

Miyastenia Gravis ve Diğer Nöromusküler İleti Bozukluğu Hastalıkları

Mecbure Nalbantoğlu, Nurten Uzun Adatepe

Nöromusküler bileşke, sinir ve kas arasında biyoelektriksel faaliyetin geçişi için özelleşmiş bir yapıdır. Presinaptik bölge, sinaptik aralık ve postsinaptik kas membranı olmak üzere üç farklı bölgeden oluşur. Nöromusküler ileti, presinaptik bölgeden kalsiyum aracılı asetilkolin (Ach) salınımı ve Ach'nin postsinaptik membrandaki asetilkolin reseptörlerine (AchR) bağlanmasına dayanır. Nöromusküler kavşak hastalıklarının çoğu edinsel ve presinaptik, sinaptik, postsinaptik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkarlar (1,2). Postsinaptik bozukluk sonucu oluşan Miyastenia Gravis (MG), nöromusküler ileti bozuklukları arasında en sık rastlanandır.

Miyastenia Gravis Hastalığı

MG, nikotinic AchR'ne karşı oluşan antikorların neden olduğu nöromusküler iletim kuruşu sonucu ortaya çıkan, dalgalı kas güçsüzlüğü ile giden otoimmün bir hastalıktır (3,4).

Epidemiyoloji

Birçok Avrupa ülkesi ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen farklı değerler MG'in insidansının 4-15 milyon/yıl, prevalansının ise 45-150 milyon arasında değiştiğini göstermektedir. Çalışmalarda son 50 yılda MG prevalansında artma ve ölüm oranında düşme eğilimi olduğu gösterilmiştir. Bunun başlıca nedeni tanıdan sonra yaşam süresinin artmasıdır. Etkili immünoterapi ve yoğun bakım koşulları sağlanmasının öncesindeki dönemde, solunum yetmezliği nedeniyle mortalite %20-30, devam eden bulgular %20, spontan remisyon %25, geç remisyon %25 şeklinde dağılım göstermekteydi. Doğal seyrinde mortalitesi yüksek olabilecek bu hastalıkta normal bir yaşantı için tedavinin ayrı bir önemi vardır (3,5,6,7-14).

Daha çok genç yaş grubunu etkilediği sanılan MG'in son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu, insidansının 50 yaş ve üzerinde de yükselmiş olduğunu ortaya koyulmuştur. En sık başlangıç yaşı kadınlarda 20-30 yaş ve 50 yaş üstü olacak şekilde bimodal, erkeklerde ise 50 yaşın üstündedir. Bir başka deyişle genç yaşlarda kadınlarda daha sık görülürken, ileri yaşta her iki cinste de eşit oranda görüldüğü söylenebilir. Diğer otoimmün hastalıklardakine benzer şekilde, hastaların aile üyelerinde hastalık gelişme olasılığı genel nüfusa göre yaklaşık 1000 kat fazladır. Vakaların %5-7'si aileseldir, ancak Mendelyan kalıtım paterni gösterilmemiştir (3,5-7-16).

Klinik Bulgular

MG'in oküler ve jeneralize olmak üzere iki klinik formu vardır. Oküler formda güçsüzlük, göz kapakları ve ekstraoküler kaslara sınırlıdır. Jeneralize miyastenik hastalarda ise bunlara ek olarak bulber, ekstremit ve solunum kaslarında da değişik derecelerde güçsüzlük olur. Miyastenik güçsüzlük tipik olarak, gün içinde dalgalanır, genellikle sabah en azdır, gün ilerledikçe özellikle tutulan kasların uzun kullanımından sonra kötüleşir (3,4,6,17).

Hastaların yaklaşık %50'si ptoz ve diplopi ile hekime başvurur. Bunların da hemen hemen yarısı yaklaşık iki yıl içinde jeneralize MG'e dönüşür (4,6), bunlara bulber (oro-faringeal) ve ekstremit kaslarının güçsüzlüğü eklenir. Bulber tutulumu olan hastalarda dil, yumuşak damak, masseter ve boyun kasları tutulur. Bulber belirtiler arasında; nazone konuşma, çiğneme, yutma güçlüğü, hastalığın en ağır halinde de solunum güçlüğü yer alır (3). Hastalık oküler kaslardan başlayabildiği gibi bulber kaslardan da başlayabilir. MG'li hastaların %20 kadarında ise güçsüzlük, ekstremit ve gövde kaslarında başlar ve bu başlangıç şekli daha çok gençlerde görülür (3,18).

Ptoz, unilateral veya bilateral olabilir, bilateral olduğu zaman asimmetrik olması dikkat çekicidir. Orbikülaris oküli kasının güçsüzlüğü MG'de tipiktir. Ekstraoküler kas tutulumu genellikle bilateral ve belli bir sinir innervasyon alanı veya belli bir beyinsapı bölgesinin tutulumu gibi bir paterne uymaz. İç rektuslar etkilenen kasların başında gelir, genellikle pupillalar tutulmaz, ancak literatürde pupilla disfonksiyonu saptanan miyastenik hastalar bildirilmiştir. Genellikle bilateral olan yüz kaslarının güçsüzlüğü, ağızın horizontal yerine vertikal yönde kayması ile karakterize tipik bir gülüşe neden olur (3,4,19,20). Ekstremit kaslarında güçsüzlük kollarda proksimal ve distal, bacaklarda ise daha çok proksimal kasların tutulumu şeklindedir. En çok tutulan kaslar triseps, el parmak ekstansörleri, iliopsoas, deltoid ve hamstring kaslarıdır. Derin tendon refleksleri genellikle normaldir (3,17).

Hastalığın gidiş değişken, genellikle ilerleyicidir. Maksimal güçsüzlük hastaların üçte ikisinde ilk yıl boyunca gelişir. Hastaların %15-25'inde genellikle ilk üç yıl içinde ağır solunum yetmezliği ile giden miyastenik kriz görülür. Yıllar içinde miyastenik yakınmalar azalır, ancak hastalık remisyon ve relapslarla giden dalgalanmalarla seyreder (3,4,17).

Tedavi edilmeyen güçsüzlük 15-20 yıl sonra kalıcı hale gelir ve en çok etkilenen kaslarda atrofi gelişebilir. Hastaların klinik durumlarını belirlemek için modifiye Osserman sınıflaması kullanılır (**Tablo 1**) (21).

Ayrıntı tanıda oküler, bulber ve ekstremitelerde kaslarında güçsüzlük yapan musküler distrofi, motor nöron hastalığı, progresif bulber palsi, multipl skleroz, oftalmopleji, psödobulber palsi, nörotik bozukluklar (psikonörozlar) gibi hastalıklar düşünülebilir (22).

Miyastenik belirtileri kötüleştiren faktörler emosyonel sarsıntı, hipo/hipertiroidizm, enfeksiyonlar gibi sistemik hastalıklar, menstruasyon dönemleri ve nöromusküler iletiyi etkileyen ilaçlardır (**Tablo 2**). Gebelik ve lohusalık dönemleri de hastalığın gidişini etkileyen faktörlerdir, ancak bu etkilenmenin hangi yönde olacağı değişkenlik gösterir (3,4,6,23).

MG, otoimmün tiroid hastalığı, daha nadir olarak da sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit, psöriyazis, pernisiyöz anemi, otoimmün aplastik anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir (3,4).

Miyastenik ve Kolinerjik Krizler

Miyastenik kriz, MG'in solunum ve bulber disfonksiyonla giden akut bir alevlenmesidir. Kolinerjik kriz, asetilkolinesteraz (AKE) ilaçların aşırı dozda alınmasıyla meydana gelen benzer tabloya yol açan bir durumdur. Bu aşamadaki hastalarda solunum desteğini sağlamak oluşum mekanizmaları farklı olan her iki tablo için de önemlidir. **Tablo 3**'te bu iki kriz arasındaki farklı klinik bulgular özetlenmiştir (3,5,25,26).

Yoğun bakımda solunum desteği ile takip edilen hastalarda miyastenik ve kolinerjik kriz ayrımı yapılmadığında 4-10 gün süre ile tüm ilaçların kesilmesi de bir seçenektir. Bu ilaçsızlık döneminde kolinerjik ilaç duyarlılığı artacağı için, sonrasında tekrar düşük dozlarda AKE'lara başlandığında dramatik iyileşmeler görülebilmektedir (22).

Subakut solunum yetersizliği farklı klinik tablolara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Ayrıntı tanıda, elektrolit anormallikleri veya asit-maltaz eksikliğine bağlı miyopatiler, *Guillan-Barre* sendromu gibi nöropatiler, botulismus, organofosfor zehirlenmesi, AKE enzim inhibitörleri, *Lambert-Eaton* miyastenik sendromu (LEMS), servikal omurilik veya beyinsapı basıları düşünülmelidir (26).

Tablo 1. Modifiye Osserman sınıflaması.	
Evre I	Oküler semptomlar
Evre II A	Hafif jeneralize
Evre II B	Orta derecede jeneralize
Evre III	Fulminan
Evre IV	Kas atrofi bulguları

Tablo 2. Nöromusküler iletiyi bozan ve MG'de kullanılması sakıncalı ilaçlar.

Bazı antibiyotikler	Telitromisin, aminoglikozidler (gentamisin, streptomisin, tobramisin, amikasin, kanamisin, neomisin ve diğerleri), linkomisin, sulfonamid, trimetoprim+sulfametaksazol, tetrasiklin, kloramfenikol, polimiksin
Bazı antiepileptikler	Fenitoin
Antiaritmikler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri	Prokainamid, propranalol, lidokain ve diğerleri
Kinin, kinidin türevleri	Klorokin
Narkotik analjezikler	Morfin vs.
Kontrast maddeler	İyotlu radyografik kontrastlar, gadolinyum
Bazı hormonlar	Tiroid hormonu, adrenokortikotropik hormon, oksitosin
Kürar ve türevleri	d-tubokürarin, süksinilkolin
Magnezyum tuzları	Magnezyumlu laksatif ve antiasitler
Trankilizan ve barbitüratlar	
Lityum	
Kortikosteroidler	
Östrojen içeren preparatlar	
D-penisilamin	
Statinler	Atorvastatin vs.

Tablo 3. Miyastenik ve kolinerjik krizler arasındaki klinik farklılıklar.

	Miyastenik kriz	Kolinerjik kriz
Göz	Midriyazis	Miyozis, uzağa bakışta akomodasyon bozukluğu
Solunum	Kas güçsüzlüğüne bağlı solunum güçsüzlüğü	Bronkokonstrüksiyon ve bronş salgısında artış
Kardiyovasküler	Taşikardi	Bradikardi
Gastrointestinal	Konstipasyon	İshal, karında kramplar
Deri	Suluk ve soğuk	Hiperemik ve sıcak

Seropozitif hastalarda seronegatiflere göre miyastenik krizlerin daha ağır; erken başlangıç yaşlı timektomi yapılmamış hastalarda da timektomi yapılmış hastalara göre daha ağır ve sık krizler görüldüğü söylenmektedir. Geç başlangıçlı hastalarda ise timektomi durumuna göre böyle bir farktan bahsedilmemektedir. 27 MG'li hastada timektomi sonrasındaki dönemde %5.2 oranında miyastenik krizlerin görülebileceği söylenmektedir (28).

Miyastenik krizde, destekleyici tedavi ve krizi tetikleyen nedenlerin düzeltilmesine ek olarak immünmodülatuar/immünsupresif tedaviler ve AKE'lar kullanılır. Yeni başlamış solunum yetersizliği, hava yolunun korunmasında yetersizliğe neden olan ilerleyici bulber güçsüzlük, şiddetli ekstremitte ve gövde güçsüzlüklerinde MG'li hastalar nörolojik yoğun bakım ünitelerinde takip edilmeli ve lüzumu halinde mekanik ventilatör ile solunum desteği verilmelidir (3,5,25,26,29) .

Sınıflandırılması

MG'î alt tiplere ayırmak, patogenezi, tanı ve tedaviye yaklaşım açısından yararlıdır. Hastalık, tutulan kaslara, başlangıç yaşına, antikor ve timoma varlığına göre sınıflandırılır (**Tablo 4**). En klasik formu; jeneralize, erken başlangıçlı, anti-AchR pozitif ve timomasız formdur (3).

Oluların yaklaşık %10-20 kadarında hastalık, oküler kaslara sınırlı kalır. İki yıl boyunca sadece oküler kaslara sınırlı kalan MG'in artık diğer kaslara yayılmayacağı düşünülür ve oküler MG'den söz edilir. Oküler MG daha çok yaşlı erkek hastalar ve prepubertal dönemde görülür. Oküler bulgular olsun veya olmasın bulber ve ekstremitte kaslarında güçsüzlük olması durumunda jeneralize MG'den söz edilir. Jeneralize MG'lerin de bir alt tipi olan kavşak tipi MG sadece ekstremitte kaslarına sınırlı olup, oldukça nadir görülür (3,6,20,29).

Tablo 4. Miyastenia gravis hastalığının sınıflandırılması.	
Tutulan kaslara göre	Jeneralize Oküler
Başlangıç yaşına göre	Erken (40-50 yaş öncesi) Geç (40-50 yaş sonrası)
Antikora göre	Anti- AchR pozitif Anti- MuSK pozitif Seronegatif
Timoma varlığına göre	Timomali Timomasız

Jeneralize MG'li hastaların %85-90 kadarının serumunda anti-AchR antikorunu bulur. Bu antikorun bulunmadığı hastaların %30-50 kadarında ise anti-MuSK antikorunu görülür. Anti-MuSK pozitif MG, daha çok kadınlarda görülür, çocuklarda enderdir, bulber belirtiler ön planda olmak üzere genellikle jeneralize seyrederek. Agrin reseptörü olan membran proteini LRP4'e (düşük dansiteli lipoprotein reseptörü ilişkili protein 4) karşı antikorlar da yakın zamanda tanımlanmıştır, bu alt grubun daha çok orta yaşlı kadınlardan oluştuğu söylenmektedir. Hastaların geri kalan kısmında ise henüz antikor saptanmamıştır. Bunlar "seronegatif MG" olarak isimlendirilir. Oküler MG'de jeneralize MG'ye göre seronegatiflik oranı yüksektir. Seronegatif MG, hafif belirtilerle seyredildiği gibi kriz gelişen ağır hastalar da olabilir (3,6,17,20,29-37).

Miyastenik hastaların yaklaşık %75'inde timik anomaliler vardır. En sık anormallik timik hiperplazidir ve %60-70 oranında bulunur. Timik hiperplaziyi sıklık açısından timoma izler ve hastaların yaklaşık %10-15'inde timoma bulunur. Daha nadiren atrofik ve normal timus dokusuna rastlanır. Oniki yıllık timektomi verilerinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada ise %48 hiperplazik, %24 timoma, %19 normal ve %9 oranında atrofik timus dokusuna rastlanmıştır (38). Radyolojik olarak invazif timoma saptanan hastaların dahil edilmediği, 100 MG hastasının timektomi sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada; 76'sında hiperplazi, 7'sinde atrofi, 8'inde timoma saptanmış, 9'unda ise normal timus dokusu bulunmuştur (39). MG ile ilişkili timik tümör nedeni ile opere edilen hastaların %13.3'ünde histolojik olarak timik tümör saptanmıştır. Bunların %76.6'sında timoma ve %23.4'ünde timik karsinom izlenmiştir (40) Timomali hastalarda genellikle AchR antikorunu pozitifdir. Kırkbir genel fikir, yüksek antikor titresinin timik hiperplazide görüldüğü, orta düzeyde antikor titresini ile bunu timomanın izlediği, en düşük titrelerin ise atrofik veya normal timus dokusu ile ilişkili olduğu yönündedir (42-45). Bir çalışmada ise timoma ile normal timus dokusu arasında antikor titrelerinde fark olmadığı bildirilmiştir (46). Gençlerde ve oküler MG'lerde timoma nadirdir. Erken başlangıçlı MG'de timik hiperplazi daha sık görülürken, geç başlangıçlı MG'de timoma ve atrofik timus dokusuna daha sık rastlanır. Bir başka açıdan bakıldığında kadınlarda hiperplazinin timomaya oranla daha sık görüldüğü söylenmektedir (3,29,31,44,48-50).

İmmünopatoloji-Etyopatogenez

MG, antikorlar aracılığıyla oluşan otoimmün bir hastalıktır. Bu antikorlar arasında en sık görülen ve en iyi bilineni anti-AchR antikorlarıdır. Çizgili kaslarda postsinaptik nikotinik AchR'ne karşı oluşur. İmmünohistokimyasal çalışmalar ile miyastenik iskelet kaslarında motor son plağın postsinaptik zarında IgG birikimi gösterilmiştir. İn vitro antikorlu kas hücrelerinde, AchR sayısında azalma saptanmıştır. Antikorlar birkaç yoldan reseptör sayısının azalmasına neden olur. Bunlardan birincisi, kompleman aracılığıyla postsinaptik membran harabiyeti ve antikorların birleştiği reseptörlerin daha hızlı

harap olmasıdır. Bu yollardan bir diğeri ise Ach birleşme yerlerinin fonksiyonel olarak blokajdır (1,3-5,20,51,52).

AchR antikorları, B lenfositleri tarafından yapılır, ancak otoimmün cevabın oluşmasında yardımcı T lenfositlerinin de katkısı gerekmektedir (T hücrelerine bağımlı humoral immün cevap). MG'li hastalarda, AchR antikor üretimini düzenleyen CD4+ T hücrelerin sayısı artar. Bu hastalar, AchR kompleksi üzerinde CD4+ T hücrelerinin çoğunu tanıyan genel epitoplara taşır. Bunlar AchR antikor üretiminin sentezini yönetir. İmmünolojik olarak kendi antijenlerine cevap veren zararlı T hücrelerinin elimine edildiği yerin timus olması, burada yüzeylerinde nikotinik AchR taşıyan miyoid hücrelerin bulunması, timik lenfositlerin anti-AchR antikor sentez edebilmeleri, timomalarda AchR veya bazı subünitelerine benzeyen bir protein ekspresyonu olması gibi özellikler timusun bu hastalıkta önemli rolü olabileceğini düşündürmektedir. Timik kökenli AchR alt üniteleri, AchR'lerine karşı otosensitizasyon için antijen olarak hizmet edebilir (3,5,6,31,52,53).

MG hastalarında bulunabilen bir başka antikor ise, sinaps oluşumu sırasında AchR kümelenmesini sağlayan kasa spesifik tirozin kinaza karşı oluşan anti-MuSK antikorlarıdır. Bu antikorların patogenezi henüz bilinmese de, MuSK antikor taşıyan hastalarda timoma olmadığı ve timus hiperplazisinin de ender olduğu dikkati çekmiştir. Bu hastaların timuslarında germinal merkezlerde lenfoid foliküller olmamakla birlikte perivasküler boşluklarda az sayıda lenfositler ile birlikte düffüz T ve B hücre infiltratları bulunur (3,6,31,33,52,54).

Herhangi bir antikorun gösterilemediği seronegatif hastalarda da pasif transfer ile hastalığın geçirilebilmesi ve immün tedaviye yanıt alınması otoantikorların varlığına kanıttır. Bu hastalarda daha az oranda timik hiperplaziye ve çok nadir olarak da timomaya rastlanır (3,6,20,51,54-56).

MG'de genetik bir yatkınlığın varlığını düşündüren gözlemler, insan lökosit antijenleri (HLA) ile ilişki, genetik bir predispozisyonun sözkonusu olduğunu desteklemektedir. Belirli HLA tipleri (HLA-DR2, DR3, B8, DR1) MG için predispozisyon, diğerleri ise hastalığa direnç sağlayabilir. HLA tiplerinden A1, B8, DR3 ile timik hiperplazi ilişkisi iyi tanımlanmıştır (57-59). Timomalı hastalarda ise HLA- A24 ve DQB1*0604 ile daha zayıf anlamlı bir ilişki olduğu söylenmiştir (57,59,60). Bir başka deyişle, erken başlangıçlı MG'de, özellikle kadınlarda A1, B8, DR3 ile ilişki vardır. Timomasız geç başlangıçlı MG'de ise daha zayıf bir ilişki B7 ve DR2 ile bulunmuştur. Anti-MuSK MG ile HLA-DR14-DQ5 arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Türkiye'de 30 MG hastası ile yapılan bir çalışmada, MG hastalarında HLA-B38, HLA-DR1, HLA-DQ 2,4,7'ye daha sık rastlanmış ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (3,6,61).

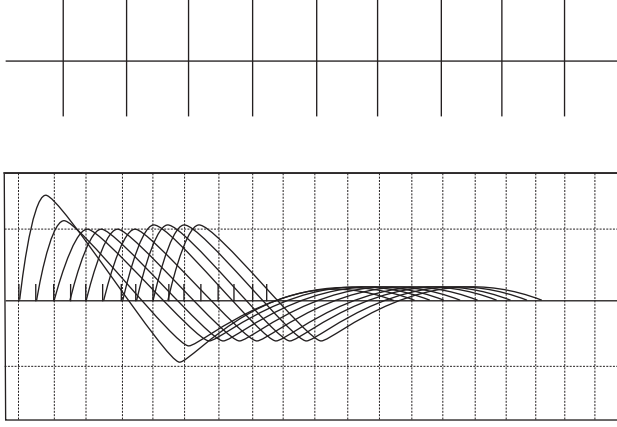
Tanı

Okülobulber belirtilerde gün içi fluktuasyonların olması, remisyonların varlığı ve AKE ilaçlara iyi yanıt MG tanısı koymak için yeterli olabilir. Soğuğun kavşakta iletiyi düzeltmesine dayanarak ptotik göz kapağına uygulanan buzun etkisiyle göz kapağının açılması da tanıda yardımcı olabilir (3,6,62). Ancak tanıyı laboratuvar incelemeleriyle desteklemek önemlidir. Uygun kliniği olan hastalarda MG ile ilişkili antikorların tanımlanması, ardışık sinir uyarımı (ASU) ve tek lif elektromiyografi (TL EMG) gibi elektrofizyolojik testler özellikle seronegatif hastalarda tanının desteklenmesinde önem kazanmaktadır (4,17,20,29,63).

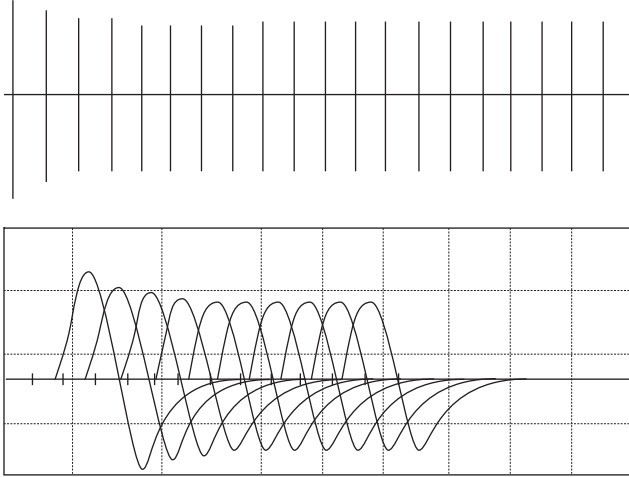
Ayrıca tanıda kısa etkili edrofonyum klorid (Tensilon) veya daha uzun etkili neostigmin bromid (Prostigmin) kullanılabilir. Yaşlı hastalarda ise parenteral AKE'lar yerine piridostigmin bromid (Mestinon) ile farmakolojik test yapmak daha doğru bir seçenektir. AKE ile kas gücünde, okülobulber belirtilerde objektif ve net düzelme ile tanı konur. Bu testin temeli AKE'ların, AKE enziminin etkisini inhibe ederek Ach yıkımını engellemesine dayanır. Böylece Ach sinaptik yarık boyunca daha geniş olarak yayılabilir ve postsinaptik kas membranı üzerindeki AchR'leri ile daha uzun süre etkileşir (3,6). Farmakolojik testler oküler MG'li hastaların %60-95'inde, jeneralize MG'lerde ise %72-95 oranında pozitif bulunmuştur (64). MuSK antikor pozitif MG'li hastalar, AKE verilmesi sonrası iyileşmeyebilir, hatta kötüleşebilir, bu hastalarda yoğun fasikülasyonlar görülebilir (65).

ASU, nöromusküler bileşke bozukluğu tanısında kullanılan özđünlüđu yüksek elektrofizyolojik bir testtir. Değişik frekanslarda verilen, supramaksimal uyarıma cevaben kaydedilen kas cevaplarının genliklerindeki değişimi dikkate alan bir yöntemdir. Düşük frekanslı ASU'da hem pre hem de postsinaptik patolojilerde dekremental yanıt görülebilir. Dekrement yanıtı, birinci bileşik kas aksiyon potansiyel (BKAP) amplitüdü ile dördüncü BKAP amplitüdü arasındaki azalma yönünde olan amplitüd ve/veya alan değişikliğidir ve ASU sonrası ilk BKAP yanıtına göre düşmenin yüzdesi olarak ifade edilir. %10'dan fazla dekrement olması anormal kabul edilir. Pre ve post sinaptik patolojilere göre dekrement paternleri arasında farklılıklar vardır. Postsinaptik ileti bozukluklarında dekrement 2. veya 3. yanıtlarda ortaya çıkıp maksimum 4.-5. yanıtı kadar elde edilirken (**Şekil 1**), presinaptik ileti bozukluklarında ise 5. yanıtıktan sonra da amplitüdün düşmeye devam ettiği görülebilir (**Şekil 2**).

Yüksek frekanslı ASU'da presinaptik bozukluklarda inkremental yanıt görülebilir ve yüzde 100'ün üzerinde bir artış olması anlamlı kabul edilir (**Şekil 3**). Yüksek frekanslı ASU ağrılı olduğundan istirahatte kaydedilen motor cevap amplitüdüne göre 10 saniye maksimal kası sonrası kaydedilen motor yanıt amplitüdündeki artışın %100'ün üzerinde olması da dikkate alınmalıdır (**Şekil 4**).

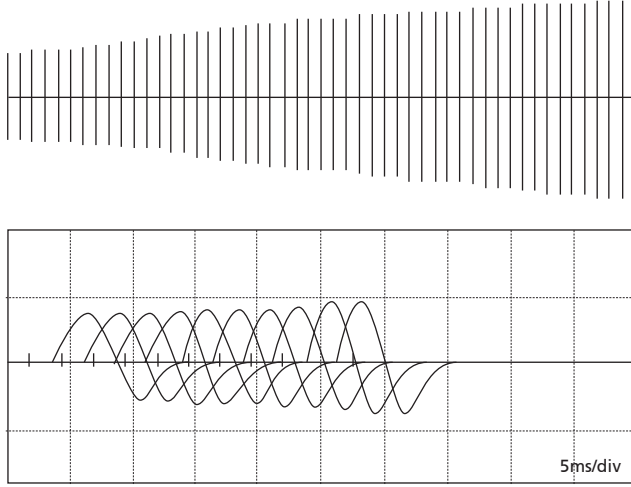


Şekil 1. Postsinaptik ileti bozukluğunda, düşük frekanslı ASU ile dekrement yanıtı (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG Laboratuvarı arşivi).

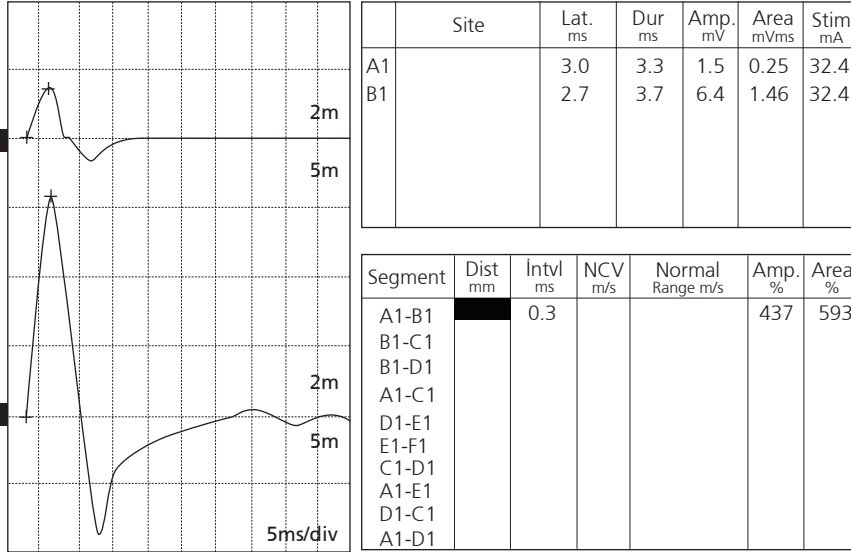


Şekil 2. Presinaptik ileti bozukluğunda, düşük frekanslı ASU ile dekrement yanıtı (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG Laboratuvarı arşivi)

Sinir kas kavşağındaki iletim kusurunu göstermek için en duyarlı ancak özgünlüğü düşük test ise TL EMG'dir. İstemli kasi sırasında yapılan TL EMG, aynı motor ünite tarafından innerve edilen iki kas lifinin (bir kas çifti) arasındaki sürenin, motor ünitenin bir ateşlenmesinden diğerine olan değişkenliğini dikkate alır. Bu değişkenlik jitter ola-



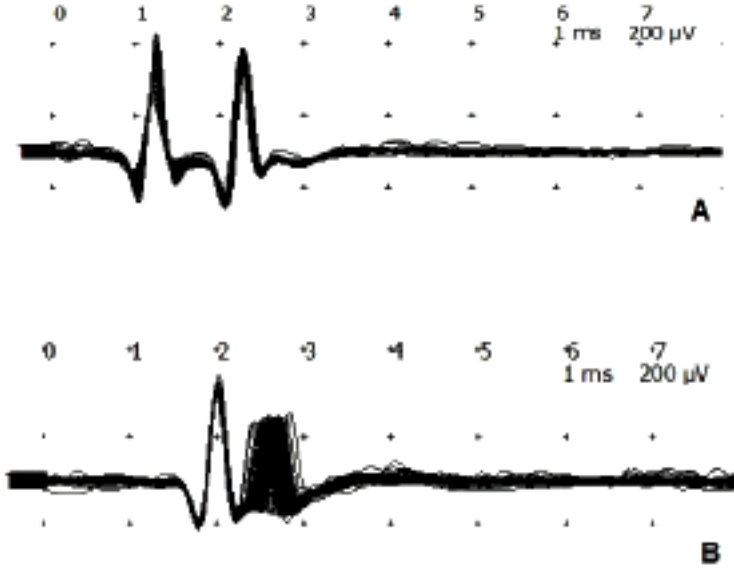
Şekil 3. Presinaptik bozukluklarda yüksek frekanslı ASU ile inkrement (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG Laboratuvarı arşivi).



Şekil 4. Presinaptik bozukluklarda maksimal kası sonrası motor yanıt amplitüdünde artış (Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG Laboratuvarı arşivi)

rak tanımlanmıştır ve nöromusküler iletimin aksadığı durumda değişkenlik artar, jitter yükselir (**Şekil 5**) (3,5,25,66-69).

Timusun bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemeleri ile yapılan radyolojik incelemesi MG tanısı konduktan sonra timoma olup olmadığını araştırmak



Şekil 5. Tek lif elektromiyografi'de A-normal, B-artmış jitter (70 numaralı kaynaktan izinle alınmıştır).

Tablo 5. Miyastenia graviste tanı algoritması.	
Tanı	<ul style="list-style-type: none"> • Öykü (okülobulber güçsüzlük, fluktuasyon, remisyon) • Oral veya parenteral AKE'a olumlu cevap
İncelemeler (tanıyı kesinleştiren ve destekleyen)	<ul style="list-style-type: none"> • Anti - AchR antikor tayini • Anti - AchR antikorunu negatif ise, özellikle jeneralize olgularda anti-MuSK antikorunu tayini • ASU ve/veya TL EMG
İncelemeler (ayırıcı tanı ve eşlik edebilen bozukluklar için)	<ul style="list-style-type: none"> • Toraks mediyasten incelemesi (BT ve/veya MR) • Tiroid hormon incelemesi • Diğer otoimmün hastalıkların araştırılması

üzere yapılır. MG takibinde, klinik kötüleşme olmaması halinde timusu görüntülemeye yönelik tekrar incelemelerinin gerekli olmadığı söylenmektedir (71).

Tedavi

MG hastalığında tedavi, semptomatik ve immünsupresif/immünmodulator ajanlarla yapılır. Semptomatik tedavide AKE ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar Ach'in yıkılmasını engelleyerek sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasını sağlarlar (72). Günlük tedavide en sık kullanılan piridostigmin bromid'in (Mestinon) 60 miligramlık oral formudur. Etkisi 15-30 dakikada başlar, bir-iki saatte maksimuma erişir ve yaklaşık üç-dört saat sürer (yarı ömür üç-dört saat). Oral olarak kullanılabilen diğer preparatlar ise neostigmin bromid (Prostigmin) ve ambenonium kloriddir (Mytelase) (6,20,63,73,74).

1939'da *Blalock* tarafından jeneralize MG'li bir hastada nekrotik timik tümörün çıkarılmasının ardından remisyon sağlandığının bildirilmesinden bu yana timektomi, MG'nin tedavisinde önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Timoması olan hastalarda timektomi mutlaka uygulanmalıdır. İnvaziv timoma olguları için timektomiye ek olarak immünsupresif tedavi ihtiyacından da bahsedilmektedir. Bir seride sadece timektomi uygulanması ile iki yıl süren stabil remisyon döneminin, timektomiye immünsüpresif tedavi eklenmesi ile beş yıla uzadığı bildirilmiştir (75). Timoması olmayan hastalarda da timektominin yararlı olduğu düşünüldüğünden timektomi, timoması olsun veya olmasın, genellikle tüm jeneralize MG hastalarında uygulanmakta, hastalığın ilk yıllarında yapıldığında daha iyi sonuçlar verdiği düşünülmektedir. Timektomi uygularken yaş sınırı merkezin tercihinə göre değişir. Pür oküler MG'de timektominin hastalığın jeneralize olma riskini azaltacağına dair kesin kanıt yoktur. Genellikle pür oküler MG'de timektomi yapılmaz; çok inatçı olgularda timektomi yapan ender merkezler vardır. Timektomide transsternal veya endoskopik prosedür tercihi konusunda da henüz görüş birliği yoktur (20,34,63,74,76-80).

İmmün aracı tedavilerde amaç, hastalıkta remisyon elde etmek ve remisyon sağlandıktan sonra minimal ilaçla devamını sağlamaktır. Steroid, azathioprine, siklofosamid, mikofenolat mofetil, siklosporin, takrolimus, rituksimab, metotreksat gibi immünsupresif ilaçlar tek başına veya kombinasyon halinde uzun bir süre kullanılabilir. İntravenöz immünglobulin (İVİG) ve plazmaferez akut alevlenme ve timektomiye hazırlık gibi durumlarda kullanılır. Bu tedavilerin, diğer tedavi şekillerine iyi cevap vermeyen bazı hastalarda aylık uygulamalarla yıllarca sürdürülmesi gerekebilir (17,20,29,63).

Diğer Nöromusküler İleti Bozukluğu Hastalıkları

Nöromusküler kavşak hastalıklarının çoğu edinseldir ve presinaptik, sinaptik, postsinaptik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkarlar. Bunların arasında en sık rastlanılan şimdye kadar bahsettiğimiz otoimmün kökenli olan ve postsinaptik bir patoloji sonucu

ortaya çıkan MG'dir. Presinaptik bölgedeki patolojiye bağlı hastalıklar ise, otoimmün kökenli bir hastalık olan *Lambert-Eaton* miyastenik sendromu (LEMS), ile otoimmün olmayan botulizm'dir. Nöromusküler kavşağın herediter hastalıkları olan konjenital miyastenik sendromlar nadir görülür. Bunların çoğu postsinaptik patolojilere bağlıdır ancak sinaptik ve presinaptik patolojilere bağlı olanları da vardır.

LEMS, ön planda bacaklarda olmak üzere proksimal kas ve gövde güçsüzlüğü ile karakterize, tümörle ilişkili (paraneoplastik) veya tümör olmaksızın da ortaya çıkabilen, motor ve otonomik sinir terminallerindeki voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının (VGCC) hedef alındığı otoimmün kökenli bir hastalıktır (3,4). Klinik olarak alt ekstremitelerde hakim, subakut yerleşimli ve ikinci kontraksiyondan sonra düzelmeye başlayan kas güçsüzlüğü yanısıra ağız kuruluğu ve impotans gibi otonom fonksiyon bozuklukları görülür. Derin tendon reflekslerine yanıt çoğunlukla azalmış ya da kaybolmuştur, ancak arıksık kas kasılmaları veya yineleyen tendon vuruşları ile artabilir. Oküler ve bulber belirtiler eşlik edebilmekle birlikte daha geri plandadır (3,4,6,81). Motor ve otonomik sinir terminallerinde Ach'nin presinaptik membran füzyonunu ve salınımını sağlayan VGCC'ye karşı antikorlar (en çok P/Q tipi) LEMS'li hastaların %90'ında gösterilebilir. Bu kanalların otoimmün saldırı sonucu azalması Ach salgılanmasının azalmasına neden olur. Bu hastaların yaklaşık yarısında malignite; bunların %80'inde de nöroektodermal kökenli bol VGCC içeren bir tümör olan küçük hücreli akciğer kanseri bulunur (3,4,6,81). Tanıda en yararlı laboratuvar incelemesi ASU ve TL EMG'dir. Paraneoplastik LEMS'te yaşam beklentisi alttan yatan neoplazmin tedavisine bağlıdır. Potasyum kanallarını bloke eden ve böylece VGCC aktivasyonunu uzatan ilaç olan 3,4-diaminopiridin tek başına veya AKE'lar ile kombine verilebilir (82). İmmünolojik tedavide ise kortikosteroidler, azatiopurin, İVIG, plazmaferez kullanılabilir (3,4,6).

Botulizm, anaerobik bir bakteri olan *clostridium botulinum* toksini ile oluşan hem çizgili hem düz kaslarda nöromusküler iletimi etkileyen bir hastalıktır. Sekiz tipi olan (A, B, C1, C2, D, E, F, G) toksinin bütün formları presinaptik motor sinir terminali, parasempatik ve sempatik sinir ganglionlarından Ach salınımını bloke eder. Toksin yiyecekten alınıp barsaklardan absorbe edilebilir veya süt çocuğu botulizminde olduğu gibi barsakları kolonize eden ve toksin üreten sporlar alınabilir ya da yara enfeksiyonu sonucu toksin lokal olarak üretilip absorpsiyon sonucu alınabilir. Daha nadiren de toksin inhalasyon ve iyatrojenik olarak injeksiyon ile vücuda girebilir. Belirtiler, toksin alımından 12-36 saat sonra bulanık görme, ptoz ve diplopi ile başlar. Bu sırada gastrointestinal belirtiler de eşlik eder. Birkaç gün içinde bulber belirtiler, ekstremitelerde güçsüzlük eklenir. Ağız kuruluğu, impotans, idrar retansiyonu, pupil cevapsızlığı, midriyazis gibi otonom bulgular dikkati çeker. Ağır mortalitesi olan bu hastalıkta, zamanla solunum yetmezliği gelişir. Tedavisi erken anti-toksin verilmesi ve destek bakımındadır (3,4,6,81-85).

Konjenital miyastenik sendromlar (KMS), nöromusküler kavşağın herediter bir grup hastalığıdır. Konjenital tip MG, tüm MG'lerin %1'i kadardır. İmmünolojik olmadık-

larından serumda antikor bulunmaz ve immünolojik tedaviye yanıt vermezler. Çoğu formda belirtiler doğumda vardır, bazılarında ise erken çocukluk hatta genç erişkinliğe kadar başlamayabilir. Aile öykülerinde, çoğu hastanın kardeşlerinde de etkilenme olmakla birlikte annelerinde hastalık yoktur. Otozomal dominant kalıtımla geçen yavaş kanal sendromu dışında tüm formları otozomal resesif kalıtılır. KMS, presinaptik, sinaptik ve postsinaptik patolojilere bağlı olabilir. ASU ve TL EMG bulguları patolojinin yerleşim yerine göre bir önceki bölümde bahsedildiği biçimde olur. Defektin en sık postsinaptik olduğu ve mutasyonların çoğunun AchR geni epsilon subünitesinde yoğunlaştığı gösterilmiştir. Ach reseptör eksikliği dışında AchR'nin uzun süre açık kalmasına bağlı yavaş kanal KMS, rapsin eksikliği, hızlı kanal ve DOK7 eksikliğine bağlı postsinaptik tip KMS'lerin diğer formlarıdır. Miyastenik yakınmaların silik olduğu ancak epizodik apne tablosunun gelişebildiği kolin asetiltransferaz enzimi eksikliği ise presinaptik KMS formudur. Sinaptik formu ise son plak AKE enzimi eksikliğine bağlı olarak gelişir. Bunlardan AKE eksikliği ve yavaş kanal KMS dışında piridostigmine yanıt alınır (3,6,22,86,87).

Neonatal MG ise miyastenik annedeki antikorların plasenta yoluyla pasif olarak çocuğa geçmesi sonucu doğumdan sonraki ilk üç gün başlayıp, ortalama iki-üç hafta kadar sürebilen, 12 haftayı geçmeyen geçici miyastenik semptomlardır. Miyastenik annelerin %10-15'inde görülebilir ve bu süre içinde çocuğa AKE vermek gerekebilir (3,5,25).

Çesitli endüstriyel ve hayvan toksinleri de nöromusküler iletimi bozarlar. Organofosfat ve karbamat insektisidler, nöromusküler, otonomik ve santral kolinerjik sinapslarda AKE'ı geri dönüşümsüz inhibe ederek depolarizan tipte nöromusküler blokaja yol açarlar (4,6). Yılan zehiri, AchR'ni bloke edebilir veya Ach salınımını azaltabilir (4,6,88). Karadul örümceği ve akrep zehiri, nörotransmitter salınımını artırarak Ach depolarını tüketir (4,6). Kene paralizisi, postsinaptik olarak AchR işlevini bozan bir nörotoksin yoluyla olur (6,89,90).

KAYNAKLAR

1. Vincent A. *Immunology of disorders of neuromuscular transmission*. *Acta Neurol Scand* 2006;113:1-7.
2. Kaminski HJ. *Myasthenia Gravis and Related Disorders, part 1: Neuromuscular Junction Physiology and Pathophysiology*. 2nd ed. Ubogu EE, Ruff RL; 2009:1-12.
3. Oflazer P, Deymeer F. Bölüm 37:Kas ve nöromusküler kavşak hastalıkları. Öge E, Baykan B. *Nöroloji*, 2.baskı. İstanbul; 2011:729-771.
4. Ralph JW, Aminoff MJ. Bölüm 60: Genel medikal hastalıkların nöromusküler komplikasyonları. Aminoff MJ. *Neurology and general medicine*, 4. Baskı;2010:1123-1156.
5. Gooch CL, Ashiazima T. Bölüm 5:Nöromusküler bileşke anormallikleri Rolak LA. *Nörolojinin Sırları Cilt 1*;2009:77-90.

6. Sanders DB, Howard JF. chap.82: Disorders of neuromuscular transmission. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel J. *Neurology in clinical practice*;2008:2383-2394.
7. Zhang X, Yang M, Xu J, Zhang M, Lang B, Wang W, Vincent A. *Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(4):386-390.*
8. Niks EH, Kuks JB, Verschuuren JJ. *Epidemiology of Myasthenia Gravis with Anti-Muscle Specific Kinase Antibodies in The Netherlands. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(4):417-418.*
9. Pallaver F, Riviera AP, Piffer S, Ricciardi R, Roni R, Orrico D, Bonifati DM. *Change in Myasthenia Gravis Epidemiology in Trento, Italy, After Twenty Years. Neuroepidemiology. 2011;36(4):282-287.*
10. Gattellari M, Goumas C, Worthington JM. *A national epidemiological study of Myasthenia Gravis in Australia. Eur J Neurol. 2012;19(11):1413-1420.*
11. Cetin H, Fülöp G, Zach H, Auff E, Zimprich F. *Epidemiology Of Myasthenia Gravis In Austria: Rising Prevalence in An Ageing Society. Wien Klin Wochenschr. 2012;124(21-22):763-768.*
12. Spillane J, Higham E, Kullmann Dm. *Myasthenia Gravis. Bmj. 2012;21;345:E8497.*
13. Carr As, Cardwell Cr, Mccarron Po, Mcconville J. *A Systematic Review Of Population Based Epidemiological Studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 2010;10:46-55.*
14. Lai Ch, Tseng Hf. *Nationwide Population-Based Epidemiological Study of Myasthenia Gravis in Taiwan. Neuroepidemiology. 2010;35(1):66-71.*
15. Zagoriti Z, Georgitsi M, Giannakopoulou O, Ntellos F, Tzartos SJ, Patrinos GP, Poulas K. *Genetics of Myasthenia Gravis: A Case-Control Association Study in The Hellenic Population. Clin Dev Immunol. 2012;2012:1-7.*
16. Haliloglu G, Anlar B, Aysun S, Topcu M, Topaloglu H, Turanlı G, Yalınzoglu D. *Gender prevalence in childhood multiple sclerosis and myasthenia gravis. J Child Neurol. 2002;17(5):390-392.*
17. Meriglioli MN. *Myasthenia Gravis: Immunopathogenesis, diagnosis, and management. Continuum 2009;15(1):35-62.*
18. Kuks JBM, Oosterhuis HJG. *Clinical Presentation and Epidemiology of Myasthenia Gravis, Kaminski Hj. Current Clinical Neurology: Myasthenia Gravis And Related Disorders, Humana Press, Totowa; 2004:93-113.*
19. Tsiptsios D, Fotiou DF, Haidich AB, Brozou GC, Nakou M, Giantselidis C, Karlovasitou A, Fotiou F. *Evaluation of Pupil Mobility in Patients with Myasthenia Gravis. Electromyogr Clin Neurophysiol. 2008;48(5): 209-218.*
20. Drachman DB. *Myasthenia Gravis. The New England Journal of Medicine 1994; 330(25):1797-1810.*
21. Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Genkins G. *Myasthenia Gravis: Evaluation of Treatment in 1, 355 Patients. Neurology 1965;16:431-439.*
22. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Principles and practice. 26. Chapter: Myasthenia Gravis, Myasthenic Syndrome, and Related Disorders. 4th edition. Oxford University Press; 2013:809-840.*
23. http://www.myasthenia.org/docs/mgfa_medicationsandmg.pdf

24. Gale J, Danesh-Meyer HV. Statins can induce myasthenia gravis. *J Clin Neurosci*. 2014;21(2):195-197.
25. Katirji B. Bölüm 35B Klinik elektromiyografi. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel J. *Neurology in clinical practice cilt 1, 5. Baskı*. 2008:483-509.
26. Tarlaci S. Miyastenik Kriz Güncel Tanı ve Tedavi. *Nobel Med* 2007;3(2):4-11.
27. Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006;183:24-25.
28. Sekine Y, Kawaguchi N, Hamada C, Sekiguchi H, Yasufuku K, Iyoda A, Shibuya K, Fujisawa T. Does perioperative high-dose prednisolone have clinical benefits for generalized myasthenia gravis? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(6):908-913.
29. Deymeer F. Myasthenia Graviste Tedavi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(22):38-43.
30. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1985;48:1246-1252.
31. Nikolic A, Djukic P, Basta I, Hadžukovic L, Stojanovic VR, Stevic Z, Nikolic D, Bozic V, Lavnric S, Lavnric D. The Predictive Value of the Presence of Different Antibodies and Thymus Pathology to the Clinical Outcome in Patients with Generalized Myasthenia Gravis. *Clinical Neurology And Neurosurgery* 2013;115:432-437.
32. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Eur J Neurol*. 2005;12(6):413-418.
33. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, Marino M, Bartoccioni E. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*. 2003;126(10):2304-2311.
34. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):408-418.
35. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-368.
36. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, Melms A, Kröger S. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012;259:427-435.
37. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA, Xiong WC, Lisak RP, Tzartos SJ, Mei L. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012; 69:445-451.
38. Spillane J, Hayward M, Hirsch NP, Taylor C, Kullmann DM, Howard RS. Thymectomy: role in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol*. 2013;260(7):1798-1801.
39. Marulli G, Schiavon M, Perissinotto E, Bugana A, Di Chiara F, Rebusso A, Rea F. Surgical and neurologic outcomes after robotic thymectomy in 100 consecutive patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145(3):730-735; discussion 735-736.
40. Bak V, Spalek P, Petrovajova T, Vichova B, Oravsky M, Luha J, Schnorrer M. Thymic tumours associated with Myasthenia gravis: a long term observation study of operated patients. *Bratisl Lek Listy*. 2013;114(8):464-468.

41. Huang GZ, Lo YL. Correlation between acetylcholine receptor antibody levels and thymic pathology in myasthenia gravis: a review. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2013;14(4):209-217.
42. Katzberg HD, Aziz T, Oger J. In myasthenia gravis, clinical and immunological improvement post-thymectomy segregate with results of in vitro antibody secretion by immunocytes. *J Neurol Sci.* 2002;202:77-83.
43. Safar D, Berrih-Aknin S, Morel E. In vitro anti-acetylcholine receptor antibody synthesis by myasthenia gravis patient lymphocytes: correlations with thymic histology and thymic epithelial-cell interactions. *J Clin Immunol.* 1987;7:225-234.
44. Berrih-Aknin S, Morel E, Raimond F, Safar D, Gaud C, Binet JP, Levasseur P, Bach JF. The role of the thymus in myasthenia gravis: immunohistological and immunological studies in 115 cases. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;505:50-70.
45. Penn AS, Schotland DL, Lamme S. Antimuscle and antiacetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 1986;9:407-415.
46. Somnier FE. Clinical implementation of anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56:496-504.
47. Au WL, Das A, Tjia TL. Myasthenia gravis in Singapore. *Neurol J Southeast Asia.* 2003;8:35-40.
48. Huang GZ, Lo YL. Correlation Between Acetylcholine Receptor Antibody Levels And Thymic Pathology in Myasthenia Gravis: A Review. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2013;14(4):209-217.
49. Castleman B. The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1966;135(1):496-505.
50. Castleman B, Norris Eh. The Pathology of the Thymus in Myasthenia Gravis; A Study Of 35 Cases. *Medicine (Baltimore).* 1949;28(1):27-58.
51. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody Profiles and Neurological Correlations of Thymoma. *Clinical Cancer Research.* 2004;10:7270-7275.
52. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nature Reviews Immunology* 2002;2:797-804.
53. Berrih S, Morel E, Gaud C, Raimond F, Le Brigand H, Bach JF. Anti-AchR antibodies, thymic histology and T cell subsets in myasthenia gravis. *Neurology* 1984; 34(1):66-71.
54. Lauriola L, Raneletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F, Bartoccioni E, Evoli A. Thymus changes in anti-MuSK-positive and negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:536-538.
55. Verma OK, Oger JJ. Seroengative generalized myasthenia gravis: low frequency of thymic pathology. *Neurology* 1992;42:586-589.
56. Vincent A, Li Z, Hart A, Barrett JR, Yamamoto T, Burges J, Wray D, Byrne N, Molenaar P, Newsom-Davis J. Seronegative myasthenia gravis. Evidence for plasma factor(s) interfering with acetylcholine receptor function. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993; 681:529-538.
57. Machens A, Loliger C, Pichlmeier U, Emskötter T, Busch C, Izbicki JR. Correlation of thymic pathology with HLA in myasthenia gravis. *Clin Immunol.* 1999;91:296-301.

58. Vandiedonck C, Beaurain G, Giraud M, Hue-Beauvais C, Eymard B, Tranchant C, Gajdos P, Dausset J, Garchon HJ. Pleiotropic effects of the 8.1 HLA haplotype in patients with autoimmune myasthenia gravis and thymus hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:1564–1569.
59. Vandiedonck C, Raffoux C, Eymard B, Tranchant C, Dulmet E, Krumeich S, Gajdos P, Garchon HJ. Association of HLA-A in autoimmune myasthenia gravis with thymoma. *J Neuroimmunol*. 2009;210:120–123.
60. Vieira ML, Caillat-Zucman S, Gajdos P, Cohen-Kaminsky S, Casteur A, Bach JF. Identification of genomic typing non-DR3 HLA class II genes associated myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 1993;47:115–122.
61. Akalın MA, Altıntaş A, Yılmaz E, Erkol G, Erdoğan E, Baslo P. Miyastenia Gravis Tanılı Olgularda HLA Tiplemesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2000;31:134-139.
62. Larner AJ. The place of the ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Int J Clin Pract* 2004;58:887-888.
63. Nöromusküküler Hastalıklar Çalışma Grubu. Nöromuskuler Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi. *Türk Nöroloji Derneği*. 2. Baskı; 2007:1-53.
64. Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol* 2003;23:83-88.
65. Hatanaka Y, Claussen GC, Oh SJ. Anticholinesterase hypersensitivity or intolerance is common in MuSK antibody positive myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:79.
66. Katirji B, Kaminski HJ. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected neuromuscular junction disorder. *Neurol Clin North Am* 2002;20:557-586.
67. Boyacıyan A. Sinir-kas bileşke hastalıklarında elektrofizyolojik inceleme. Bingöl CA, Çelik M, Gürtekin Y. *Klinik nörofizyoloji laboratuvarları uygulama el kitabı, EEG- EMG derneği yayınları*; 2006: 62-5.
68. Cherian A, Baheti NN, Iype T. Electrophysiological study in neuromuscular junction disorders. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(1):34-41.
69. Stalberg E, Trontelj JV. The study of normal and abnormal neuromuscular transmission with single fiber electromyography. *J Neurosci Methods* 1997;74:145-154.
70. Adatepe T, Ertaş M, Uzun N. *Pratik EMG Kaslar, Sinirler, Protokoller*. SEP Medikal Yayınları 2012; ISBN: 978-605-62908-1-7 (1.c).
71. Lorenzoni PJ, Augusto LP, Kay CS, Scola RH, Werneck LC. Myasthenia gravis and thymus: long-term follow-up screening of thymectomized and non-thymectomized patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(7):462-464.
72. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Çev.ed. Oktay S. *Otonom Sinir Sistemine Etkili İlaçlar*. Lippincott's Illustrated Review: Pharmacology, 2nd ed. Nobel, İstanbul;1998:27-80.
73. Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc. *Pyridostigmine (Mestinon®)*. New York. 2010 (www.myasthenia.org)
74. Rowland LP. General discussion on therapy. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:607-609.
75. Durelli L, Maggi G, Casadio C, Ferri R, Rendine S and Beramimi L. Actuarial analysis of the occurrence of the remissions following thymectomy for myasthenia gravis in 400 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:406-411.

76. Olanow CW, Wechsler AS, Sirotkin-Roses M, Stajich J, Roses AD. Thymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:595-606.
77. Badak İ, Çağırıcı U, Çalkavur T, Tellı A, Durmaz İ, Bilkay İ. Timomatöz Myastenia Gravis'te Genişletilmiş Tımektomi Sonuçları. *GKDC Dergisi* 1999;7:52-56.
78. Barlas SS, Tireli E, Elmacı T, Deymeer F, Serdaroğlu P, Özdemir C, Onursal E, Barlas C. Myastenia Gravis'te Tımektomi: Sonucu Etkileyen Faktörler. *GKD Cer. Derg.* 1994;2:395-397.
79. Youssef SJ, Louie BE, Farivar AS, Blitz M, Aye RW, Vallieres E. Comparison of open and minimally invasive thymectomies at a single institution. *Am J Surg* 2010; 199:589-593.
80. Lin MW, Chang YL, Huang PM, Lee YC. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a comparison of surgical methods and analysis of prognostic factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37:7-12.
81. Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JBM, Schelhaas HJ, van der Kooij AJ, Faber CG, van der Pol WL, de Visser M, Sillevius Smitt PA, Verschuuren JJ. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:153-158.
82. Mc Evoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Eng J Med* 1989; 321(23):1567-1571.
83. Thanongsaksrikul J, Chaicumpa W. Botulinum neurotoxins and botulism: a novel therapeutic approach. *Toxins (Basel)* 2011;3(5):469-88.
84. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1167-73.
85. Fenicia L, Anniballi F. Infant botulism. *Ann Ist Super Sanita.* 2009;45(2):134-46.
86. Engel AG. Current status of the congenital myasthenic syndromes. *Neuromuscul Disord.* 2012;22(2):99-111.
87. Pavone P, Polizzi A, Longo MR, Romano K, Vecchio M, Praticò AD, Falsaperla R. Congenital myasthenic syndromes: Clinical and molecular report on 7 Sicilian patients. *J Pediatr Neurosci.* 2013;8(1):19-21.
88. Sanmuganathan PS. Myasthenic syndrome of snake envenomation: a clinical and neurophysiological study. *Postgrad Med J.* 1998;74(876):596-599.
89. Grattan-Smith PJ, Morris JG, Johnston HM, Yiannikas C, Malik R, Russell R, Ouvrier RA. Clinical and neurophysiological features of tick paralysis. *Brain.* 1997;120 (Pt 11):1975-1987.
90. Diaz JH. A 60-year meta-analysis of tick paralysis in the United States: a predictable, preventable, and often misdiagnosed poisoning. *J Med Toxicol.* 2010;6(1):15-21.

