğun ise azalttığı bilinmektedir. Göze buz uygulaması kısa bir süre pitozu düzeltir [2].

Uzun süre çiğneme ile çene kaslarında güçsüzlük görülür [27]. Bu güçsüzlük özellikle yemeğin ortalarına doğru ve et gibi sert şeyler yerken artar. Orofaringeal kas güçsüzlükleri ses değişikliği, konuşma ve yutma bozuklukları şeklinde klinik belirti verebilir [28]. Palatal kaslarda güçsüzlük olduğu zaman nazone ve hipofonik bir ses tonu gelişir. Genellikle bilateral olan yüz kaslarının güçsüzlüğü hastalarda ağzın horizontal yerine vertikal yönde kayması şeklinde tipik bir gülüşe neden olur.

Ekstremitelerdeki güçsüzlük kolları proksimal ve distal, bacaklarda ise daha çok proksimal kasların tutulması şeklindedir. En çok güçsüzlük bulunan kaslar triseps, el parmak ekstansörleri ve iliopsoastır. Deltoid ve hamstringler de sık tutulan kaslardır. Tibialis anterior kaslarının genellikle etkilenmediği görülür, ancak iliopsoasların çok zayıflamış olduğu durumlarda bu kaslarda da güçsüzlük saptanabilmesi dikkat çekicidir. Tibialis anteriorların ön planda etkilendiği olgular mevcuttur, ama son derece nadirdir [29]. Kaslardaki güçsüzlüğü ortaya çıkarmak için hastalara bitkinliği ortaya çıkarıcı testler (bir süre yukarıya bakmak ya da kolları havada tutmak gibi) yaptırmak gerekebilir. Gövde kaslarından en sık etkileneni Erektör spina kasıdır. İlerlemiş olgularda diyafragmatik, abdominal ve interkostal kaslar, hatta mesane ve kalın bağırsağın eksternal sfinkterleri dahil tüm kaslar güçsüzleşebilir.

MG’te güçsüzleşen kaslarda atrofi ya hiç yoktur ya da minimaldir. Derin tendon reflekslerinde belirgin değişiklik gözlenmez. Nadiren yüzde, ellerde ve uyluklarda pareteziler bildirilir ama gösterilebilen duysal kayıp yoktur.

2.1.2.3. Seyir

Hastalığın seyri son derece değişkendir. İlk dönemlerde pek çok hastada semptomlar geçicidir. Açıklaması olmaksızın haftalarca remisyon görülebilir fakat bu remisyonlar nadiren bir iki aydan uzun sürer. Hastalık bir yıl veya daha uzun süre remisyona girmişse ve tekrar başlamışsa bu sefer progresif olma eğilimindedir.

Hastalığın ilerlemesi genellikle başlangıçtan sonraki ilk birkaç yılda maksimumdur. Grob D. ve ark. tarafından 2008’de yapılan bir çalışmada 1976 MG hastasının %82’sinde maksimum güçsüzlüğün ilk iki yılda geliştiği görülmüştür [24]. Yine 1990 yılında İtalya’da 1152 MG hastası ile yapılan bir çalışmada ise hastaların %77’sinde maksimum güçsüzlüğün geliştiği süre ilk üç yıl olarak bildirilmiştir [30].

Simpson’a göre jeneralize MG’den ölüm tehlikesi hastalığın başlangıcından sonraki ilk yılda en yüksektir [31]. Progresif olgularda ikinci bir tehlike dönemi başlangıçtan sonraki 4. ile 7. yıllar arasındadır. Sonraları hastalık daha stabilize olur ve ağır alevlenme riski azalır. MG’den ölüm oranlarına bakıldığında 1915’lerde mortalite oranı %70’lerde iken, yeni tedavi imkanları, bakım hizmetleri ve komplikasyonlar ile başa çıkma yöntemlerinin gelişmesi ile 1969’dan sonra mortalite oranları %6’nın altına düşmüştür [24]. Bever ve ark. pür oküler myasteni süresinin uzamasının, kliniğin sonradan jeneralize olma riskini azalttığını öne sürmüşlerdir [32]. Genel olarak, hastalığı daha genç yaşlarda başlayan hastalar daha benign bir seyir göstermektedir.

Grob ve ark. 12 yıl boyunca izledikleri 1036 MG hastanın %16’sının oküler tutulum ile sınırlı kaldığını, eğer lokalize oküler myasteni sadece bir aydır var ise jeneralize olma olasılığı %60, bir yıldan fazla ise bu oranın %16 olduğunu saptamışlardır. Semptomların ilerlemesinin ise erkeklerde kadınlara göre daha hızlı olduğu gösterilmiştir [24].

Gebelik ve loğusa dönemleri hastalığın gidişatını değiştiren faktörlerdir. Ancak bu değişim hastalığın iyileşmesi veya kötüleşmesi yönünde olabilir. Menstruasyon dönemlerinde de miyastenik yakınmalar artabilir [29].

2.1.3. Epidemiyoloji

Birçok Avrupa ülkesi ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, MG'in insidansını 10-20 milyon/yıl olarak bildirmektedir. MG hastalığının prevalansı ise 150-200/milyon arasında değişmektedir [1]. MG hastalığında aile öyküsü çok nadir olmakla birlikte, aynı ailenin bireylerinde bildirilen MG olguları da vardır [33-35]. Hastalık her yaşta başlayabilir, fakat ilk dekatta başlangıç genellikle nadirdir (olguların sadece %10'u 10 yaşın altında başlar). En sık başlangıç yaşı, kadınlarda 20-30 yaş arasında ve 50 yaşın üstünde olmak üzere bimodaldır, erkeklerde ise 50-60 yaş arasındır. 40 yaşın altında kadınlar erkeklerden 2-3 kat fazla etkilenirken ileri yaşlarda erkeklerde insidans daha yüksektir (3:2). Timomalı hastalar da çoğunlukla yaşlıdır (50-60 yaş) ve erkeklerde daha çoktur.

2.1.4. MG alt tipleri

MG; tutulan kaslar, başlangıç yaşı, antikor tipi ve timoma varlığına göre ayrılabilir (Tablo 2.1). MG'i farklı alt tipleri olan bir hastalık olarak düşünmek, patogenezi, tanı ve tedaviye yaklaşım açısından yararlıdır. En klasik şekliyle MG, jeneralize, erken başlangıçlı, anti-AChR pozitif ve timomasızdır.

Tablo 2.1. Myasthenia Gravis'in alt tipleri.

Tutulan kaslara göre
• Jeneralize • Oküler
Başlangıç yaşına göre
• Erken (40 veya 50 yaş öncesi) • Geç (40 veya 50 yaş sonrası)
Antikora göre
• Anti-AChR pozitif • Anti-MuSK pozitif • Seronegatif
Timoma varlığına göre
• Timomasız • Timomalı

2.1.4.1. Oküler / Jeneralize MG

MG hastalarının yaklaşık olarak %15'inde tüm hastalık süresince sadece oküler bulgular saptanabilir. İlk iki yıl sadece oküler belirtilerle seyreden MG hastalarının artık oküler dışı kaslarda belirti verme olasılığı düşüktür ve oküler MG olarak kabul edilebilir. Bu hastaların yarısında belki klasik laboratuvar tetkikleri ile değil ama hücre bazlı tetkikler ile AChR antikoru saptanabilir [34].

Oküler MG, jeneralize MG'e göre hafif sayılabilir, ancak pitoz ve çift görme günlük hayatı çok etkiler. Prepubertallerde oküler MG sıktır. Oküler MG'in sık görüldüğü diğer bir grup ise yaşlı erkeklerdir.

MG hastalarının geri kalan %85'lik kısmını ise jeneralize grup oluşturmaktadır. Oküler belirtiler olsun veya olmasın, bulber ve ekstremitte kaslarında güçsüzlük olduğunda jeneralize MG'den söz edilir. Bu hastalara sıklıkla timik anormallikler eşlik eder ve timik foliküler hiperplazinin bulunduğu hastalarda da yüksek titrelerde antikor saptanmaktadır [36].

2.1.4.2. Erken başlangıçlı / Geç başlangıçlı MG

Hastalık 40 veya 50 yaşından önce başlarsa erken, daha sonra başlarsa geç başlangıçlı MG'den söz edilir. Erken başlangıçlı MG grubunda kadın hakimiyeti vardır (K/E:3/1). Eşlik eden timus anormalliklerinde, timus dokusunun histolojik yapısı incelendiğinde, kadınlarda görülme sıklığı zaten daha sık olan timik foliküler hiperplazi ile karşılaşılması daha yüksek ihtimaldir [37]. Bu birliktelik göz önünde bulundurulduğunda seks hormonlarının bu formda rol oynadığı düşünülebilir. Son zamanlarda timik hücrelerden östrojen reseptörünün serbestleştirildiğinin gösterilmesi de bu hipotezi desteklemektedir [38]. Tiroid patolojileri başta olmak üzere diğer otoimmün hastalıklar bu gruba sıklıkla eşlik eder [39].

Geç başlangıçlı MG formu ise sıklıkla timik epitel hücrelerinden kaynaklanan timoma ile birliktedir [14]. Bu hastaların yaklaşık %50'sinde (özellikle de timoması olanlarda) anti-ryanodin antikoru, anti-titin antikoru gibi diğer otoantikorlar pozitif saptanır [40]. Hastaların çoğunda klinik jeneralizedir ve bulber tutulum gibi şiddetli semptomlar vardır [41].

2.1.4.3. Anti AChR Pozitif / Anti MuSK Pozitif / Seronegatif MG

Jeneralize MG’li hastaların %85 kadarının serumunda anti-AChR antikorları bulunur. Antikor bulunmayan hastaların (%15) yarısı kadarında anti-MuSK (anti-muscle specific kinase) antikorları bulunur [42].

AChR Ab tespiti semptomatik kas güçsüzlüğü olan bireylerde MG için spesifiktir [34]. AChR Ab pozitif hastalarda: erken yaşta başlayanlarda kadın cinsiyet hakim ve foliküler hiperplazi sık iken; geç yaşta başlayanlarda genellikle kadın/erkek görülme sıklığı eşittir ve genellikle eşlik eden timus patolojisi timomadır. AChR Ab hem sadece oküler tutulumu olan hem de jeneralize kas güçsüzlüğü olan hastalarda saptanabilir [43].

MG hastalarının yaklaşık %5’inde anti- MuSK Ab bulunmaktadır [44]. Bu hastalar genellikle daha genç bayanlardır. Fasiyal, bulber ve solunum kasları sıklıkla etkilenmesine rağmen; oküler bulgular ve timik patolojiler seyrek görülür [44,45]. Klinik oldukça şiddetlidir. Antikor titreleri ile kliniğin şiddeti arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir [46]. Hastaların geri kalan küçük kısmında henüz bir antikor saptanmamıştır, bu gruba "seronegatif MG" denir. Oküler MG’de jeneralizeye göre seronegatiflik oranı yüksektir. Seronegatif Myastenia Gravis hastalarında yeni antijenik reaktivitelerin araştırılması son zamanlardaki MG çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır.

Bir grup double seronegatif MG hastasında “low-density lipoprotein receptor-related protein 4” (LRP4)’e karşı antikor saptanmıştır (%12-50) [47]. Anti – LRP4 antikoru pozitif MG hastalarının klinik fenotipleri henüz net olarak bilinmemektedir.

2.1.4.4. Timomalı / Timomasız MG

MG’li hastaların %10-15’inde timoma bulunur. Timomalı hastalarda, bildirilmiş tek tük olgular dışında hemen daima AChR antikoru pozitifdir. Yani AChR antikoru negatif bir hastada timoma tanısı koyarken çok dikkatli davranmalı, yanlış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Gençlerde ve oküler MG’de timoma nadirdir.

2.1.4.5. MG'in sınıflandırması

1997 yılında, uluslararası kabul edilebilir bir sınıflandırma ihtiyacını gidermek, derecelendirme yapmak, tedavi için analitik metodları geliştirmek ve tedavi araştırma çalışmalarında kullanmak için “Myasthenia Gravis Foundation of America” tarafından bir sınıflandırma yapılmıştır (MGFA sınıflandırması) [48] (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. MGFA klinik sınıflandırması.

Kategori 1	Herhangi bir oküler kas güçsüzlüğü Göz kapağı güçsüzlüğü olabilir Tüm diğer kas gücü normaldir
Kategori 2 2a 2b	Oküler kaslardan başka kasları etkileyen hafif güçsüzlük Herhangi bir şiddette oküler kas güçsüzlüğü olabilir Ekstremit, aksiyel kaslar ya da her ikisinin ön planda etkilenmesi Orofaringeal kas tutulumu daha az olabilir Orofaringeal, solunum kaslarının ya da ikisinin ön planda etkilenmesi Ekstremit, aksiyel kaslar ya da ikisinin eşit oranda ya da daha az etkilenmesi
Kategori 3 3a 3b	Oküler kaslardan başka kasları etkileyen orta derecede güçsüzlük Herhangi bir şiddette oküler kas güçsüzlüğü olabilir Ekstremit, aksiyel kaslar ya da her ikisinin ön planda etkilenmesi Orofaringeal kas tutulumu daha az olabilir Orofaringeal, solunum kaslarının ya da her ikisinin ön planda etkilenmesi Ekstremit, aksiyel kaslar ya da her ikisinin eşit oranda ya da daha az etkilenmesi
Kategori 4 4a 4b	Oküler kaslardan başka kasları etkileyen şiddetli güçsüzlük Herhangi bir şiddette oküler kas güçsüzlüğü olabilir Ekstremit, aksiyel kaslar ya da her ikisinin ön planda etkilenmesi Orofaringeal kas tutulumu daha az olabilir Orofaringeal, solunum kaslarının ya da her ikisinin ön planda etkilenmesi Ekstremit, aksiyel kaslar ya da her ikisinin eşit oranda ya da daha az etkilenmesi
Kategori 5	Postoperatif rutin dönem haricinde solunum cihazı olmadan entübasyon Kategori 4'te entübasyonsuz beslenme tüpü gereksinimi

2.1.5. Tanı

Gün içerisinde değişkenlik gösteren, egzersizle kötüleşen, ataklar ile seyreden; özellikle gebelikte, menstruasyonda, anestezi ilaçları ile ve enfeksiyonlar ile tetiklenebilen, asimetrik pitoz, pupil anormalliğinin eşlik etmediğı diplopi, boyun kaslarında güçsüzlük, yutma ve solunum güçlüğü ile başvuran hastalarda MG tanısı pek gözden kaçırılmaz. Ancak, hastaların azınlığı bu evrede prezente olur ve kasların aktivite sırasında ve gün ilerledikçe yorulduğu hasta tarafından bile fark edilmeyebilir. Klinik olarak MG hastalığı düşündüğümüz bir olguda tanıyı doğrulamak için ya da tanı hala şüpheliyse bazı tetkiklere başvurmamız gerekebilir.

2.1.5.1. Antikolinesterazlara yanıt

Edrofonyum (Tensilon) ve Neostigmin (Prostigmin) testleri elektrofizyolojik testler kadar değerlidir. Bu ilaçlar, sinaptaki ACh'nin etkisini uzatan böylece myastenili hastanın kas gücünde artma sağlayan kolinesteraz inhibitörleridir. Bu ilaçlar uygulanmadan önce hastanın ayrıntılı kas gücü muayenesi yapılmalı, oküler bulguları not edilmelidir. İlaçların uygulanma şekilleri arasında farklı ülkelerde ve farklı kliniklerde farklılıklar bulunmaktadır.

Edrofonyum (Tensilon) (10 mg/1 ml): İlk önce 1 mg Edrofonyum intravenöz olarak verilir; bu doz tolere edilebilirse ve 45 sn kas gücünde kesin bir düzelme olmazsa ortalama 1 dk içinde 3-5 mg verilebilir. Nadiren 1 ampulün (10 mg) hepsini vermek gerekir. Etkisi 1-2 sn'de başlar, 1-2 dk'da sonlanır. Çok kısa etkilidir, bu nedenle hastanın muayenesinde değişiklik olup olmadığını hızlıca değerlendirmek gerekir.

Neostigmin (Prostigmin) (0,5 mg/1 ml): Etki süresi edrofonyuma göre daha uzundur. Etkisi 10-15 dk içinde başlar ve yaklaşık 1 saat sürer; bu süre hastanın klinik yanıtını değerlendirmek için daha uygundur. Neostigmin 1,5 mg'lık dozda intramüsküler verilir (daha kısa etkili olmakla birlikte 0,5 mg intravenöz de verilebilir).

Her iki ilacın da hafif muskarinik etkilerini (bulantı, kusma, barsak aktivitesinde artma, terleme, salivasyon) önlemek için ilaç uygulamasından önce 0,8 mg subkutan atropin uygulanması önerilmektedir. Özellikle yaşlı hastalarda parenteral AKE yerine 2 draje (120 mg) piridostigmin bromid (Mestinon) vererek daha geç çıkacak olan cevabı beklemek daha tedbirli bir tutum olabilir. Bir antikolinesteraz ile negatif yanıt MG'i dışlatmaz ama tanının aleyhine güçlü bir kanıt oluşturur. Bu testlerin sensitivitesi %80-

90'dır [49]. Yalancı negatiflikler olabileceği gibi; motor nöron hastalığı, poliomyelit, beyin sapı tümörleri gibi hastalıklarda da MG'da olduğu kadar net ve tekrarlanabilir olmasa da yalancı pozitiflikler olabilir [49,50].

Soğukun kavşakta iletiyi düzeltmesine dayanarak pitotik göz kapağına 2 dk buz uygulama ile göz kapağının açılması da tanıda yardımcı olabilir. Sethi ve ark. 10 hastanın 8'inde buz uygulanması ile pitozun azaldığını bulmuşlardır [51].

2.1.5.2. Antikorlar

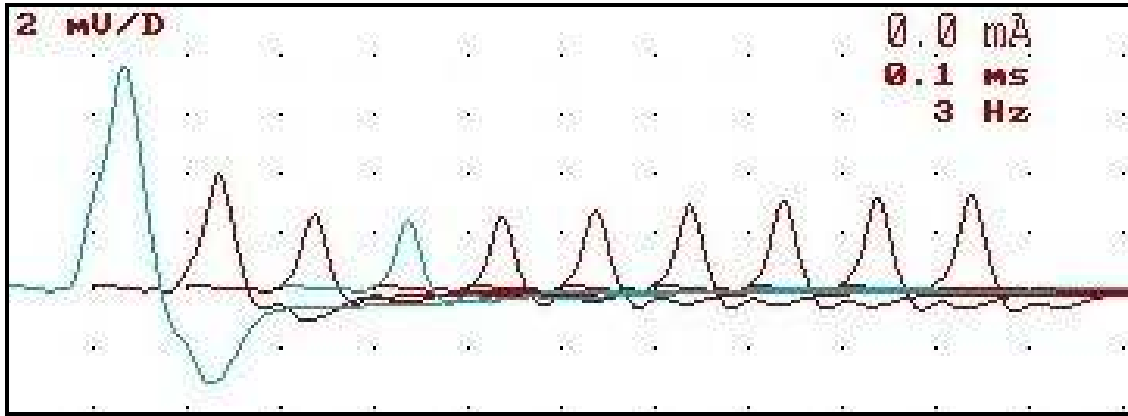
Klinik olarak MG düşünülen bir hastada AChR antikor saptanması, kesin tanı için oldukça hassas ve yüksek özgünlüğü olan bir testtir. Radioimmünoassay, en doğru ve en çok kullanılan antikor saptama metodudur. Jeneralize MG hastalarının %85-90'ında, semptomları oküler kaslarda sınırlı hastaların ise hemen hemen %60'ında AChR'üne karşı serum antikoru bulunur [36]. Bazı hastalarda bir kez negatif bulunduğu halde daha sonra pozitif bulunabilir. Israrla negatif AChR antikor testleri, jeneralize zaafli hastalardan çok oküler myastenili hastalarda bulunur. Timomalı ve ağır jeneralize hastalar hemen daima seropozitifdir. Anti-MuSK antikorları, MG'li hastaların %7-8 kadarında pozitif bulunur. AChR antikoru negatif olan jeneralize MG'li hastalarda anti-MuSK antikorlarına bakmak gerekir. Uzun süre oküler kalmış anti-AChR antikor negatif hastalarda (oküler MG) ise anti-MuSK antikorlarını pozitif bulma olasılığı çok düşüktür [52]. Myasteni hastalarının hemen hemen yarısında, timoması olan hastalarda daha da yüksek insidanda (yaklaşık %85) bulunan çizgili kaslara karşı yönelmiş antikorların (titin ve ryanodin reseptörlerine yönelen striational antikorlar) varlığı gösterilmiştir fakat rutin tanıda kullanılmamaktadır. Ayrıca miyasteniklerde çeşitli dokulara karşı antikorlar (tiroid, gastrik parietal hücreler gibi) bulunabilir [53].

2.1.5.3. Elektrofizyolojik testler

Elektrodiagnostik çalışmalar, MG tanısını koymakta immünolojik çalışmalara ek olarak kullanılabilen önemli tetkiklerdir. Repetitif sinir stimülasyonunun (ardışık sinir stimülasyonu) tanısallı duyarlılığı %75 iken, tek lif EMG (SFEMG)'nin %95'dir [49,54].

Repetitif Sinir Stimülasyonu: Sinire supramaksimal olarak uygulanan düşük frekanslı (2 Hz veya 3 Hz) ardışık uyarım ile birbirini izleyen bileşik kas aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde tipik bir düşme (myastenik dekrement) kaydedilir. Klasik olarak amplitüddeki bu azalma 9-10 kez üst üste yapılan uyarım sırasında

dördüncü potansiyel amplitüdünde ilk potansiyel amplitüdüne göre %10'dan fazla olduğunda anlamlı olarak kabul edilir [55]. Amplitüd düşmesinin, ikinci potansiyelde, ender olarak da üçüncü potansiyelde ortaya çıkması gerekir. İkinci potansiyelde düştükten sonra amplitüd ya aynı kalır ya da dördüncü veya beşinci potansiyele kadar düşmeye devam eder. Artık beşinci potansiyelden sonra düşme beklenmez, hatta giderek amplitüd artabilir. Beşinci potansiyelden sonra da devam eden sürekli düşüş MG'de görülen bir patern değildir.

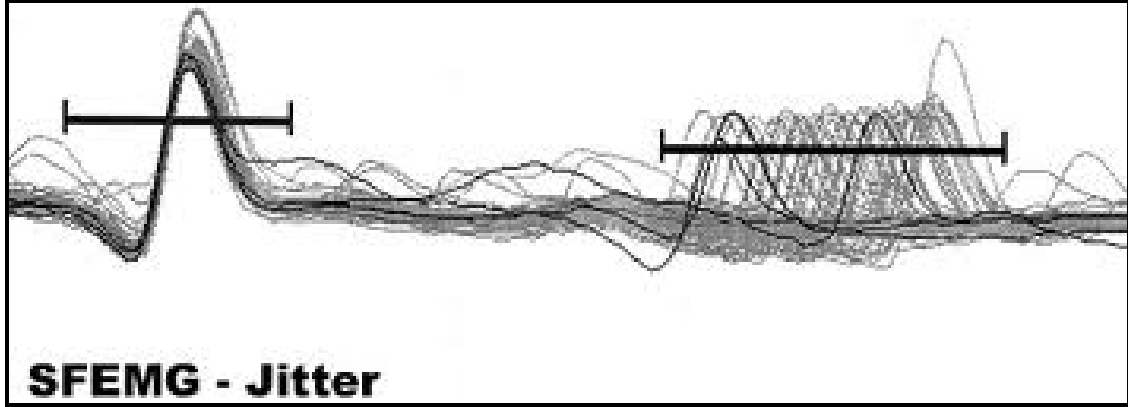


Şekil 2.2. Repetitif sinir stimülasyonu (MG hastasında hipotenar kas kayıtlı ulnar sinirin 3 Hz. ardışık uyarımı ile anlamlı derecede dekrement izlenmekte. İstirahatte kaydedilmiş traselerde dekrementin 4. yanıtta en belirgin olduğu ve takip eden uyarılar ile toparlandığı izleniyor).

Bu testi distal kaslarda yapmak daha kolaydır, ancak proksimal kaslar ve yüz kaslarında miyastenik dekrementi ortaya çıkarma olasılığı daha fazladır. En verimli seçim, güçsüzlüğün olduğu alanda bir kasın (örneğin, ekstremitte güçsüzlüğü olanda abduktör digiti minimi veya trapezius, bulber güçsüzlüğü olanda nasalis kası gibi) kullanılmasıdır. Jeneralize MG'li hastalarda özellikle trapez ve orbikularis okuli gibi proksimal kaslardan yapılırsa yaklaşık %75'inde test pozitif saptanır, oküler MG'li hastalarda ise %50 oranında pozitifdir [49,54].

Mümkünse hastanın kullanmış olduğu Asetilkolin esteraz inhibitörlerini en az 12 saat önceden kesmek gerekir. Ardışık sinir uyarım testlerinde en büyük tehlike, artefakt olarak ortaya çıkan dekrementi gerçek dekrement sanmak ve yanlış olarak MG tanısı koymaktır. Bu tanı bir kez konulduğunda sonra değiştirmek zor olabilir. Bu bakımdan incelenecek kası çok iyi stabilize etmek, dekrementi bir değil birkaç kez elde ederek emin olmak ve dekrement paternine dikkat etmek çok önemlidir.

Tek lif EMG (SFEMG): Tek lif EMG sinir kas kavşağı bozuklukları tanısında en duyarlı tekniktir fakat özel donanım, zaman, yoğun emek ve özel eğitime ihtiyaç duyulur. Bu teknik, aynı motor üniteye bağlı olan lifler arasında normalde değişmez olan aranın değişkenlik gösterdiğini (jitter) ya da aynı motor üniteye bağlı kas liflerinin birbirini izleyen deşarjlarında blok olduğunu gösterir.



Şekil 2.3. Tek lif EMG’de yüksek jitterli tek lif aksiyon potansiyel çifti (superimpose).

Bu test hastadan çok iyi bir kooperasyon gerektirir: aynı üniteden tek kas liflerinin ateşlenmesini izole etmek amacıyla kasın kontraksiyonunun tam uygun amplitüde sabit kalması gerekir. Tek Lif EMG özellikle nöromusküler iletim bozukluğunu dışlamak için değerlidir; çünkü gücü zayıf kasta jitter değerlerinin normal bulunması, güçsüzlüğün nöromusküler bir kusur nedeniyle olmadığını göstermektedir [56]. SFEMG; jeneralize MG hastalarının %95’inde, oküler MG hastalarının ise %85-95’inde pozitiftir.

Hemen tüm myastenik hastalarda rutin olarak kullanılan diğer diyagnostik testler: toraks tomografisi, tiroid fonksiyon testleri ve tanıdan emin olunamayan hastalarda kraniyal sinir ve oküler kasların kompresif ve inflamatuvar lezyonlarını dışlamak için beyin ve orbita magnetik rezonans görüntülemesidir. Timusun radyolojik incelemesi MG tanısı konduktan sonra timoma olup olmadığını araştırmak üzere yapılır. Mediasteninin bilgisayarlı tomografisi ile hemen tüm timomalar saptanır. Kontrast maddeyi, MG’li hastayı kötüleştirme olasılığını göz önüne alarak, özellikle bulber tutulumu olan hastalarda vermekten kaçınmak gerekir. Genellikle manyetik rezonans görüntülemesi yapılmasına gerek kalmaz. Hasta jeneralize, AChR antikoru pozitif ise ve eğer timektomi yapılmamış ise her 5 yılda bir timusu kontrol etmek faydalı olabilir [43].

2.1.6. Ayırıcı tanı

MG tanısı koyarken, büyük ölçüde geliş semptomlarına bağlı olarak diğer ayırıcı tanıları yapmak ve diğer klinik özellikleri de göz önünde bulundurarak gerekli serolojik ve elektrofizyolojik tetkikler ile doğru tanıya yönelmek gerekmektedir. Okülobulber yakınma ve bulguların birlikte olduğu durumlarda MG ile en çok karışabilecek olan beyinsapını tutan hastalıklardır (tümörler, vasküler ve demiyelinizan hastalıklar). Beyinsapı hastalıkları; fluktuasyon olmaması, birinci motor nöron ve duyuşal bulguların diğerlerine eşlik etmesi ile MG'den ayırt edilir. Zaman zaman total oftalmoplejili bir olguda baziller arter oklüzyonuna bağlı mezensefalon inmesi düşünülebilir, böyle bir durumda bilinç seviyesi de azalmıştır fakat bilincin etkilenmesi nöromüsküler hastalıklarda söz konusu değildir.

Sadece pitoz olduğunda Horner sendromu ve blefarospazm akla gelir. Horner sendromunda pitoz unilateral ve hafiftir, genellikle miyoz vardır. Blefarospazmda göz kapaklarında kasılma hissi olması tipiktir, bu kasılmayla birlikte gözler kısılır ve bazen bilateral olabilen pitotik bir görünüm verebilir.

Pitoza göz hareket bozukluğu eklendiğinde en çok nöromüsküler hastalıklar ile ayırıcı tanı gündeme gelir ve göz hareket bozukluğunun ön planda ya da geri planda olmasına göre farklı hastalıklar düşünülür. Göz hareket bozukluğunun geri planda olduğu miyopatilerden miyotonik distrofi; otozomal dominant geçiş, tipik klinik özellikleri ve EMG bulgularıyla kolayca ayırt edilir. Geç yaşlarda ortaya çıkan okülofarengeal müsküler distrofide genellikle sadece bilateral pitoz vardır, yutma güçlüğü başlangıçta görülmez, göz hareket bozukluğu ise geç dönemde ortaya çıkabilir. Otozomal dominant olması, MG'in klinik ve laboratuvar özelliklerinin bulunmaması ve kas biyopsisi ile tanı konur. Konjenital miyopatiler genellikle bebeklikte başlar, biyopsi tanı koydurucudur. Tüm bu miyopatilerde pitoz genellikle bilateral ve oldukça simetriktir. Miyastenide pitoz simetrik hale gelebilir ama öyküdeki asimetrik başlangıç dikkat çekicidir.

Nöromüsküler hastalıklar dışında unutulmaması gereken bir ayırıcı tanı da Graves oftalmoparezisi ile yapılmalıdır. Tirotoksikoz karakteristik oküler miyopatiye neden olur. Tirotoksikozun Myastenia Gravis'i agreve ettiğine dair kesin kanıt yoktur fakat hipotiroidi Myastenia Gravis'i kesin olarak kötüleştirir. İlişkili bir egzofalminin varlığı, pitozisin olmaması ve neostigmin testine kesin yanıt olmaması ile tirotoksikoz

oftalmoplejisi genellikle ayırt edilebilir. Myasteni ile birlikte bu hastalıkların bulgularını bulmak iki bağımsız otoimmün hastalığın birlikteliğini işaret eder [57].

Bilateral pitoza ek olarak gözler orta hattan çok az oynayacak derecede ağır ve bilateral göz hareket bozukluğu olan hastada ayırıcı tanıya konjenital miyastenik sendromlar (KMS) ve mitokondriyal hastalıklar (progresif eksternal oftalmopleji) girer. Bunlarda da pitoz bilateraldir. Bu hastalıklarda MG'in aksine çift görme yoktur veya KMS'larda olduğu gibi çok azdır. KMS'lar genellikle bebeklik döneminde başlar, MG ise ilk yıldan sonra başlar. Öykü ve mümkünse genetik incelemelerle tanı konulabilir. Mitokondriyal miyopatilerde kas biyopsisi ile kesin tanı konur.

Nöropatiler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Akut dönemde Miller Fisher Sendromu ve oküler bulguların nadir olarak ön planda olduğu Guillain-Barré sendromu (GBS) akla gelmelidir. Düşük çene ve düşük baş miyasteni'yi işaret ederken tam veya asimmetrik fasiyal paralizisi daha çok GBS'ünü akla getirmelidir. Derin tendon reflekslerinin kaybolması ve EMG bulguları bu hastalıkların tanısında yardımcı olur [58].

Oküler kaslara sınırlı olan MG, güçsüzlüğün belli bir paterne uymayışı ile izole kranyal sinir paralizilerinden ayırt edilir. İzole üçüncü sinir parezisine görünürde tıpatıp uyan bir hastada (bir gözde pitoz ve içe-yukarı-aşağı bakış parezisi), pupillanın normal olması ve diğer gözde hafif bir pitoz olması durumunda MG'den şüphelenilebilir. Pupilin tutulmadığı, diyabetik 3. kranyal sinir parezisi unilateral ve ağrılıdır.

Sadece bulber yakınma ve bulgular olduğunda düşünülmesi gereken bir hastalık motor nöron hastalığının bulber formudur. Motor nöron hastalığındaki anartriye kadar varabilen ve fluktuasyon göstermeyen, birinci ve ikinci motor nöronun birlikte tutulumu sonucu ortaya çıkan tipik konuşma şekli MG'in nazone konuşmasından çok farklıdır.

Sadece ekstremitelerde güçsüzlüğü ile giden MG son derece nadirdir. Bu hastalarda klinik belirtiler müsküler distrofileri taklit edebilir. Kas hastalığı düşünülen her olguda fluktuasyon ve remisyona ait ipuçları yakalamaya çalışılmalı ve tedavi edilebilen bu hastalık gözden kaçırılmamalıdır.

Her akut yerleşen miyastenik tabloda botulizm akla gelmelidir. Organofosfat insektisidleri de kolinerjik kriz ortaya çıkarma kapasitelerinden dolayı akılda tutulmalıdır. Bacaklarda güçsüzlüğün ön planda olduğu hastalarda Lambert Eaton miyastenik sendromu düşünülmelidir.

MG ile en sık karışan hastalık depresyondur. MG'li hastaların öyküsünden, birçoğunun yıllarca depresyon tanısıyla izlendiği anlaşılr. MG'li hastaların basit bir yorgunluktan yakınmadıkları, bunun gerçek bir güçsüzlük olduğu, sabah-akşam farkı gibi çok net özellikleri olduğu unutulmamalıdır.

2.1.7. Tedavi

Bu hastalığın tedavisi, iki grup ilacın (antikolinesterazlar ve immünosüpresifler), timektominin ve özel durumlarda plazma değişimi ve intravenöz immünglobulinin kullanımını gerektirir [42]. İlaçlardan AKE'lar semptomatik yarar sağlar, diğerlerinin ise hastalığın immünolojik kökenine yönelik olduklarından tedavi edici etkileri vardır.

Hastalığın fluktuasyon ve spontan remisyonlarla seyretmesi ve ağırlık derecesinin her hastada farklı olması tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Kontrollü klinik çalışmaların azlığı da göz önüne alınırsa, ilaçların hangi kombinasyon halinde ve hangi dozda kullanılacağı hakkında kesin formüller öne sürmenin mümkün olmadığı kolayca anlaşılr. Tedavinin doktora ve hastaya göre bazı değişiklikler göstermesi kaçınılmazdır.

2.1.7.1. Antikolinesterazlar (AKE)

AKE, asetilkolinin yıkılmasını engelleyerek sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasını sağlar [59]. Günlük tedavide en sık kullanılan piridostigmin bromid'in (Mestinon) 60 mg'lık oral formudur. Etkisi 15-30 dakikada başlar, 1-2 saatte maksimuma erişir ve 3-4 saat veya daha fazla sürer. Oral olarak kullanılabilen ve piridostigmin bromid'den çok az farkları olan diğer oral preparatlar Türkiye'de bulunmayan neostigmin bromid (Prostigmin) ve ambenonium kloriddir (Mytelase).

AKE dozunu ayarlamak oldukça güçtür. Hastaya AKE tedavisinden neler beklenildiğinin anlatılması ve hastayla çok yakın bir işbirliğinin sağlanması şarttır. AKE'ı belirtiler ortaya çıkmaya başladığı zaman almak gerekir. Beklenen, ilacı aldıktan 1-2 saat sonra belirtilerin azalması veya kaybolması, tekrar ilaç saati geldiğinde belirtilerin hafiften başlamış olmasıdır. Başlangıçta günde 2-4 kez 60 mg'lık drajelerden (120-240 mg) verilir. Hastalığın ağırlığına göre 3 saatte bir 60 mg'a kadar (480 mg) vermek gerekebilir. Ağır hastalarda bu doz dikkatle arttırılabilir. Günde sekizden fazla alması gereken hastaları hastane şartlarında izlemek daha uygundur. Antikolinesterazlara yanıt kötü ise ve giderek arttırılan dozlar semptomları

düzeltilmiyorsa, daima kolinerjik kriz tehlikesi vardır. Bu durum çoğu zaman AKE ilaçların istenmeyen müskarinik etkilerinin (bulantı, kusma, solukluk, terleme, bronkore, kolik, ishal, miyozis, bradikardi) eşlik ettiği, kas zaafında oldukça hızlı bir artmadan ibarettir [2].

İmmünsüpresif tedavi başlanmışsa, immünosüpresif ajan etkisini gösterdikçe AKE'ı azaltmak ve hasta remisyona girdiğinde kesmek gerekir. Hasta bozulduğunda AKE'a yeniden başlanabilir. Görülüyor ki AKE dozunun hastalığın ağırlığına, günlük aktivite derecesine, kullanılan diğer ilaçlara bağlı olarak dinamik olarak değiştirilmesi gerekmektedir.

Anti-MuSK pozitif MG'li hastaların çoğunda piridostigmin işe yaramadığı gibi aşırı fasikülasyon ve hipersalivasyondan dolayı tolere edilemeyebilir [29].

2.1.7.2. İmmünosüpresif tedavi

Kortikosteroidler: Bu ajanlar MG'de ilk sıradaki immünosüpresif tedavidir. AKE ilaçlara yetersiz yanıt veren orta derecede ve ağır jeneralize zaafli myastenik hastalarda kortikosteroidlerin uzun süre verilmesi en etkin tedavi seçeneğidir [60]. Kortikosteriod tedavinin olağan formu, 15-20 mg/gün olarak başlanan, ya tatmin edici klinik yanıt elde edilene, ya da 50-60 mg'lık günlük doza erişilene kadar yavaşça arttırılan prednisolon'dur. Daha yüksek dozlarda veya dozun daha hızlı yükseltildiği durumlarda ilk haftada kötüleşme görülebilir. Düzelme, kortikosteriod başlandıktan birkaç hafta sonra yavaş olarak ortaya çıkar. Prednisolon'dan bir kere maksimal etki alınınca dozaj aylar içinde hala etkin olmaya devam ettiği en düşük noktaya indirilebilir ve hatta mümkün olursa gün aşırı bir programa geçilir.

Kortikosteroidlerin yan etkileri arasında kozmetik bozuklukların yanı sıra uygun tedaviyle kontrol altına alınabilen hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperkolesterolemiyi sayabiliriz. En büyük problem ise, özellikle menopozdaki kadınlarda kalsiyum ve D vitamini tedavisine rağmen önlenmesi çok zor olan osteoporozun hızlanması ve buna bağlı fraktürlerdir. Katarakt oluşumu da sıkça rastlanan yan etkilerdendir.

Azatioprin: Azatioprin, kortikosteroid alamayan hastalarda, kortikosteroid dozu düşürülürken alevlenme olduğunda, kortikosteroid dozu hızlıca düşürülmek istendiğinde tedaviye eklenebilir. Doz 2-2.5 mg/kg/gün olarak hesaplanır. Etkisi geç (en az 3-6 ay sonra) çıktığından verildiği ilk aylarda yarar beklenmemelidir. Maksimal düzelme 1-2 yıl gerektirebilir [61].

Hastaların yaklaşık %20'sinde tedavinin ilk haftalarında Azatioprin'e karşı ateş, titreme, döküntü ve gastrointestinal semptomlardan oluşan idiyosenkratik bir reaksiyon görülür. Karaciğer ve lökositler üzerine toksik etki gösterebildiğinden karaciğer fonksiyon testleri ve kan sayımı ile izlemek gerekir. Alerjik reaksiyon gelişirse de ilaç kesilir.

Mikofenolat mofetil: Şu anda kortikosteroidlere ek olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar mikofenolat tedavisi ile olan klinik düzelmenin azatioprin'le olandan daha erken başladığını göstermektedir [62]. Yararlanmanın başlangıcı çoğunlukla 1-2 ay sonradır, maksimum etki ise çoğunlukla 6 ay civarında görülür. Gastrointestinal yan etkiler, hipertansiyon ve periferik ödem gibi yan etkileri gelişebilir. Hastalara bu tedavi altında iken ultraviyole ışığa maruz kalmaktan kaçınmaları gerektiği belirtilmelidir. Mikofenolat mofetil, kemik iliği supresyonu yapabildiğinden kan sayımı takibi yapılmalıdır. Azatioprin ve Mikofenolat mofetil'in birlikte kullanımı önerilmez.

Siklofosfamid, Siklosporin: Azathioprine'e göre daha az kullanılan siklofosfamid ve siklosporin, etkileri daha çabuk ortaya çıkan, ancak yan etkileri daha çok olan immünosüpresiflerdir. Dirençli olgularda yüksek doz siklofosfamid (4 gün üst üste 50 mg/kg/gün), ardından immün sistemi yeniden aktif hale getirmek için granülosit stimule edici faktör verildiği literatürdeki yayınlarda bildirilmiştir [63]. Karaciğer fonksiyonları ve beyaz kan hücresi sayısı düzenli olarak monitörize edilmelidir. Siklosporin'in etkisi azatiopirine benzer, fakat daha kısa sürede (1-2 ay içinde) ortaya çıkar [64]. Günde 2'ye bölünmüş dozda toplamda 6 mg/kg'a kadar çıkılır. Renal toksisite ve hipertansiyon en sık görülen yan etkileridir.

Az sayıda olguda Rituksimab ve Metotreksat gibi ilaçlar da denenmektedir [52].

2.1.7.3. Plazmaferez ve İntravenöz İmmünglobulin (İVİG)

Semptomların kontrol edilmesinde diğer etkili yöntemler plazmaferez ve intravenöz immünglobulin (İVİG)'dir. Birinin diğerine üstünlüğü kanıtlanmış olmamakla birlikte, birinin etkili olmayıp diğerinin etkili olduğu olgular bildirilmiştir. Bu yöntemler, ani kötüleşmelerde kısa süreli olarak ya da diğer immünosüpresiflerle iyi kontrol altına alınamayan durumlarda uzun süreli olarak kullanılabilen tedavi şekilleridir. Birkaç gün içinde başlayan olumlu etki birkaç haftada sona ereceğinden,

bunların tek başına kullanılması söz konusu değildir. Mutlaka başka bir immünoşüpresif ek olarak ya da timektomiye hazırlık amacıyla kullanılırlar [65].

Plazma değişimi yapılırken değişimin sayısı ve hacmi hastaya göre değişmekle birlikte; her biri 2-3,5 litre (L)'nin (totalde hemen hemen 125 ml/kg) bir hafta içinde uygulanması yeterlidir. Çıkarılan plazmanın yerine albumin ve salin konur. 2 L değişimin, dolaşan antikorların %80'ini ortadan kaldıracağı ve bunun da 3-5 gün içinde azalmış AChR antikor seviyesi olarak yansıyacağı hesaplanmıştır [2,66].

İVİG'de akut kötüleşen MG hastalarının kısa dönem kontrolünde faydalıdır. Olağan doz, 3-5 gün içinde bölünmüş dozlarda verilen 2 g/kg'dır.

Her iki tedavinin de kötüleşen veya krizde olan hastalarda bir taraftan paha biçilmez derecede önemli olduğu, diğer taraftan bunların sadece kısa süreli yarar sağladıkları ve çoğu hastanın tedavisinde düzenli olarak kullanılmadıkları vurgulanmalıdır.

2.1.7.4. Timektomi

Timomalı hastalarda mutlaka timektomi yapılmalıdır. Timektomi, timomasız hastalarda da çok önemli bir yer tutar. Jeneralize MG'li genç hastada tedavinin temel basamaklarından biridir. Elli yaşın üzerindeki hastalarda ise karar, ameliyatın riskleri ve timektominin o yaştaki etkisi tartılarak verilmelidir. Timektomiden sonraki remisyon hızı, girişim hastalığın başlangıcının ilk 1-2 yılında yapılırsa hemen hemen %35'dir [66]. Ameliyat daha geç yapılırsa remisyon hızı giderek düşer. Bir yıldan uzun bir süredir oküler kaslarda bulgusu olan hastalarda prognoz o kadar iyidir ki timektomiye gerek duyulmaz. Timektomiye yanıt, çoğu zaman birkaç aydan önce başlamaz ve 3 yılda maksimuma erişir. İyi yanıt veren hastalarda, dolaşan antikor düzeyi azalır veya tamamen kaybolur.

2.2. Otonom Sinir Sistemi

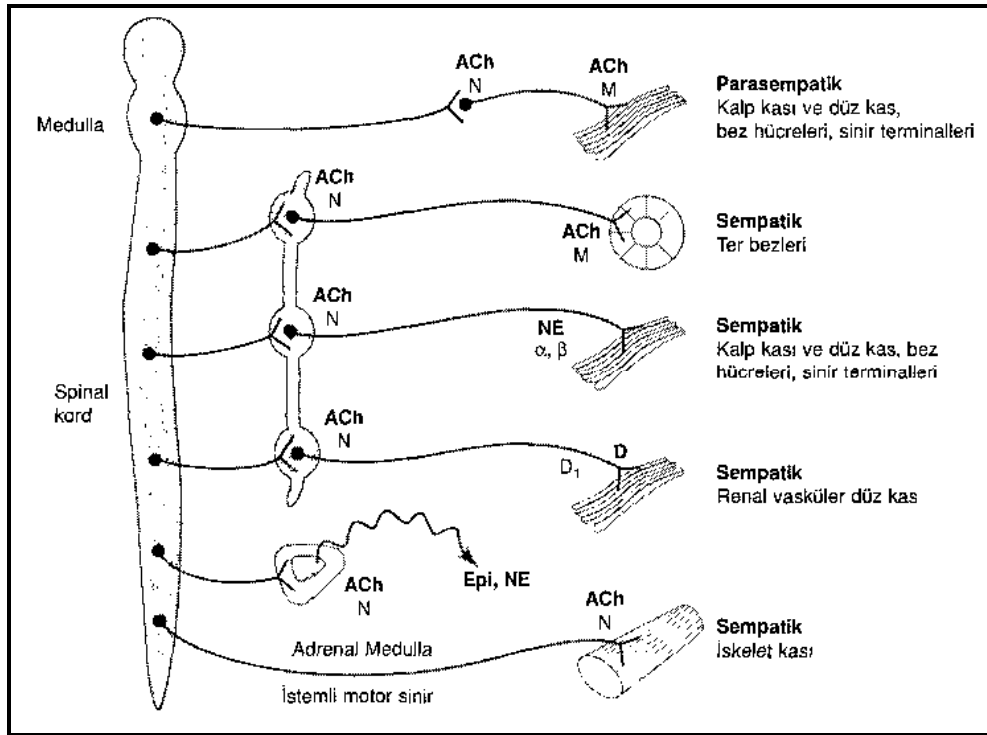
2.2.1. Otonom sinir sistemi ve patofizyolojisi

Otonom sinir sistemi (OSS), iç ve dış çevreye karşı, iç organlarımızı düzenler ve yaşama uyumumuzu sağlar. OSS bunu kalp, kan damarları, iç organlar, gastrointestinal sistem, akciğer ve ter bezlerini kullanarak sağlar [9]. Otonom sinir sisteminin en çok dikkat çeken özelliklerinden biri ise visseral fonksiyonları hızlı ve şiddetli bir şekilde

değiştirebilmesidir. Örneğin 3-5 saniye içinde kalp atış hızını normalin 2 katına arttırabilir ve 10 ile 15 saniye içinde arteriyel basıncı ikiye katlayabilir veya tersine arteriyel basıncı 4 ile 5 saniye içinde bayılmaya sebep olacak kadar düşürebilir [67].

OSS, sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kraniosakral) olmak üzere iki ayrı bölüme ayrılır. Her iki bölümde de genel visseral afferent ve visseral efferent lifler vardır. Bir de bunlar ile bağlantılı olarak enterik sinir sistemi bulunur ve gastrointestinal organların duvarında yer alır [9].

Sempatik sinir sisteminin preganglioner nöronları torakolomber omurilikte bulunurlar. Bunların aksonları kısadır ve paravertebral sempatik ganglionlarda sinaps yaparlar. Postganglioner sempatik nöronların aksonları ise uzundur ve tüm bedendeki hedef organlara uzanırlar. Parasempatik otonomik ganglionlar spesifik organların çok yakınlarında bulunurlar ve buralardan çıkan parasempatik postganglioner lifler bu nedenle kısa olurlar (Şekil 2.4). Her iki sistemin otonomik ganglionlarında temel sinaptik ara madde Asetilkolindir ve reseptör tipi nikotiniktir. Oysa hedef organlardaki sinapslarda sempatik sinir sisteminde Noradrenalin, parasempatik sinir sisteminde Asetilkolin aracılık eder ve Asetilkolin, muskarinik reseptörler yolu ile etki eder [9].



Şekil 2.4. Periferik sempatik / parasempatik efferent sinirlerin organizasyonu.

Kalbin otonomik kontrolü sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Kalbin sempatik sinir sistemi, sempatik vazomotor (medulla retikularis ve ponsun 1/3 alt bölümünden oluşur) merkezden, medulla spinalisten çıkan sempatik sinirlerce innerve edilir. Sempatik sinirler sinoatriyal noda ve kan damarlarına dağılır. Kalbin parasempatik sinir sistemi ise nervus vagus tarafından innerve edilir [67].

Normal arter basıncının korunmasında refleks mekanizmalar rol almaktadır. Otonom sinir sisteminin egzersiz ve stres sırasında arter basıncını yükseltici fonksiyonlarının dışında, arter basıncının normal sınırları içerisinde tutmak için birçok bilinç dışı özel sinirsel kontrol mekanizması bulunmaktadır. Bunların hemen hemen tamamı negatif feedback refleks mekanizmalarıdır. Arter basıncının kontrolünde şimdiye kadar en iyi bilinen sinirsel mekanizma; baroreseptör reflektir. Bu refleks, büyük sistemik arterin duvarında yer alan ve baroreseptörler olarak adlandırılan gerim reseptörleri tarafından başlatılır. Basıncıta meydana gelen artış baroreseptörleri gerer ve santral sinir sistemine uyarılar gönderilmesine neden olur. Bu sinyallere yanıt olarak otonom sinir sisteminden kaynaklanan uyarılar dolaşıma ulaşır ve arter basıncını düşürerek normal seviyelerine döndürür. Vücut postüründeki değişiklikler sırasında baroreseptörler önemli rol oynar. Kişi yatar halde iken ayağa kalkınca; baş ve vücudun üst tarafında arter basıncı düşme eğilimine girer. Bu kısımdaki basıncın belirgin şekilde düşmesi bilinç kaybına neden olabilir. Düşen basınç, baroreseptörleri etkileyerek ani bir refleksin başlamasına neden olur. Bu refleks ile tüm vücutta kuvvetli sempatik uyarı meydana gelerek, baş ile vücudun üst bölümlerindeki basınç azalması en aza indirilir [67].

Tablo 2.3. Otonom sinir sistemi kontrolü altında, sağlıklı ve hastalıklı kişilerde ortostatik kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri [68].

Normal Değişiklikler		Anormal Ortostatik Değişiklikler	
Sistolik kan basıncı (SKB):	Ort: -6,5 mmHg (-19 +11)	Ortostatik sistolik hipotansiyon:	>20 mmHg
Diastolik kan basıncı (DKB):	Ort: +5,6 mmHg (-9 +22)	Ortostatik diastolik hipotansiyon	>10 mmHg
Kalp hızı (HR):	Ort: +12,3 bpm (-6 +27)	Ortostatik taşikardi	HR>30 bpm artış ya da HR>108 bpm

2.2.2. Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi

Otonom sinir sistemini değerlendiren bir testin afferent sinir sistemini, nörotransmitter ve efferent sinir sistemini iyi yansıması gerekir. Bu amaçla kullanılan testin uyarı, reseptör, afferent sinir, santral işlem, efferent sinir ve son organ yanıtını değerlendirebilmesi gerekir. Ek olarak bütün yol boyunca sinapslar ve değişik nörotransmitterler vardır. Bu nedenle uyarı ve testlerin mümkün olduğunca standart koşullarda yapılması gereklidir. Birçok organ sistemi ikili olarak innerve edilmiştir. Parasempatik ve sempatik sinir sistemi birbirini kontrol eden ve dengeleyen iki sistemdir. Bu yüzden testler mümkünse bir yoldaki azalma veya diğer yoldaki artışı değerlendirebilmelidir [69].

İnsanda OSS'nin periferik aktivitesini direkt olarak ölçmek çok zordur. Bu konuda geliştirilen tek teknik mikronörografidir. Mikronörografi tekniği, postganglioner sempatik sinir liflerinden kayıtlama yapabilen çok özel bir testtir. Rutin çalışmalarda günümüz şartlarında kullanılması olası değildir. Bunun dışında OSS için kullanılan diğer testler hedef organlardan yazdırım yapmaya yöneliktir. Bunlar da nörofizyolojik yöntemler şeklinde olabilir ya da farmakolojik testler şeklinde uygulanabilir [9].

Son yıllarda, otonomik bozuklukları kolay, noninvaziv, hızlı ve tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirebileceğimiz geçerli testler geliştirilmiş ve yapılan çalışmalarda bu testlerin güvenilirlikleri arttırılmış ve standardize edilmiştir [70].

2.2.3. Otonom disfonksiyonu göstermede kullanılan standart kardiyovasküler testler

Kalbin sempatik ve parasempatik inervasyon ile etkilenen bir fizyolojik fenomen olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, kalp ritmindeki değişimlerin analizi, bize kardiyak otonomik sinir sistemini araştırma fırsatı verecektir. Bu testler 1970'lerden itibaren başlıca Ewing ve ark. tarafından geliştirilmiştir [71].

2.2.3.1. Kalp hızı değişkenliğinin gösterilmesi

Otonom sinir sistemi disfonksiyonunu belirleyen yöntemlerden en yaygın kullanılan testlerden ikisi; kalp hızı değişkenliği ve barorefleks sensitivitesidir. Her iki teknik de parasempatik tonusu göstermesine karşın, KHD tonik vagal aktiviteyi, barorefleks sensitivitesi ise öncelikle refleks vagal aktiviteyi yansıtır.

Normal sinüs ritmindeki sağlıklı kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi, alışılmış ve beklenen bir özelliktir. Kardiyak otomatisite, sinüs nodundaki pacemaker hücrelerin intrinsek aktivitesi ile ilişkili ise de daha çok otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır. Parasempatik (ya da vagal) uyarılma kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarılma kalbi hızlandırmaktadır [72].

Kalp hızına parasempatik etki, vagal sinirlerden asetil kolin salınımı ile ortaya çıkar. Muskarinik asetil kolin reseptörleri hücre membranında, potasyum geçirgenliğindeki artışla bu uyarıya yanıt verir. Kalp hızına sempatik etki, epinefrin ve norepinefrin aracılığı ile olur. Beta adrenerjik reseptörlerin uyarımı, membran proteinlerinin c-AMP aracılıklı fosforilasyonu ve kalsiyum kanallarının açılması ile sonuçlanır. Vagal ve sempatik aktivite birbiriyle etkileşerek denge halinde bulunurlar. Dinlenme koşullarında vagal tonus daha belirgindir. Sinüs nodu asetilkolin esterazdan zengin olduğu için, vagal uyarıların etkisi kısadır. Parasempatik sistem, sempatik aktiviteye yanıt olarak norepinefrin salınımını azaltıp, adrenerjik uyarıya yanıtı zayıflatarak sempatik sisteme üstünlük kurar [73].

Solunum hız ve derinliğinde değişiklik sonucu, vagus siniri boyunca uyarı iletiminin sıklığında ritmik iniş çıkışlar RR aralıklarında önemli değişikliklere neden olur. Bu durum sinüs aritmisi olarak adlandırılır. Vagal aktivite dramatik olarak iki farklı durumda azalma gösterir. Vagal tonus parasempatik blokaj gibi tamamen ortadan kalkabilir. Bu durumda KHD'nin yüksek frekanslı (HF) bileşeni kaybolur. Bununla birlikte eğer parasempatik sistem sürekli olarak yüksek oranda uyarılırsa (fenilefrin ile kan basıncı artışıdaki gibi) fizyolojik koşullarda sahip olduğu kalp hızı üzerindeki düzenleyici etkisini kaybeder. Kalp hızında genel bir yavaşlama ile birlikte KHD'nin HF bileşeninde azalma ortaya çıkar. Kalp üzerinde dramatik olarak farklı etki gösteren bu iki durumda da aynı şekilde HF'de düşüklük gözlenir [69].

Kalp hızı, vagal tonus dışında birçok diğer kontrol mekanizmalarının ve patolojik süreçlerin etkisi altındadır. Sempatik tonusun fizyolojik düzenlenmesi vazokontrol ve termokontrol düzenleyici sistem ile yönetilir. Ortostatik stres, orta derecede fiziksel veya mental stres ile KHD'nin düşük frekanslı (LF) bileşeni artar. Oysa, ağır fiziksel egzersiz hem total KHD'nin, hem de LF'nin düşmesine neden olur. Orta derece egzersizde fizyolojik sınırlarda sempatik tonus artışına karşın, halen termokontrol mekanizmalarına duyarlılık vardır. Maksimal egzersizde ise yüksek sempatik tonus diğer fizyolojik kontrol

mekanizmalarına duyarlılığı ortadan kaldırır. Sempatik tonusun yüksek olmasına karşın, total KHD düşük olduğu için değişmemiş olarak saptanabilir [69].

Artmış sempatik tonus, birçok durumda artmış mortalite ile birlikte. Parasempatik tonus artışının ise kalbi koruyucu etkisi olduğu düşünülmektedir [69].

Kardiyak otonomik fonksiyonları belirlemede pek çok test kullanılabilir. Solunum, ortostatik değişim ve valsava manevrasına kan basıncı cevabı, el sıkma, mental aritmetik ve soğuk-basınç testine kan basıncı cevabı, bu amaçla kullanılan klasik testlerdendir [74].

KHD, parasempatik ve sempatik sistemin kalp hızı üzerine olan etkilerini gösteren, yeni kullanıma giren bir otonomik testtir. KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa ya da 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden, zaman bağımlı, frekans bağımlı, geometrik ve non-lineer metodlar kullanılarak yapılabilmektedir. KHD ölçümünde ilk basamak, yüzey EKG'sinde ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. Aslında sinoatriyal uyarıyı esas yansıtan P dalgaları olmasına rağmen, EKG'de R dalgalarını saptamak daha kolay olduğundan R dalgaları KHD analizinde kullanılmaktadır. R-R aralıklarını belirlemede birçok metod geliştirilmiştir. Bununla birlikte R dalgaları kullanıldığından anormal vuruların (erken vuru vb) kayıttan temizlenmesi gereklidir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85 ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm kabul edilebilir olarak değerlendirilir [75]. Holterdeki veri işleme programında oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal (NN) R aralıkları, bilgisayarla KHD ölçümünde temel alınır. Kayıtların geçerli olabilmesi için kalp hızını etkileyen faktörler, kayıt süresi boyunca sabit olmalıdır.

KHD ölçüm metodları

- 1- Zamana dayalı (uzun dönem)
- 2- Geometrik
- 3- Frekansa dayalı ölçümler (kısa dönem)
 - a) Nonparametrik
 - b) Parametrik

Zamana dayalı spektral analiz: 24 saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analizi esasına dayanır. Sinoatriyal noddan çıkan ardışık iki normal vuru arasındaki intervaller (NN intervali) değerlendirilir. Bu amaçla çok sayıda indeks geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlar Tablo 2.4’de özetlenmiştir [72].

Tablo 2.4. Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreleri.

Değişken	Birim	Tanım
Ortalama NN	ms	İki normal kalp vurusu arasındaki ortalama çevirim uzunluğu
SDNN	ms	İnceleme boyunca bütün NN aralıklarının farkı
SDNN indeksi	ms	Beş dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
SDANN	ms	Çalışma süresi boyunca 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının standart sapması
RMSSD	ms	24 saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü
NN50 sayısı	ms	Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms’den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı
pNN	%	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
Triangular indeks		Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN aralığı sayısına bölümü

NN: Normal-Normal, ms: milisaniye

Frekansa dayalı spektral analiz: Frekans bağımlı parametreler, 5 dakikalık kısa kayıtlardan ya da 24 saatlik kayıtların 5’er dakikalık bölümlerinden incelenebilmektedir. Bu yöntemle kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Temel ilkesi basit ancak teknik açıdan karmaşık ölçümlerdir. Burada değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir [76]. Bu frekansa bağımlı parametreler Tablo 2.5’de özetlenmiştir.

Tablo 2.5. Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreleri.

Değişken	Frekans bandı	Frekans (Hertz)	Özellikleri	Kayıt süresi
HF	Yüksek FB	0.20-0.35	Parasempatik aktivasyon ile ilgili, solunumdan etkilenir	Kısa (1-5 dk) ve uzun
LF	Düşük FB	0.02-0.05	Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgilidir	Kısa (1-5 dk) ve uzun
MF	Orta FB	0.05-0.20	Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır. Baroreseptör aktivite ile ilgili	Kısa (1-5 dk)
VLF	Çok düşük FB	0.0333-0.04	Bilinmiyor	Kısa (1-5 dk) ve uzun
ULF	Ultra düşük FB	< 0.0033	Bilinmiyor	Uzun (>24 sa)

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, MF: Orta frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF: Ultra düşük frekans, FB: Frekans bandı

Düşük Frekans (LF): (0,15-0,4 Hz) Solunumla oluşan efferent sempatik aktivitedeki değişikliği yansıtır.

Yüksek Frekans (HF): (0,04-0,15Hz) Barorefleks aktivite ile oluşan efferent parasempatik aktivitedeki değişikliği yansıtır.

Sempato Vagal Balans (LF/HF): Tilt sırasındaki sempatik ve parasempatik balans değişikliğini yansıtır.

Kalp Hızı (HR): İstirahatte kalp atım sayısının fazla olması otonom nöropatinin başlangıç evresini yansıtır (parasempatik hasardan dolayı atım sayısı artar).

Baroreseptör Duyarlılığı (BRS): Kalp hızındaki baroresöptörlerin etkisi egzersiz sırasında ve sempatik aktivasyon olunca azalır. Tilt sırasında baroresöptör duyarlılık ölçümü kardiyak otonom disfonksiyonun erken tespitinde duyarlıdır. Baroresöptör duyarlılığının düşük olması otonom disfonksiyonu gösterir [77].

2.2.3.2. Ewing batarya testi

Ewing Batarya Skalası; Ewing ve arkadaşları tarafından 1970’li yıllarda kardiyovasküler reflekslere dayanarak, basit, güvenilir ve noninvaziv yöntemler ile diyabetik hastalarda otonomik nöropatik tutuluşun varlığını araştırmak için ortaya atılmıştır [74].

Değerlendirilen manevralar ile kalp hızındaki ve kan basıncındaki değişiklikler ölçülmektedir. İlk 3 uyaran ile daha çok parasempatik sistem değerlendirilirken; son 2 uyaran ile ön planda sempatik sinir sistemi test edilmektedir (Tablo 2.6). Her bir test ayrı ayrı incelenmekte, fakat sonuca varmak için beşinin de sonuçları toplu halde değerlendirilmektedir.

Tablo 2.6. Kardiyovasküler otonomik fonksiyon testleri için akış şeması [74].

Parasempatik Parametreler
Valsalva sırasında kalp hızı değişkenliği
Derin inspirasyonda kalp hızı değişkenliği
Ayağa kalkmaya kalp hızının ani yanıtı (30-15)
Sempatik Parametreler
Güçlü el sıkmaya diastolik kan basıncı yanıtı
Ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı yanıtı

Parasempatik disfonksiyonu gösteren testler

- 1- Solunum ile kalp hızı değişimi:** Kalp hızı derin nefes alırken azalır. Ortalama kalp hızı değişikliği, solunum siklusu sırasında en uzun RR intervalinden en kısa RR intervalinin çıkarılması ile belirlenir (normal (N) >15 ve anormal (A) <10 olarak değerlendirilir). Normalde inspirasyon ve ekspirasyon sırasında kalp hızında hızlanma ve yavaşlama olur. Otonomik disfonksiyonda ise kalbin solunuma yanıtı azalır. Bu değişim ekspirasyonda en uzun R-R aralığının, inspirasyondaki en kısa R-R aralığına oranının 1.2’nin altında olması anormal olarak da hesaplanabilir [74].
- 2- Valsalva oranı:** Valsalva manevrası ile göğüs içi basınç arttırılıp, venöz dönüş ve kardiyak output azaltılır. Böylece kan basıncında düşme ve refleks taşikardi oluşur. Basınç düşürüldüğünde ise; kan basıncı normal değerinin üstüne çıkar ve bradikardi oluşur. Taşikardi ve periferel vazokonstriksiyon ile kan basıncı

yükselmesi, sonrasında ise bradikardi olması normal yanıttır. Basınç artımı sırasında taşikardi olmaması sempatik, basıncın normale döndüğü sırada bradikardi olmaması da parasempatik işlev bozukluğuna işaret eder. Valsalva oranı, en uzun R-R süresinin, en kısa R-R süresine bölünmesi ile hesaplanır (normal (N)>1,21 borderline (B) =1,20 anormal (A)<1,20) [74].

- 3- Ayağa kalkışta kalp atımı yanıtı (30:15):** Ayağa kalkmaya bağlı kan basıncının düşmesine yanıt olarak kalp hızı artışıdaki yetersizlik, vagal sinir fonksiyon bozukluğunun en basit hasta başı göstergesidir. İlaveten nabız, kalkış pozisyonunda başlangıçta görülen artıştan sonra yaklaşık 15. atımda yavaşlayarak 30. atım civarında stabil hale ulaşır. Ayağa kalkışta ortostatik düşmenin ana nedeni hipovolemidir. EKG'deki 30. (30. atım civarındaki en uzun RR aralığı) ve 15. atımlar (15. atım civarındaki en kısa RR aralığı) göz önüne alınarak R-R aralığı oranı (30:15oranı), sinus nodunun vagal inhibisyonunu ölçmede duyarlı bir yöntemdir. Bu oran sağlıklı yetişkinlerde 1.04'ten az olmamalıdır [74].

Sempatik disfonksiyonu gösteren testler

- 1- Ayağa kalkışta sistolik kan basıncı yanıtı (ortosistolik yanıt):** Ayağa kalkınca kan alt ekstremitelerde göllenir ve kan basıncı düşer. Otonom sinir sistemi, sempatik aktivite ve periferik vazokonstriksiyon ile tekrar kan basıncı normal sınırlara geri döndürülür. Nöropatilerde ise ayağa kalkınca kan basıncı düşer (istirahatten düşük).

Yatarken ani olarak ayağa kalkıştaki kan basıncı yanıtında; istirahat halindeki göre ayağa kalkışın 3. dakikasındaki sistolik kan basıncında >20 mmHg'den fazla bir düşüşün olması anormal olarak değerlendirilir [anormal (A)>20 mmHg borderline (B)=10-20 mmHg normal (N)<10 mmHg]. Bu testte anormal sonuç çıkması için periferik sempatik sistemde ciddi hasar olması gerekmektedir [74].

- 2- Ayağa kalkışta diastolik kan basıncı yanıtı (ortodiastolik yanıt):** Yatarken ani olarak ayağa kalkıştaki kan basıncı yanıtında 3. dakikada diastolik >10 mmHg'dan fazla bir düşüşün olması anormal olarak değerlendirilir (A>10 mmHg B:5-10 mmHg N<5 mmHg) [74].

3- Handgripe (El sıkma) diastolik kan basıncı yanıtı: Handgrip testinde, periferik vasküler direnç değişmeden kardiyak outputta artış olur. Bu da diastolik kan basıncını artırır. Otonomik disfonksiyonda ise bu artış olmaz veya daha yavaş yükselir. Handgripe diastolik kan basıncı yanıtını değerlendirmek için; handgrip sırasında ki en yüksek diastolik kan basıncı değerinden bazal diastolik kan basıncı değeri çıkartılır (N>16 mmHg B: 10-16 mmHg A<10 mmHg) [74].

2.2.4. Myastenia Gravis’de kardiyovasküler sistem

Myastenia Gravis’de kalp tutulumu iddia edilmiştir fakat MG ile kalp fonksiyonu arasında nedensel bir ortaklık bulunamamıştır. Halsizlik, ortopne, egzersiz intoleransı gibi kalp hastalıklarının semptomları MG’li bir hastada MG hastalığının kendisine bağlanabilmekte ve MG’de kalp hastalıklarının gerçek prevalansı belirlenememektedir [3]. MG hastalarında görülebilen kardiyovasküler hastalıklar Tablo 2.7’de görülmektedir.

Tablo 2.7. MG hastalarında görülebilen kardiyovasküler hastalıklar [3].

Miyokardit
Dev hücreli Miyokardit
Kor Pulmonale
Timektomi sonrası:
Perikardit
Aritmi
Tedavi ilişkili:
Siklosporin; arteriyel hipertansiyon
Kolinesteraz inhibitörleri; Bradikardi
Paroksizmal Taşikardi
EKG anormallikleri:
Nonspesifik ST-T değişiklikleri
Uzamış QT intervali
Aritmi:
Atriyal fibrilasyon
Sinüs bradikardisi
Dal bloğu
Atriyoventriküler blok
Timoma ilişkili:
Radyasyon hasarı
Malign timoma invazyonu

108 MG'li olgunun incelendiği bir seride; timoması olan MG hastalarının %50'sinde kalp hastalıklarının açıklanamayan semptomları görülürken, timomanın eşlik etmediği MG hastalarında bu oran %12 olarak saptanmıştır [6].

MG'de esas sorumlu antikor AChR-Ab (Asetilkolin Reseptör Antikor) olmasına rağmen, pek çok farklı antikor bulunmuştur. Bu antikorlardan bazılarının kalp kasını etkilediği gösterilmiştir ve bu antikorlar; iskelet ve kalp reaktif otoantikorlar veya striational antikorlar olarak adlandırılmışlardır (titin antikoru, sarkoplazmik retikulumdaki ryanodin reseptör antikoru, myosin- α aktin ve aktinine karşı antikorlar) [4]. Tüm bu antikorların; kasılabilirlik, kardiyak iletim, otonom regulasyon veya kompleman aracılı mekanizmayla miyokardiyumda nekrozda etkili olabileceği düşünülerek MG'de kardiyak tutulumu açıklamaya çalışan mekanizmalar söz konusudur. Kardiyak ileti bozuklukları özellikle ilgi çekicidir, çünkü aritmiler ani ölümlerde yüksek risk faktörü olarak bilinmektedir [5].

MG'de nedeni açıklanamayan kalp hastalıklarının en sık klinik göstergesi aritmilerdir (%8). Genellikle nonspesifik ST segment ve T dalgası değişiklikleri, dal bloğu, nadiren de daha malign QT intervalinde uzama, atriyal ve ventriküler aritmiler görülebilir [6].

Disotonomi MG'li hastalarda genellikle klinik olarak tanınmış bir durum olmasa da; özellikle timoma ile ilişkili MG'li hastalarda eşlik eden otonomik yetmezlik bildirilmiştir. Bazı MG'li hastalarda otonomik disfonksiyonun timomadan sentezlenen hem nöronal hem müsküler otoantijenlere karşı gelişen otoimmünite ile ilişkili bulunmuştur [7].

Çalışmamızda, MG'li hastalarda kalp hızı değişkenliği ve Barorefleks sensitivitesi araştırılacak ve eğer otonomik tutuluş saptanırsa timoma, ACh Ab pozitifliği ile korelasyonunun olup olmadığı değerlendirilecektir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöromüsküler Hastalıklar Polikliniğinde izlenen, yaşları 25-69 arasında değişen, 30 MG'li hasta (15 E, 15 K) ve yaş uyumlu 30 sağlıklı kontrol olgu (16 E, 14 K) alındı. Hasta grubu ve kontrol grubu olgularına araştırma ile ilgili bilgi verildi ve yazılı onam alındı. Sağlıklı kontrol grubu, hastane personeli ve polikliniğe başvuran hasta yakınlarından seçildi. Hasta grubu ve kontrol grubunun genel özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Hasta grubunda hastalık anamnezi alınıp, rutin klinik muayeneleri yapıldı. Hastalığın başlangıç yaşı ve toplam hastalık süresi, toraks tomografisinde timik patolojinin olup olmadığı, AChR Ab değeri, timektomi yapılıp yapılmadığı ve yapılmış ise patoloji sonucu, MGFA sınıflandırmasında hangi sınıfa girdiği, daha önce ve çalışma esnasında aldığı tedaviler not edildi. Seçilen MG'li hasta grubunun tümünün SFEMG'si postsinaptik nöromüsküler kavşak patolojisi ile uyumlu idi. Hastaların MG için kullanmakta oldukları ilaçları kesilmedi.

Dışlama kriterleri: Diabetes Mellitus, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, bağ dokusu hastalığı gibi sistemik hastalığı olan; daha önce tanı konulmuş iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yemeziği, kalp kapak hastalığı, kardiyomiyopati, aritmi gibi kardiyak hastalığı bulunan; Serebrovasküler olay, Parkinson hastalığı, Multiple Skleroz, Polinöropati ya da Guillain Barre sendromu gibi nörolojik hastalığı olan; otonom sinir sistemi etkileyebilecek adrenerjik inhibitörler, vazodilatatör ilaçlar, anti aritmik, sedatif, hipnotik ve antiepileptik gibi ilaçlar kullanan; malignitesi olan; semptomatik ortostatik hipotansiyon, vertigosu olan ve sigara içen hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalar ortalama 6 saat açlık süresine dikkat edilerek, uygun oda ısısında (24°C), sessiz, gözü yormayacak şekilde ışıklandırılmış odada çalışmaya alındı. Tasc Force Monitör (CN Systems Medizintechnik Graz Austria) aleti kullanıldı. Tüm hastalar tilt masasına yatırıldıktan sonra dört kanallı EKG elektrodu yerleştirildi. Sol el 2. ve 3. parmaklara her bir nabız atımında kan basıncı ölçümü yapabilen oskilometrik kan basıncı aleti yerleştirildi. Sağ üst ekstremiteye dakikalık kan basıncı takibi için manuel tansiyon manşonu takıldı. Güvenlik ve uygun ölçüm için karın ve alt

ekstremiteden geçen kemerlerle hasta tilt masasına sabitlendi. Optimal ortam ve güvenli ölçüm için hastanın beş dakika gözlerini kapatarak dinlenmesi sağlandı. Sonra en az beş dakikalık istirahat kan basıncı ve kalp hızı değişkenlik kayıtları yapıldı. İstirahat ölçümlerinden sonra otonom fonksiyon testlerine geçildi. Her iki test arasında hasta bir dakika dinlendirilerek diğer teste geçildi. Testler hastanın performansına göre 2 veya 3 kez yaptırılarak sonuçların ortalamaları alındı.

- 1- Derin nefes testi: Hastaya 5 saniye ağızdan derin nefes alıp tutması, 5 saniye tuttuğu nefesi vermesi şeklinde toplam 6 nefes/dakika testi yapıldı. Her test bittikten sonra hasta bir dakika dinlendirildi ve diğer teste geçildi.
- 2- Valsalva manevrası: Ağızdan derin nefes alıp tuttuktan sonra karın kaslarını kuvvetle kasarak 20 saniye ıkındırıldı. Nefesini vererek toplam 1 dakikalık ölçüm ile test sonlandırıldı.
- 3- Handgrip testi: Sağ ele yerleştirilen orta sertlikte plastik bir topla 15 saniye boyunca kuvvetli şekilde sıkıp gevşetme hareketi yaptırıldı. Daha sonra hastadan topu sağ elinde tüm gücü ile sıkması istendi ve kayıt 1 dakikaya tamamlanarak test sonlandırıldı.
- 4- Yukarıdaki testler sonrasında 5 dakika istirahat kan basıncı ve kalp hızı kayıtları alındı. Ani olarak tilt masası ile hasta, yatar pozisyonundan 70° ayağa kaldırılarak 5 dakika tilt testi kaydı yapıldı. Tilt masası tekrar eski haline getirilerek 5 dakikalık istirahat ölçümü ile test sonlandırıldı.

3.2. Kalbin Hemodinamik ve Otonom Ölçümleri

Tasc Force Monitör aleti kullanılarak her hastanın hemodinamik parametreleri; kalp hızı (HR), sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri monitörize edildi. Otonomik parametreler; düşük frekans (LF), yüksek frekans (HF), sempatovagal balans (LF/HF), power spektral dansite (PSD), baroreseptör refleks sensitivite (BRS) değerleri otomatik olarak ölçüldü (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Hemodinamik ve otonomik parametrelerin normal değerleri [75].

<i>Hemodinamik kardiyovasküler regülasyon parametreleri</i>	
Kalp Hızı (HR)	: 60-90 bpm
RR intervalı (RRI)	: 660-1000 ms
Sistolik kan basıncı (SKB)	: 90-140 mmHg
Diastolik kan basıncı (DKB)	: 50-90 mmHg
Ortalama kan basıncı (MKB)	: <105 mmHg
<i>Otonomik kardiyovasküler regülasyon parametreleri</i>	
Barorefleks sensitivitesi (BRS)	: > 9,3 ms/mmHg
Kalp hızı değişkenliği düşük frekans	: $1170 \pm 420 \text{ ms}^2$ (0,004-0,15Hz) (LF)
Kalp hızı değişkenliği yüksek frekans	: $975 \pm 200 \text{ ms}^2$ (0,15-0,4 Hz) (HF)
Power spektral dansite (PSD)	: $< 3500 \pm 1100 \text{ ms}^2$
LF/HF oranı	: < 2.0
Sempatovagal balans (LF/HF RRI)	: < 2.0

3.3. Ewing Batarya Testi

MG hastalarında otonomik disfonksiyonu belirlemek için Ewing Batarya Testi [74] kullanıldı. Bu test ile hem sempatik hem de parasempatik sistem değerlendirilebilir. Parasempatik sistem 3 test ile değerlendirilir; valsava sırasında kalp hızı değişkenliği, inspirasyonda kalp hızı değişkenliği (E-I), ayağa kalkmaya kalp hızı değişkenliği yanıtı (30:15). Her test tablo 2.7'deki gibi normal (0), borderline (1) ve anormal (2) şeklinde skorlandı.. Toplam skor parasempatik bozukluk skorunu (PSBS) belirler. Parasempatik bozukluk skorunda N (0-1), B (2-3), A (4) şeklinde değerlendirildi. Sempatik sistem ise 2 test ile değerlendirildi. 1) Güçlü el sıkmaya diastolik kan basıncı yanıtı (handgrip), ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı yanıtı (ortosistolik). Her test Tablo 3.2'deki gibi normal (0), borderline (1) ve anormal (2) şeklinde skorlandı. Toplam skor sempatik bozukluk skorunu (SBS) belirler. Sempatik skorda N (0-1), B (2-3), A (4) şeklinde değerlendirildi. Hem parasempatik, hem de sempatik disfonksiyonu birlikte değerlendirmek için, her bir hasta için elde edilen PSBS ve SBS toplanarak Ewing batarya skoru elde edildi. Ewing batarya skoru da N (0-1), B (2-3), A (4) şeklinde değerlendirildi.

Bu çalışmada Ewing batarya skoruna iki test daha ekleyerek modifiye batarya skoru elde edildi (Tablo 3.3). Parasempatik testlere ek olarak ekspirasyon/inspirasyon kalp hızı oranı (E/I) eklenerek modifiye parasempatik bozukluk skoru (PSBS-M)

belirlendi. Sempatik testlere ek olarak da ayağa kalkmaya diastolik kan basıncı yanıtı (ortodiastolik) eklenerek modifiye sempatik bozukluk skoru (SBS-M) elde edildi. Modifiye batarya skoru da N (0-1), B (2-3), A (4) şeklinde değerlendirildi [78].

Tablo 3.2. Orijinal Ewing batarya testi.

Parametreler	Normal (0)	Borderline (1)	Anormal (2)
Parasempatik			
Valsalva sırasında kalp hızı değişkenliği	$\geq 1,21$	1,11-1,2	$\leq 1,1$
Derin inspirasyonda kalp hızı değişkenliği (E-I)	≥ 15 atım/dk	11-14	≤ 10
Ayağa kalkmaya kalp hızının ani yanıtı (30-15)	$\geq 1,04$	1,01-1,03	$\leq 1,0$
PSBS (Parasempatik bozukluk skoru)	0-1	2-3	4
Sempatik			
Güçlü el sıkmaya diastolik kan basıncı yanıtı	≥ 16 mmHg	10-15	< 10
Ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı yanıtı	< 10 mmHg	11-19	≥ 20
SBS (Sempatik bozukluk skoru)	0-1	2-3	4
Batarya Skoru (Sempatik+Parasempatik her ikisi de bozuk)	0-1	2-3	4

Tablo 3.3. Modifiye Ewing batarya testi.

Parametreler	Normal (0)	Borderline (1)	Anormal (2)
Parasempatik			
Valsalva sırasında kalp hızı değişkenliği	$\geq 1,21$	1,11-1,2	$\leq 1,1$
Derin inspirasyonda kalp hızı değişkenliği (E-I)	≥ 15 atım/dk	11-14	≤ 10
Ayağa kalkmaya kalp hızının ani yanıtı (30-15)	$\geq 1,04$	1,01-1,03	$\leq 1,0$
Derin inspirasyonda ekspirasyon/İnspirasyon kalp hızı oranı (E/I)	$\geq 1,2$	1-1,1	≤ 1
PSBS-M (Parasempatik bozukluk skoru modifiye)	0-1	2-3	4
Sempatik			
Güçlü el sıkmaya diastolik kan basıncı yanıtı	≥ 16 mmHg	10-15	< 10
Ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı yanıtı	< 10 mmHg	11-19	≥ 20
Ayağa kalkmaya diastolik kan basıncı yanıtı	< 5 mmHg	5-9	≥ 10
SBS –M (Sempatik bozukluk skoru modifiye)	0-1	2-3	4
Batarya Skoru Modifiye (Sempatik+Parasempatik her ikisi de bozuk)	0-1	2-3	4

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 18.0 Windows programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, frekans ve yüzdelere ile sunulmuştur. Normal dağılıma uygun olan parametrik değerler için T-testi; normal dağılıma uymayan parametrik değerler için MannWhitney U testi; kategorik değişkenler için Pearson Chi-square testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 MG hastası ve 30 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun karakteristik özellikleri Tablo 4.1’de verilmiştir. 30 MG hastasının ortalama yaşı $45,93 \pm 12,88$ (25-69), kontrol grubunun ortalama yaşı ise $43,77 \pm 11,72$ (21-64) olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu.

MG hastalarının hastalık başlangıç yaşı ortalama 37,33 (15-62), ortalama hastalık süresi 8,6 yıl (1-30) tespit edildi. 30 MG hastasının daha önce yapılan tetkikleri incelendiğinde 13’ünün (%43,3) toraks tomografisinde timik patoloji saptandığı ve 26’sının (%86,6) Ach-R Ab pozitif olduğu görüldü. 30 hastanın 21’ine timektomi uygulandığı ve bu 21 hastanın 8’inin patoloji sonucunun timoma ile uyumlu olduğu saptandı. 30 hastanın tamamının SFEMG’si MG ile uyumlu idi. Çalışma sırasında yapılan nörolojik muayeneye göre hastaların 12’si (%40) remisyondaydı, 4’ü (%13,3) MGFA sınıf 1, 9’u (%30) MGFA sınıf 2a, 2’si (%6,6) MGFA sınıf 2b, 2’si (%6,6) MGFA sınıf 3a, 1’i (%3,3) ise MGFA sınıf 4a idi. Hastaların 1’i (%3,3) daha önce, 29’u (%96,6) halen Asetilkolinesteraz inhibitörü almaktaydı; 3’ü (%10) daha önce, 18’i (%60) halen steroid almaktaydı; 3’ü (%10) daha önce, 5’i (%16,6) şu anda immün tedavi almaktaydı; 3’ü (%10) şu anda, 13’ü (%43,3) daha önce İVİG tedavisi almıştı.

Hastaların hiçbirisi mevcut MG tedavisi dışında başka nedenlerle ilaç kullanmıyordu. Kontrol grubu da özellikle hiçbir ilaç kullanmayan ve sigara içmeyen kişilerden seçildi.

Tablo 4.1. Myastenia Gravis’li hastalar ile kontrol grubunun karakteristik özellikleri.

	MG (30 kişi)	Kontrol (30 kişi)
Yaş	45,9±12,8	43,77±11,1
Cinsiyet (E/K)	15/15	16/14
Hast. Baş. Yaşı	37,33±13,1	
Hastalık Süresi	8,6±6,3 yıl	
Toraks BT		
Normal	13/30	
Timik patoloji	11/30	
Bilinmeyen	6/30	
Timektomi yapılan	21/30	
Patolojisi Timoma olan	8/21	
Ach-R Ab		
Negatif	2/30	
Pozitif	26/30	
Bilinmeyen	2/30	
MGFA sınıflandırması		
Remisyon	12	
1:	4	
2a:	9	
2b:	2	
3a:	2	
4a:	1	
Antikolinesteraz kullanımı	30/30	
Steroid kullanımı	21/30	
İmmun tdv	8/30	
İViG	16/30	

4.1. Kardiyak Parametreler

4.1.1. Kalp hızı

Tablo 4.2’de görüldüğü gibi; MG’li hastaların istirahat ($68,5 \pm 7,85$) ve tilt ($82,25 \pm 10,87$) sırasındaki değerlerinin ortalamaları kontrol grubuna göre ($72,63 \pm 10,14$ / $85,88 \pm 10,65$) daha düşük bulundu, fakat gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0.089$ / $p: 0.196$).

4.1.2. Kan basıncı

MG’li hastaların hem istirahatte, hem de tilt sırasında sistolik kan basınçlarının ($116,75 \pm 12,18$ / $125,503 \pm 14,7$) ve diastolik kan basınçlarının ortalamaları ($74,57 \pm 11,9$ / $88,7 \pm 12,2$), kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu fakat sadece tilt sırasında ki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 4.2).

4.2. Otonomik Parametreler

4.2.1. Kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi

Kalp hızı değişkenliğinin spektral analizini gösteren değerlerden; LF, LF/HF ve LF/HF oranı değerlerinin MG olgularında kontrol grubuna göre hem istirahat hem de tilt testi sırasında anlamlı olarak daha yüksek olduğu; HF değerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Sonuçlar, yaşa, cinsiyete ve timoma varlığına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. PSD (Power spectral density) değerlerinin ise MG olgularında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.2).

4.2.2. Baroreseptör duyarlılığı

Kalbin otonomik değerlendirilmesini sağlayan ve ikinci parametre olarak kullanılan baroreseptör duyarlılığı sonuçlarını karşılaştırdığımızda MG’li hastaların hem istirahat BRS değerleri hem de tilt testi sırasında ki BRS değerleri kontrol grubuna göre daha düşük tespit edildi fakat bu fark sadece istirahat verileri için istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 4.2). BRS ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde; istirahat BRS değerleri ile yaş arasında negatif yönlü orta düzeyde ilişki saptanmıştır. Tilt BRS değerleri ile yaş arasında ise negatif yönlü düşük düzeyde bir ilişki saptanmıştır. $BRS < 10$ ms/mmHg olan sonuçları patolojik kabul ederek [79], hasta grubunda BRS değerleri

normal ve patolojik olanları karşılaştırdığımızda; hem istirahat BRS değerleri hem de Tilt BRS değerleri düşük olan hastaların yaşlarının daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$ / $p = 0.047$). BRS değeri düşüklüğü ile cinsiyet, timoma varlığı ve AChR Ab pozitifliği arasında anlamlı bir fark saptanmadı. BRS değeri düşük olan hastalar tek tek incelendiğinde; istirahat BRS değeri < 10 ms/mmHg saptanan 19 hastanın 17'sinde AChR Ab pozitif olduğu (p değeri verilemedi), 6'sında ise timomanın eşlik ettiği görüldü. Tilt BRS değeri < 10 ms/mmHg saptanan hastalar incelendiğinde ise 25 hastanın 22'sinde AChR Ab pozitif olduğu ($p > 0.05$) ve 5'inin timoması olduğu görüldü.

Tablo 4.2. Hemodinamik ve otonomik parametreler.

	MG	Kontrol	P	MG	Kontrol	P
Kardiyak Parametreler						
HR	68,5±7,85	72,63±10,14	0.089	82,25±10,87	85,88±10,65	0.196
SKB	116,75±12,18	113,02±12,57	0.206	125,503±14,7*	115,9±12,6[79]	0.01
DKB	76,047±10,23	74,57±11,9	0.61	88,7±12,2*	80,48±12,6	0.013
Otonomik Parametreler						
LF	69,67±17,4*	55,91±16,6	0.004	77,8±10,88*	68,1±14,7	0.007
HF	30,32±17,4*	44,08±16,6	0.004	22,13±10,88*	31,97±14,7	0.007
LF/HF	4,51±4,7*	1,88±1,53	0.004	10,46±15,6*	4,49±4,86	0.005
LF/HF Ratio	2,95±2,7*	1,55±1,18	0.004	6,403±9,2*	3,16±3,15	0.017
PSD	973,17±1370	2375,63±7918	0.751	12391,03±33874,5	13785±67647	0.105
BRS	10,3±7,7*	13,43±7,33	0.045	8,3±9,3	11±13,6	0.069

* ≤ 0.05

4.3. Ewing Batarya Testi Sonuçları

Kardiyovasküler refleks testleri kullanılarak kardiyak otonomik disfonksiyonu gösteren Ewing batarya test sonuçları Tablo 4.3'de görülmektedir. İnspirasyon sırasında kalp hızı değişkenliği incelendiğinde; 16 MG hastasında anormal sonuç (derin inspirasyonda kalp hızı değişkenliği ≤ 10 atım/dk) çıkarken, kontrol grubunda anormal sonuç çıkan kişi saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre kontrol grubundaki hastaların hiçbirisinde parasempatik bozukluk yok iken, 1'inde (%3,3) sempatik bozukluk saptanmıştır. MG hastalarının hiçbirisinde sempatik veya parasempatik bozukluk saptanmamıştır. Toplam Ewing batarya skorunda ise ne kontrol grubunda ne de MG

hastalarında anormal sonuç yani otonomik bozukluk saptanmamıştır. Ewing batarya skorunda anormal sonuç çıkmamasına rağmen, normal ve borderline sonucu çıkan hastalar karşılaştırıldığında: hastaların cinsiyetine, AChR Ab pozitifliğine, toraks tomografisinde timik patoloji olup olmamasına, timomanın eşlik edip etmemesine ve İVİG tedavisi alıp almamasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.4. Modifiye Ewing Batarya Testi Sonuçları

Parasempatik bozukluk skoruna (PSBS) eklenen E/I oranı ile elde edilen Modifiye Parasempatik Bozukluk Skoruna (PSBS-M) göre 3 MG hastasında parasempatik bozukluk saptanmıştır. Bu 3 hastadan birincisi; klinik olarak remisyonda olan timektomi yapılmamış, 69 yaşında bir erkekti, ikincisi; timoma saptanan 51 yaşında bir erkekti, üçüncüsü ise; patoloji sonucu timik hiperplazi saptanan 44 yaşında bir kadındı.

Sempatik bozukluk skoruna (SBS) eklenen ortodiyastolik kan basıncı yanıtı ile elde edilen Modifiye Sempatik Bozukluk Skoruna (SBS-M) göre ise MG hastalarında yine anormal sonuç ile karşılaşılmazken, kontrol grubunda sempatik bozukluğu olan kişi sayısı 1'den 2'ye çıkmıştır.

Toplam Modifiye Ewing Batarya Skoruna bakıldığında ise ne kontrol grubunda ne de MG hasta grubunda anormal otonomik tutulum saptanmamıştır.

Tablo 4.3. Ewing batarya testi.

	Normal		Borderline (1)		Anormal (2)	
	MG	Kontrol	MG	Kontrol	MG	Kontrol
Parasempatik Parametreler						
E-I	7 (%23,3)	29 (%96,7)	7 (%23,3)	1 (%3,3)	16 (%53,3)	0
Valsalva	27 (%90)	26 (%86,7)	3 (%10)	3 (%10)	0	1 (%3,3)
30:15 oranı	30 (%100)	30 (%100)	0	0	0	0
E/I oranı *	11 (%36,7)	20 (%66,7)	19 (%63,3)	10 (%33,3)	0	0
PSBS *	13 (%43,3)	29 (%96,7)	17 (%56,7)	1 (3,3)	0	0
PSBS-M	8 (%26,7)	28 (%93,3)	19 (%63,3)	2 (%6,7)	3 (%10)	0
Sempatik Parametreler						
Handgrip	5 (%16,7)	6 (%20)	8 (%26,7)	7 (%23,3)	17 (%56,7)	17 (%56,7)
Ortosistolik yanıt	29 (%96,7)	27 (%90)	1 (%3,3)	2 (%6,7)	0	1 (%3,3)
Ortodistolik yanıt	30 (%100)	27 (%90)	0	2 (%6,7)	0	1 (%3,3)
SBS	13 (%43,3)	13 (%43,3)	17 (%56,7)	16 (%53,3)	0	1 (%3,3)
SBS-M	13 (%43,3)	13 (%43,3)	17 (%56,7)	15 (%50)	0	2 (%6,7)
Ewing *	21 (%70)	29 (%96,7)	9 (%30)	1 (%3,3)	0	0
Ewing- M *	17 (%56,7)	27 (%90)	13 (%43,3)	3 (%10)	0	0

*= <0.005

Parasempatik ve sempatik parametrelerden her biri için Normal:0, Borderline=1, Anormal=2 şeklinde skorlandı.

Hastaların Parasempatik ve Sempatik parametrelerden aldığı toplam skorlar kullanılarak; 0-1=Normal, 1-3=Borderline, 4= Anormal olarak kategorize edildi.

Parasempatik bozukluk skoru için PSBS, Sempatik bozukluk skoru için SBS kullanıldı.

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Lambert-Eaton Myastenik Sendromunda sıklıkla otonomik disfonksiyon gözlenirken; MG'de daha nadirdir ve hatta ayırıcı tanı yaparken önemli bir belirteçtir [80]. Ancak literatürde, otonomik yetmezliğin eşlik ettiği pek çok MG olgusu da bildirilmiştir. Özellikle de timoma varlığı ile ilişkili bulunmuştur [81-83].

Çalışmamızda noninvaziv kardiyovasküler refleks testleri kullanılarak MG'li hastalarda kardiyak otonomik profil (hem sempatik, hem de parasempatik) değerlendirildi. Otonom disfonksiyonu değerlendirmede iki farklı yöntem kullanıldı. Hem Tasc Force Monitör aleti ile kardiyak, hemodinamik ve otonomik parametreleri ölçerek hem de Ewing Batarya Testi'ni kullanarak otonomik fonksiyonlar incelendi. Ewing Batarya Testine göre sınırdan otonomik nöropatisi olan hastalarda otonom nöropatinin varlığını, bu teste eklediğimiz iki değişken (E/I oranı, ortodiyastolik test) ile geliştirdiğimiz modifiye Ewing Batarya Testi ile tespit etmeye çalıştık. Hemodinamik parametre sonuçları değerlendirildiğinde MG hastalarının tilt sırasında hem SKB, hem de DKB anlamlı derecede kontrol grubuna göre yüksek saptandı ($p=0.01$ / $p=0.013$). Kan basıncının daha yüksek saptanması sempatik aktivitenin daha ön planda olduğunu düşündürmektedir. Parasempatik disfonksiyondan dolayı rölatif artmış sempatik aktivitenin, artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu daha önce Hayano J ve ark. tarafından 1990 yılında koroner anjiyografi için başvuran 56 kişilik hasta grubunda yapmış oldukları bir çalışmada kanıtlanmıştır [84].

Çalışmamızda MG'li olgularda ortalama kalp hızı, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Douchet MP ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, MG hastalarında 24 saatlik Holter kaydı ile ortalama kalp hızı (HR), istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış ve parasempatik yetmezlik lehine yorumlanmıştır [85]. Bizim çalışmamızda kalp hızı değişkenliğinin (HRV), frekansa dayalı spektral analizi incelendiğinde MG'li hasta grubunda hem istirahat halinde hem de tilt sırasında LF, LF/HF ve LF/HF oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekken; HF değeri düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar sempatovagal dengenin artmış sempatik tonus yönüne doğru bozulduğunu ve parasempatik yetmezliğin daha ön planda olduğunu desteklemektedir. Peric ve ark. timoması bulunan 21 MG hastasında 24 saatlik Holter kaydı ile birlikte Ewing batarya

skalasını değerlendirmiş ve bizim sonuçlarımıza benzer şekilde LF, LF/HF artışı ve HF’de azalma saptayarak, sonuçları aynı şekilde sempatovagal dengenin artmış sempatik tonus yönüne doğru bozulduğunu ve aritmi gelişme riskinin arttığını öne sürmüşlerdir. Yirmi bir hastanın hepsinde timoma varlığı nedeniyle mevcut otonomik tutuluş timoma ile ilişkilendirilmiştir [86]. Douchet MP. ve ark.’nın yaptığı bir çalışmada MG hastalarında kalp hızı değişkenliği araştırılmış; 18 MG hastasının 24 saatlik Holter kayıtlarından hem zaman bağımlı parametreler, hem de frekans bağımlı parametreler incelenmiş ve parasempatik belirteçlerin değerlerinde (pNN50, RMSSD, HF) kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük saptanmıştır [85]. Puneeth ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada da 30 MG hastasının 6 saat ilaçsızlık süresinden sonra değerlendirilen kalp hızı değişiklik parametrelerinin parasempatik yetmezlik lehine olduğu ve bu sonuçların da AChR Ab pozitivitesi ile korelasyon gösterdiği görülmektedir [87].

BRS sonuçları incelendiğinde, istirahat sırasında BRS değeri MG hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır ($p=0.048$). Tilt sırasında BRS değeri hasta grubunda 8,3 ms/mmHg (N: > 10 ms/mmHg [79]) saptanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırınca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p=0.069$), MG hastalarında daha düşük olduğu görülmüştür. Elde edilen bu veriler MG’li olgularda kardiyak otonomik tutuluş varlığı lehine değerlendirilebilir [88]. BRS değeri düşük olan hastalar tek tek incelendiğinde; istirahat BRS değeri < 10 ms/mmHg saptanan 19 hastanın 17’sinde AChR Ab pozitif olduğu (p değeri verilemedi), 6’sında ise timomanın eşlik ettiği görüldü. Tilt BRS değeri < 10 ms/mmHg saptanan hastalar incelendiğinde ise 25 hastanın 22’sinde AChR Ab pozitif olduğu ($p > 0.05$) ve 5’inin timoması olduğu görüldü. Sistolik kan basıncı değişikliklerine kalp hızı değişikliğinin regresyon analizi ile hesaplanan BRS, baroresöptör arkını değerlendirmede güvenilir bir yöntemdir. BRS, baroresöptör arkın afferent sinirlerle baroresöptörlerden alınan uyarıyı medullaya ileten, efferent sinirlerle end organlarda oluşan kardiyak vagal ve sempatik yanıtı değerlendirmede güvenilir olduğu gösterilmiştir [77]. Barorefleks merkezi egzersiz sırasında kalp hızını ve sempatik aktivasyonu azaltır. İstirahatte, özellikle uyku halinde ise baroresöptör duyarlılığını (BRS) arttırır [89]. Bu nedenle tilt sırasında baroreseptör duyarlılığının ölçümü, otonomik kardiyak nöropatiyi erken dönemde tespit etmeyi sağlayan, yaygın kullanılan ve sensitif bir yöntemdir. Tilt sırasında BRS bozulmuş olması sonucu ortostatik değişiklikler sırasında sempatik

aktivasyonun yeterince çalışmadığı, bunun sonucu olarak hastalarda ortostatik hipotansiyon ve benzeri semptomların geliştiği düşünülmektedir. Baroresöptör duyarlılığının istirahat halinde azalmış olması, barorefleks arkın doğru çalışıp çalışmadığını saptamada kullanılabilir. Ayrıca bozulmuş barorefleks mekanizması kardiyak ileti bozukluklarına, atriyal fibrilasyona ve ani ölüme neden olabilir [90]. Daha önceki yapılmış çalışmalarda $BRS < 10 \text{ ms/mmHg}$ olması otonomik kardiyak nöropatiyi göstermektedir [79].

MG'li hastalarda kardiyak otonomik disfonksiyonu belirlemek için kullandığımız diğer ölçüm Ewing Batarya Testi idi. Ayrı ayrı sempatik ve parasempatik bozukluk skorlarına baktığımızda hiçbir hastada anormal sonuç elde edilmedi. Sınırdaki parasempatik bozukluğu olan 17 (%56,7) ve sınırdaki sempatik bozukluğun eşlik ettiği 17 (%56,7) hasta saptandı. Dokuz (%30) hastada ise sınırdaki otonomik tutuluş saptandı. Peric ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise MG hastalarında sempatik bozukluk sonuçlarında kontrol grubu ile aralarında anlamlı fark çıkmazken; parasempatik bozukluk ve toplamda otonomik bozukluk sonuçlarında MG hastalarında anlamlı ölçüde bozukluk saptanmıştır [86]. Bizim çalışmamızda çıkan anormal bozukluk oranları, Peric ve ark. yapmış olduğu çalışma sonuçlarına göre daha düşüktür. Bunun nedenlerinin ne olabileceğine baktığımızda; bizim çalışmamızda MG hasta grubunun yaş ortalamasının daha düşük olması, timektomi uygulanan 21 hastanın sadece 8'inde timoma varlığı ve MGFA sınıflandırmasında klinik kategorisi daha iyi olan kişi sayısının daha fazla olması ile ilişkilendirilebilir. Ewing Batarya Testine göre sınırdaki otonomik tutuluş olan hastalarda otonom tutulumun varlığı, bu teste eklediğimiz iki değişken ile geliştirilen modifiye Ewing Batarya Testi ile tespit etmeye çalışıldı. Parasempatik bozukluğu gösteren bir parametre olan E/I oranını, Ewing Batarya testinde kullanılan diğer parasempatik bozukluğu gösteren testlere ekledik. Ayrıca, sempatik bozukluğu gösteren diastolik kan basıncı değişimini de diğer testlere ekleyerek sempatik değerlendirmeyi modifiye ettik [78]. Ewing batarya skoruna göre MG'li hastalarda ne parasempatik ne de sempatik bozukluk gözlenmezken; modifiye Ewing skoruna göre 3 MG hastasında parasempatik bozukluk saptanmıştır. Kişi sayısının az olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır, bu 3 kişi ayrıntılı olarak incelendiğinde: 2'sinin erkek, 1'inin kadın olduğu; 3'ünde de AChR Ab pozitif ve daha çok ekstremitelerde etkilenmenin olduğu ve 2'sinin İVİG tedavisi aldığı görülmüştür.

Çalışmamızda, hemodinamik ve otonomik parametreler baz alındığında hasta grubunda parasempatik bozukluk lehine daha güvenilir sonuçlar elde edilmesine rağmen Ewing batarya testine göre anlamlı fark saptanmamıştır, ayrıca Ewing batarya testinin yapılmasının zor olması ve skorlamanın karışıklıklara yol açabileceği de göz önünde bulundurularak günümüzde Ewing batarya testi yerine diğer KHD ve BRS değerlendirme yöntemlerinin kullanılması daha güvenilir olabilir. Ewing batarya skorunda anormal sonuç çıkmamasına rağmen, normal ve borderline sonucu çıkan hastalar kendi içlerinde karşılaştırıldığında gruplar arasında cinsiyete göre bir fark saptanmadı. Hastalar AChR Ab pozitifliğine göre karşılaştırıldığında yine aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Timektomi sonucu timoma olarak saptanan hastalar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmadı, İVİG tedavisi alan ve almayan hastalar arasındaki karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Bazı MG hastalarında otonomik disfonksiyonun, timoma dokusundan hem nöronal, hem de müsküler otoantijenlerin salınması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [7]. Özellikle timomanın eşlik ettiği ve geç başlangıçlı bazı MG olgularında hem iskelet kasındaki hem de kalp kasındaki dokulara bağlanan striational antikorlar gösterilmiştir. Bu antikorlar özellikle kas proteinlerinden titin ve ryanodin reseptörlerine karşı oluşturmaktadırlar ve MG'in şiddeti ile koreledirler [4,91,92].

Vernino S. ve ark. timomalı 201 hastayı 4 grupta incelemişler. İkiyüzbir hastanın 103'ü sadece MG hastalığı olan, 23'ü MG ile birlikte başka nörolojik hastalığı olan, 14'ü MG dışında başka nörolojik hastalığı olan ve 61 tanesi de herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan olguları içermektedir. Bu hastaların diğer nörolojik hastalıkların, kökeninde yine otoimmünitenin sorumlu olduğu; myozit, limbik ensefalit, otonomik nöropati, subakut işitme kaybı ve nöromüsküler hipereksitabilite oluşturmaktaydı. Hastaların serumundan çalışılan nöronal otoantikorlar (gangliyonik AChR Ab, VGKC Ab, GAD 65 Ab, CRMP-5 Ab, ANNA-1 Ab) ve müsküler otoantikorların (AChR-bağlayıcı, AChR- modüle edici, AChR- bloke edici ve Striational Ab) içerisinde otonomik nöropati ile en çok ilişkili antikor olarak gangliyonik AChR Ab gösterilmiştir [7]. 2001 yılında ise yine Vernino S. ve ark. tarafından subakut otonomik nöropatisi olan 7 MG hastası incelenmiş; bunların hepsinde müsküler nikotinik AChR Ab pozitif saptanmış, 3 hastada ise (hepsinde timoma mevcut) nikotinik gangliyonik AChR Ab

pozitif saptanmış ve otonomik nöropati semptomlarının asetilkolinesteraz inhibitörleri ile gerilediği görülmüştür [82].

Bazı MG hastalarının iskelet kaslarında mononükleer hücre birikimlerinin olduğu bilinmektedir fakat bu durumun hastalarda klinik olarak myopatiye neden olmadığı düşünülmektedir [93]. Buna rağmen bazı MG hastalarında otoimmün aracılı miyokardit ve/veya myozit geliştiği de bildirilmiştir [6]. Suzuki S. ve ark. tarafından 2009 yılında yayınlanan bir çalışmada: 924 MG hastası incelenmiş ve bunların 8'inde (%0,9) inflamatuvar myopatinin eşlik ettiği görülmüş. İnflamatuvar myopatilerin ciddi MG hastalarında ve antistriational otoantikorun bulunduğu 40-60 yaş arası hastalarda olduğu gösterilmiş. Miyokarditin MG başlangıcından sonra olduğu ve buna timoma ve anti-Kv 1.4 antikorların eşlik ettiği; miyozitin ise MG başlangıcı sırasında ya da öncesinde olduğu saptanmış. Bu ve benzer çalışmalar, bazı MG hastalarında kalp ve iskelet kasının otoimmün birer hedef olduklarını desteklemektedir [94].

MG hastalarında eşlik eden kardiyovasküler hastalıklardan en çok miyokarditin nedeni araştırılmakla birlikte; Guglin ve ark. tarafından 108 MG hastası üzerinden yapılan bir derlemede MG hastalarının kontrol grubuna göre çeşitli aritmiler, kalp yetmezliği ve ani ölüm gibi semptomatik kalp hastalıklarına sahip olmaya daha meyilli oldukları sonucu çıkmıştır [3].

Diğer taraftan MG'de otonom sinir sistemini, sempatik ve parasempatik sistemi araştıran çalışmalar da mevcuttur. 1991 yılında Romanya'dan yapılan bir çalışmada: ön kol iskemisi, ayağa kalkma ve egzersiz testleri ile kontrol grubunun idrarında norepinefrin (NE) atılımı artarken; MG hastalarının idrarında epinefrin (E) atılımının arttığı görülmüş ve bu durumun MG hastalarının sempatik sistemindeki yetmezlik ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [95].

Hem tanıda hem de tedavide sıklıkla başvuru alan antikolinesterazlar (AKE)'ın kalp üzerinde parasempatometik etkileri vardır, kalp hızında düşme, kardiyak outputta azalma, hipotansiyon, ileti blokları ve hatta atriyal fibrilasyona bile yol açabilirler [96]. Glukokortikoid tedavisi öncesi ve sonrasındaki sistolik kan basıncı değerlerini inceleyen bir çalışmada steroid kullanan hastalarda geceleri kan basıncında düşüklükler saptanmıştır [97]. Muhtemelen bu nedenlerle MG hastalarında kalp hızı ve kan basıncı değişkenliğinin araştırıldığı başka bir çalışmada hastaların tetkik öncesi 6 saat ilaçsız olmalarına özen gösterilmiştir [87]. Hastaların kullanmış oldukları oral tedavilerinin en son kullanım süresi ile testin yapılması arasında geçen süre standardize

edilememiş olup özellikle performans gerektiren valsalva, handgrip, derin inspirasyon gibi manevralarda etkilenme olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda MG'li olgularda, kalp hızı değişkenliğinin frekansa dayalı spektral analizi incelendiğinde hem istirahat hem de tilt sırasında LF ve LF/HF oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. HF değeri ise düşük saptanmıştır. Bu bulgular sempatovagal dengenin artmış sempatik tonus yönüne doğru bozulduğunu ve parasempatik yetmezliğin daha ön planda olduğunu desteklemektedir. Ayrıca istirahat BRS değeri MG hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Tilt sırasında BRS değeri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da MG hasta grubunda normalden düşük saptanmıştır. Dolayısı ile MG hasta grubunda kardiyak otonomik tutulumu desteklemektedir. Çalışmamızda timomalı olgularda otonomik tutulum arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi, bu durum timomalı olgu sayısının az olması ile ilişkilendirilebilir. Sonuçta, MG'li olgularda noninvaziv yöntemler ile kalp hızı değişkenliği ve BRS değerlendirilerek eğer otonomik bozukluk saptanırsa kardiyak morbidite ve mortalite açısından alert olunabilir.

6. ÖZET

Myastenia Gravis’li Hastalarda Kalp Hızı Değişkenliğinin Değerlendirilmesi ve Kardiyak Otonomik Profil

Bu çalışmanın amacı; MG’li olgularda noninvaziv kardiyovasküler refleks testleri kullanarak kardiyak otonomik profili değerlendirmek ve kardiyak otonomik tutuluş saptanırsa bu durumun hastalarda timoma varlığı veya AChR Ab pozitifliği ile ilişkili olup olmadığını göstermekti.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöromüsküler Hastalıklar Polikliniğinde takipli yaşları 25-69 arasında değişen 30 MG’li hasta (15 E, 15 K) dahil edildi. Yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı kişi de kontrol grubu olarak belirlendi. Diabetes mellitus gibi kronik sistemik hastalığı olan, daha önce tanı almış kardiyak hastalığı bulunan, sigara içen ve otonom sinir sistemini etkileyen ilaç kullanım öyküsü olan kişiler çalışmaya alınmadı. Otonom disfonksiyonu değerlendirmek için hem Tasc Force Monitör aleti (kardiyak hemodinamik ve otonomik parametreler), hem de Ewing Batarya Testi kullanıldı. Ayrıca Ewing Batarya Testine iki değişken daha eklenerek Modifiye Ewing Batarya Testi elde edildi.

Yapılan testler sonucunda MG’li olguların ve kontrol grubunun hemodinamik parametreleri karşılaştırıldığında; MG’li olgularda SKB ve DKB ortalamalarının daha yüksek olduğu görüldü. Kalp hızı değişkenliğinin spektral analiz sonuçlarında ise LF ve LF/HF oranının daha yüksek, HF değerinin daha düşük olduğu ayrıca BRS değerinin de daha düşük olduğu saptandı. Bu sonuçlar MG’li olgularda sempatovagal dengenin artmış sempatik tonus yönüne doğru bozulduğunu ve parasempatik yetmezliğin daha ön planda olduğu lehine yorumlandı. Çıkan sonuçlar için alt grup analizleri yapıldığında timoma varlığı ve AChR Ab pozitifliği ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Orijinal ve Modifiye Ewing Batarya Skoru sonuçları incelendiğinde MG’li olguların hiçbirisinde anormal sonuç yani otonomik tutuluş izlenmedi. Modifiye Ewing Batarya Skoru sonuçlarında ise sadece 3 MG’li hastada parasempatik bozukluk saptandı.

MG hastalarında noninvaziv yöntemler kullanılarak kardiyak otonomik fonksiyonu belirlemek yüksek prediktif değere sahiptir. Erken dönemde otonom disfonksiyonu belirleme ve kardiyovasküler hastalığın erken tedavisi ile morbidite ve mortalite azaltılabilir. Bu sayede otonom disfonksiyona bağlı oluşan ani ölüm ve aritmiler önlenabilir.

Anahtar kelimeler: Myastenia Gravis, Baroreseptör sensitivitesi, Kalp hızı değişkenliği, Kardiyak otonomik tutuluş.

7. ABSTRACT

Assessment of Heart Rate Variability and Cardiac Autonomic Profile in Patients with Myasthenia Gravis

In this study we aimed to assess cardiac autonomic profile of patients with MG by using noninvasive cardiovascular reflex tests and to detect that whether it associates with thymoma and AChR Ab positivity or not if cardiac autonomic involvement is detected.

30 patients (15 male, 15 female) with MG who are being followed by Akdeniz University Faculty of Medicine Neuromuscular Disorders outpatient clinic were included in the study. 30 healthy people whose ages and genders are concordant were defined as control group. People who have chronic systemic diseases such as diabetes mellitus, previously diagnosed with cardiac disease, smoke or have a history of drug use that affects autonomic nervous system were excluded. Tasc Force Monitor tool (cardiac hemodynamic and autonomic parameters) and Ewing Battery Test were used to assess autonomic dysfunction. Besides, Modified Ewing Battery Test was obtained by adding two variables to the Ewing Battery Test.

Hemodynamic parameters were compared between the two groups and it was seen that mean values of SBP and DBP were higher in the patient group than control group. LF and LF/HF ratios were higher but HF and BRS values were lower in the results of spectral analysis of heart rate variability. These results were interpreted as follows: sympathovagal balance is impaired in the direction of increased sympathetic tone and parasympathetic failure is more prominent in MG patients. There is no significant relationship with the presence of thymoma and AChR Ab positivity in subgroup analyses of results. None of the patients with MG had abnormal results (autonomic involvement) of Original and Modified Ewing Battery Score. Parasympathetic disorders were detected in only 3 patients' Modified Ewing battery score results.

Determining cardiac autonomic function by using noninvasive methods among patients with MG has a high predictive value. Identifying autonomic dysfunction at an early stage and early treatment of cardiovascular diseases can reduce morbidity and mortality. In this way, autonomic dysfunction induced arrhythmias and sudden deaths can be prevented.

Key words: Myasthenia Gravis, Baroreceptor sensitivity, Heart rate variability, Cardiac autonomic dysfunction.

8. KAYNAKLAR

1. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24(1): 17-20.
2. Ropper A and Samuels M. Adams and Victor's Principles of Neurology, Eighth Edition, McGraw-Hill 2006; 1258.
3. Guglin M. Cardiac disease in myasthenia gravis: a literature review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2003; 4(4): 199-203.
4. Romi F. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. *Arch Neurol* 2005; 62(3): 442-6.
5. Gilhus NE. Myasthenia Gravis and the Heart. Review Article. *ACNR* 8(5): 9-10.
6. Hofstad H. Heart disease in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1984; 70(3): 176-84.
7. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(21): 7270-5.
8. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006; 116(11): 2843-54.
9. Ertekin C. Santral ve Periferik EMG 2006, İzmir.
10. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330(25): 1797-810.
11. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol* 2002; 2(10): 797-804.
12. Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505: 326-32.
13. Yi Q, Pirskanen R, Lefvert AK. Human muscle acetylcholine receptor reactive T and B lymphocytes in the peripheral blood of patients with myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1993; 42(2): 215-22.
14. Marx A. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 2013; 12(9): 875-84.
15. Berrih-Aknin S. Ectopic germinal centers, BAFF and anti-B-cell therapy in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2013; 12(9): 885-93.
16. Carlsson B. Different HLA DR-DQ associations in subgroups of idiopathic myasthenia gravis. *Immunogenetics* 1990; 31(5-6): 285-90.
17. Cavalcante P. Epstein-Barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus. *Ann Neurol* 2010; 67(6): 726-38.
18. Gilhus NE. Myasthenia and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2012; 25(5): 523-9.

19. Kawakami Y. Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. *Neurology* 2011; 77(20): 1819-26.
20. Hoch W. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7(3): 365-8.
21. McConville J. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004; 55(4): 580-4.
22. Oh SJ. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. *J Clin Neurol* 2009; 5(2): 53-64.
23. Chan KH. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007; 36(5): 651-8.
24. Grob D. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37(2): 141-9.
25. Weinberg DH. Ocular myasthenia gravis: predictive value of single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 1999; 22(9): 1222-7.
26. Cogan DG. Myasthenia Gravis: A Review of the Disease and a Description of Lid Twitch as a Characteristic Sign. *Arch Ophthalmol* 1965; 74: 217-21.
27. Pal S, Sanyal D. Jaw muscle weakness: a differential indicator of neuromuscular weakness--preliminary observations. *Muscle Nerve* 2011; 43(6): 807-11.
28. Bradley WG. *Neurology in clinical practice: The neurological disorders*. Butterworth-Heinemann Elsevier 2008.
29. Sanders DB. Clinical features of myasthenia gravis. , *Handbook of Clinical Neurology* 2008; 91: 229-52.
30. Mantegazza R. A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy. *J Neurol* 1990; 237(6): 339-44.
31. Simpson JA. Myasthenia gravis: a new hypothesis. *Scot Med J* 1960; 83(5): 419-36.
32. Bever CT Jr. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983; 14(5): 516-9.
33. Feng HY. A retrospective review of 15 patients with familial myasthenia gravis over a period of 25 years. *Neurol Sci* 2012; 33(4): 771-7.
34. Leite MI. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008; 131(Pt 7): 1940-52.
35. Corda D. Familial autoimmune MuSK positive myasthenia gravis. *J Neurol* 2011; 258(8): 1559-60.
36. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48(12): 1246-52.

37. Eymard B, Berrih-Aknin S. Role of the thymus in the physiopathology of myasthenia. *Rev Neurol (Paris)* 1995; 151(1): 6-15.
38. Nancy P, Berrih-Aknin S. Differential estrogen receptor expression in autoimmune myasthenia gravis. *Endocrinology* 2005; 146(5): 2345-53.
39. Klein R. Autoimmune associations and autoantibody screening show focused recognition in patient subgroups with generalized myasthenia gravis. *Hum Immunol* 2013; 74(9): 1184-93.
40. Suzuki S. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis* 2011; 740583.
41. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *Eur J Neurol* 2007; 14(6): 617-20.
42. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 475-90.
43. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014; 48-49: 143-8.
44. Bartoccioni E. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology* 2006; 67(3): 505-7.
45. Nirula A. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(1): 119-24.
46. van der Neut Kolfchoten M. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science* 2007; 317(5844): 1554-7.
47. Higuchi O. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 418-22.
48. Jaretzki A 3rd. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(1): 327-34.
49. Meriggioli MN, Sanders DB. Myasthenia gravis: diagnosis. *Semin Neurol* 2004; 24(1): 31-9.
50. Phillips LH 2nd, Melnick PA. Diagnosis of myasthenia gravis in the 1990s. *Semin Neurol* 1990; 10(1): 62-9.
51. Sethi KD, Rivner MH, Swift TR. Ice pack test for myasthenia gravis. *Neurology* 1987; 37(8): 1383-5.
52. Sanders DB, Massey JM. Clinical features of myasthenia gravis. *Handb Clin Neurol* 2008; 91: 229-52.
53. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8(5): 427-38.

54. Oh SJ. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992; 15(6): 720-4.
55. Gilchrist JM, Sachs GM. Electrodiagnostic studies in the management and prognosis of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 2004; 29(2): 165-90.
56. Meriggioli MN, Sanders DB. Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84(8): 627-38.
57. Chhabra S, Pruthvi BC. Ocular myasthenia gravis in a setting of thyrotoxicosis. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(2): 341-3.
58. Misra I. Myasthenia gravis presenting like guillain-barre syndrome. *Case Rep Neurol* 2012; 4(3): 137-43.
59. Punga AR, Stalberg E. Acetylcholinesterase inhibitors in MG: to be or not to be? *Muscle Nerve* 2009; 39(6): 724-8.
60. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984; 15(3): 291-8.
61. Witte AS. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984; 15(6): 602-5.
62. Meriggioli MN. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology* 2003; 61(10): 1438-40.
63. Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 2003; 53(1): 29-34.
64. Tindall RS. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 681: 539-51.
65. Drachman DB. Therapy of myasthenia gravis. *Handb Clin Neurol* 2008; 91: 253-72.
66. Buckingham JM. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg* 1976; 184(4): 453-8.
67. Guyton AC, Guyton HJ. *Textbook of Medical Physiology*. 9th edition ed 1996; 769-80.
68. Naschitz JE. The patient with supine hypertension and orthostatic hypotension: a clinical dilemma. *Postgrad Med J* 2006; 82(966): 246-53.
69. Kardelen F. Diyabetik Otonomik Nöropatinin Belirlenmesinde Kalp Hızı Değişkenliği. *Antalya* 2001; 5-38.
70. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46(3): 873-80.
71. Mathias CJ. Autonomic diseases: management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 Suppl 3: iii42-7.

72. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13(1): 36-44.
73. Kayıkçıoğlu M. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001; 29: 238-45.
74. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285(6346): 916-8.
75. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(5): 1043-65.
76. La Rovere MT. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351(9101): 478-84.
77. Beitzke M. Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency. *Auton Neurosci* 2002; 97(1): 45-54.
78. Aydemir M. Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010; 19(3): 255-61.
79. Boysen A. Autonomic function testing in children and adolescents with diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(5): 261-4.
80. O'Suilleabhain P, Low PA, Lennon VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. *Neurology* 1998; 50(1): 88-93.
81. Balestra B. Antibodies against neuronal nicotinic receptor subtypes in neurological disorders. *J Neuroimmunol* 2000; 102(1): 89-97.
82. Vernino S, Cheshire WP, Lennon VA. Myasthenia gravis with autoimmune autonomic neuropathy. *Auton Neurosci* 2001; 88(3): 187-92.
83. Rakocevic G. Myasthenia gravis, thymoma, and intestinal pseudo-obstruction: a case report and review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2003; 5(2): 93-5.
84. Hayano J. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990; 81(4): 1217-24.
85. Douchet MP. Paradoxal lowering of parasympathetic indices in myasthenic patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92(6): 711-7.
86. Peric S. Cardiac autonomic control in patients with myasthenia gravis and thymoma. *J Neurol Sci* 2011; 307(1-2): 30-3.
87. Puneeth CS. Heart rate and blood pressure variability in patients with myasthenia gravis. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16(3): 329-32.
88. Buob A. Parasympathetic but not sympathetic cardiac dysfunction at early stages of Parkinson's disease. *Clin Res Cardiol* 2010; 99(11): 701-6.

89. Smit AA. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999; 519 Pt 1: 1-10.
90. Gunal DI. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with disease-related parameters. *Eur Neurol* 2002; 48(1): 1-5.
91. Aarli JA. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clin Exp Immunol* 1990; 82(2): 284-8.
92. Mygland A. Ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis patients with a thymoma. *Ann Neurol* 1992; 32(4): 589-91.
93. Aarli JA. Inflammatory myopathy in myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 1998; 11(3): 233-4.
94. Suzuki S. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009; 66(11): 1334-8.
95. Stoica E, Enulescu O. Deficiency of sympathetic nervous system function in myasthenia. *J Auton Nerv Syst* 1992; 38(1): 69-76.
96. Arsura EL. Adverse cardiovascular effects of anticholinesterase medications. *Am J Med Sci* 1987; 293(1): 18-23.
97. Liote F, Osterland CK. Autonomic neuropathy in systemic lupus erythematosus: cardiovascular autonomic function assessment. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(10): 671-4.