



# Myastenia Gravis Hastasında Yoğun Bakım

Dr. Murat Yılmaz, Dr. Melike Cengiz

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

## ÖZET

*Myastenia gravis nöromusküler post-sinaptik membranda bulunan asetilkolin reseptörlerinin sayısındaki azalmaya bağlı gelişen otoimmün bir hastalıktır. Çizgili kas gücünde zayıflama ve kas kasılmasının sürdürülememesi hastalığın temel bulgularıdır. Remisyon ve ataklarla seyreden klinik süreçte larengeal kaslar, solunum kasları ve özellikle diyafragma zayıflığına bağlı solunum yetersizliği gelişebilir. Solunum fizyoterapisi, intravenöz immün globulin (IVIG), plazma exchange (değişim), non-invazif ventilasyon uygulamalarına rağmen solunum fonksiyonlarında kötüleşme olması endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyonu gerektirebilir. Myastenia gravisli hastaların yoğun bakımda tedavileri mekanik ventilasyon stratejisi, ilaç uygulamaları ve enfeksiyonlarla mücadele açılarından özellik taşır.*

*Anahtar kelimeler: Myastenia gravis, solunum yetersizliği, mekanik ventilasyon, teşhis, tedavi, yoğun bakım*

## SUMMARY

*Myasthenia Gravis*

*Myasthenia Gravis is an auto-immune disease resulted from depletion of acetylcholine receptors at neuromuscular post-synaptic membrane. Weakness in striated muscle strength and incapability to keep muscle contracted are major findings of the disease. Respiratory insufficiency may progress due to exposure of laryngeal muscles, respiratory muscles and especially diaphragm during the clinical course which proceeds with remissions and crisis. Endotracheal intubation and mechanical ventilation may be required in case of deterioration in pulmonary functions which occurs in spite of respiratory physiotherapy, intravenous immune globulin (IVIG), plasma exchange and non-invasive ventilation. Therapies of the patients with Myasthenia gravis have some special features on the aspects of mechanical ventilation strategy, drug usage and infection control.*

*Key Words: Myasthenia gravis, respiratory failure, mechanical ventilation, diagnosis, therapy, intensive care*

Myastenia Gravis (MG), nöromusküler bileşkede postsinaptik membranın nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı gelişen antikorların sebep olduğu, istemli kasların yorgunluğu ve kas güçsüzlüğü ile karakterize, otoimmün bir hastalıktır. İlk kez 1672 yılında Thomas Willis tarafından tanımlanan hastalığa, 1895 yılında Jolly tarafından "şiddetli kas güçsüzlüğü" anlamına gelen Myastenia Gravis adı verilmiştir.

## Epidemiyoloji

Myastenia gravis nadir görülen bir hastalıktır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalansının 14.2/100.000 ve yıllık insidansının 1.1/100.000 olduğu bildirilmiştir. Herhangi bir yaşta ve cinste ortaya çıkabilen hastalık 3. ve 6. dekada olmak üzere 2 kez pik yapar. Otuzlu yaşlarda en sık kadınları ve altmışlı yaşlarda ise en sık erkekleri etkiler.

## Sınıflandırma

Myastenia gravis, başlangıç yaşına, asetilkolin reseptörlerine karşı (Anti-AchR) antikor varlığı veya yokluğuna, hastalığın şiddetine ve etiyojisine göre sınıflandırılabilir.

Hastalığın başlangıç yaşına göre, geçici neonatal veya erişkin otoimmün olarak adlandırılabilir.

Anti-AchR antikorlarının varlığı veya yokluğuna göre, seropozitif ve seronegatif olarak adlandırılabilir.

Hastalığın şiddetine göre (Osseman sınıflaması), Myastenia gravis dört gruba ayrılır.

1. Oküler Myastenia Gravis
- 2A. Hafif Jeneralize Myastenia Gravis
- 2B. Orta Jeneralize Myastenia Gravis
3. Akut Fulminan Myastenia Gravis
4. Geç Ağır Myastenia Gravis

Etiyolojiye göre, 4 gruba ayrılır.

1. Kazanılmış Otoimmün Myastenia Gravis
2. Geçici Neonatal Myastenia Gravis
3. İlaç İlişkili Myastenia Gravis
4. Konjenital Myastenik Sendromlar



## Fizyopatoloji

### Normal nöromusküler ileti

Normalde presinaptik uçtan salınan asetilkolin (Ach) molekülleri postsinaptik uçta nikotinik asetilkolin reseptörleri ile birleşir ve buradaki katyon kanalları açılır. Sodyumun kas hücresi içine girmesiyle postsinaptik membranda son plak potansiyellerini (EPP) oluşturur. EPP amplitüdü aksiyon potansiyeli için gerekli eşiğe ulaştığında kas lifi boyunca yayılan aksiyon potansiyeli oluşur. Normal şartlar altında, EPP'nin amplitüdü aksiyon potansiyeli oluşturmak için gerekli amplitüden fazladır. Bu fazlalık "güvenlik faktörü" olarak adlandırılır.

Myastenia Graviste nöromusküler kavşağın anatomi ve fizyolojisi

MG'te postsinaptik kas membranı bozulmuştur. Ach reseptör sayısında %70-80 oranında azalma vardır. Bu hastalarda presinaptik membrandan salınan normal miktardaki Ach'e rağmen EPP'ler aksiyon potansiyeli oluşturacak amplitüde erişemezler.

### Tanı

Tipik olarak hastalık, belirgin bir şekilde remisyon ve ataklarla seyreder. Sababları az olan güçsüzlük akşama doğru artar. Egzersizle artan kas güçsüzlüğü ve yorgunluk, istirahat ile düzelir. Ekstraoküler kasların tutulumu hemen hemen bemen her bastada hastalığın ilk yılında ortaya çıkar. Hastaların % 90' ında oküler bulgular mevcuttur ve en sık başlangıç bulgusu ptosis veya diplopidir. Bu hastalarda 3 dakika süre ile yukarıya doğru baktırılması ptosis bulgusunu ortaya çıkarırken, kapalı göz kapağı üzerine iki dakika süreyle soğuk uygulaması ise ptosisi önemli derecede azaltır. Soğuk testi, ptosisi olan MG hastalarının tanısında kullanılabilir en hızlı yatak başı testtir. Sensitivitesi ve spesifitesi oldukça yüksektir. Hastalık bulber forma dönüştüğünde yaygın kas tutulumu meydana gelir. Yüz ve çiğneme kaslarının, faringeal ve laringeal kasların güçsüzlüğü sonucu hastalarda nazal konuşma, yutma güçlüğü, alt çenede düşüklük ve sekresyonları atmada yetersizlik meydana gelir. Bulber veya proksimal kas güçsüzlüğü sonucu bazı hastalarda başka hiçbir bulgu olmaksızın solunum yetmezliği olabilir. Jeneralize MG'li birçok hasta düşük tidal volümlü soluk alıp verirler . Bazı sistemik hastalıklar ve ilaçlar, cerrahi, enfeksiyon, ateş, gebelik ve stres myastenik semptomlarda artışa neden olabilir. Bu hastalarda nefes alma ve yutmada zorluklar olabilir. Bu durum myastenik kriz olarak adlandırılır.

### Laboratuvar Testleri

Myastenia gravis tanısı klinik bir tanıdır. Fakat tekrarlayıcı (repetitif) sinir uyarım testi, tek lif elektromyografisi (EMG), edrofonyum klorid gibi kısa etkili intravenöz antikolinesteraz

ilaçların verilmesi ve serumda Ach-R antikorlarının ölçümü, MG'in teşhisini doğrulamada yardımcı testlerdir (Tablo 1).

Tablo 1. Myastenia Gravis tanısında kullanılan testler

Test	
Tekrarlayıcı (repetitif) sinir uyarım testi	Sensitivitesi yaklaşık %75 civarındadır, fakat spesifik bir test değildir. Hastanın ekstremitelerinin soğuk veya asetilkolinesteraz inhibitörü kullandığı durumlarda uygun bir test değildir.
Tek lif EMG'si	En sensitif testtir, fakat spesifik değildir. Pahalı bir donanıma ihtiyaç vardır.
Edrofonyum klorid (Tensilon testi)	Uygulaması kolaydır ve pahalı bir donanıma ihtiyaç yoktur. Yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuç verebilir. Ciddi hipotansiyon ve aritmiler görülebilir.
Serumda asetilkolin reseptör antikorlarının ölçümü	Oldukça spesifik, non-invazif, sensitivitesi, jeneralize MG'de %80-85, oküler MG'de %60-70 civarındadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan, tanıda "altın standart" olabilecek bir testtir.

EMG: Elektromyografi, MG: Myastenia gravis

**Tekrarlayıcı (repetitif) sinir uyarım testi:** Bu testte, sinire 2, 3, 5 Hz gibi düşük frekanslı uyarılar verilir. Tekrarlayıcı uyarılar ile birbirini izleyen bileşik kas aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde tipik bir düşme gözlenir. İlk ölçüme göre %10'dan daha fazla düşüş olması MG için anlamlıdır.

**Tek lif EMG'si:** MG'de sensitivitesi %95'tir. Bu yöntemle MG'li hastaların kas liflerinin aksiyon potansiyellerinde artmış jitter ve bloklar görülür. MG tanısında kullanılan testlerin en duyarlı olanıdır.

**Tensilon testi (Edrofonyum klorid):** Edrofonyum klorid kısa etkili bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Bu testte, önce ilaçtan 1-2 mg intravenöz (iv) uygulanır ve ilaca yanıt beklenir. Hastaların çoğunluğunda uygulamadan sonra dakikalar içerisinde kas güçsüzlüğünde düzelme görülür. Eğer 60 sn içerisinde yanıt almamaksa geri kalan 8-9 mg uygulanır. Kas güçsüzlüğünde düzelme olması MG tanısını destekler. Fakat amyotrofik lateral skleroz, poliomyelitis, periferik nöropatiler gibi diğer durumlarda da test pozitif sonuç verebilir. Edrofonyum testi esnasında ciddi bradikardi ve/veya hipotansiyon görülebileceğinden test öncesi yakın kardiyak monitorizasyon uygulanmalıdır.

**Ach-R antikorları:** Bu antikorların varlığının gösterilmesi MG için en sensitif ve spesifik testtir. MG hastalarının en az % 80-90'ında bu antikorlar mevcuttur. Timomalı hastaların ise neredeyse tümünde Ach-R antikorları pozitifdir. MG'in tanısında çok büyük güçlüklerle karşılaşılmaz, fakat bazı hastalıklar MG gibi bulgu verebilir. Mitokondriyal sitopati, okulofaringeal musküler distrofi, tiroid oftalmopatisi, oküler MG'i, Lambert-Eaton sendromu, botulizm ve bazı inflamatuvar myopatiler jeneralize MG'i taklit edebilir.



Myastenia gravisli hastalarda yoğun bakıma en sık alış nedeni solunum yetersizliğidir. Bazı hasta başı solunum parametrelerinin değerlendirilmesi bu hastalarda entübasyon kararı verilmesinde yardımcı olabilir. Bu hastalarda diyafragmatik yetersizliğin erken klinik bulguları çok iyi bilinmelidir. Diyafragmatik fonksiyonları tam olarak yansıtmamasına rağmen vital kapasite ölçümü hala önemli bir yatak başı testtir. Diyafragma fonksiyonlarının tam olarak değerlendirilebilmesi için test supine pozisyonunda yapılmalıdır. Yatar pozisyonunda paradoksal solunumun gelişmesi, entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacının önemli bir göstergesidir. MG'li hastalarda yapılan bir çalışmada, nöromüsküler yetersizliğin erken teşhisinde akciğer hacim ve kapasite değişikliklerindeki azalmanın önemi gösterilmiştir.

İnspiryum, ekspiryum basınçları ve vital kapasite ölçümlerinin hangi sıklıkta tekrarlanacağı tartışmalı bir konudur. Fakat bu değerlerde meydana gelen azalmalar, solunum yetersizliği gelişmesi açısından uyarıcıdır. Solunum yetersizliği gelişmesinde risk faktörlerini gösteren prospektif bir çalışma yoktur. Bununla birlikte, myastenik krizle gelmiş hastalarda vital kapasitenin 3-4 saatte bir ölçülmesi önerilmektedir.

## TEDAVİ

Günümüzde MG tedavisinde 5 metod kullanılmaktadır. Bunlar:

1. Asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanarak nöromuskuler iletinin artırılması
2. İmmünsüpresyon
3. Cerrahi timektomi
4. Plazma exchange (değişimi) yapılarak otoantikörlerin uzaklaştırılması
5. İntravenöz immünglobulin (IVIG) kullanarak otoimmün cevabın düzenlenmesi

## Başlangıç tedavisi

Myastenia gravisli hastaların klinik seyrini ve endotrakeal entübasyonun zamanlamasını tahmin etmek oldukça güçtür. Hastalara solunum fizyoterapisi uygulayarak, insentif spirometri ile solunum egzersizleri yaptırarak ve IVIG vererek veya plazma değişim yaparak endotrakeal entübasyondan kaçınılabılır. Entübasyon öncesi denenebilecek bir diğer tedavi şeklide non-invasif ventilasyondur (NIV). Rabinstein ve Wijdicks'in, NIV uyguladıkları 11 MG'li hastanın 8'inde entübasyona gerek kalmadığı bildirilmiştir. Eğer bu tedavi seçenekleri başarısız olursa ve solunum fonksiyonlarında giderek kötüleşme meydana gelirse, daha fazla ertelemeyen elektif şartlarda entübasyon yapılmalıdır. Hastalara entübasyon öncesi, yapılacak işlemler dikkatlice açıklanmalı, mekanik ventilasyon desteğinin geçici olduğu anlatılmalıdır. Entübasyon esnasında nöromüsküler blokerlerin kullanılmasından kaçınılmalıdır. Bazı farmakolojik ilaçlar (Tablo 2) MG' in alevlenmesine neden

olabileceğinden myastenik krizin sebebi çok iyi bilinmelidir. Solunum yollarında bakteriyel enfeksiyon gelişen hastalar, ampirik olarak güvenli bir şekilde sefalosporinlerle tedavi edilebilirler. Şiddetli myastenik krizle gelen hastaların başlangıç tedavisi Tablo. 3'te özetlenmiştir.

**Tablo 2. Myastenia Gravis alevlenmesine neden olabilecek ilaçlar**

Antibiyotikler	Kardiyovasküler ajanlar	Diğer
Klindamisin	Kinidin	Penisilamin
Kolistin	Propranolol	Kloroquin
Kanamisin	Prokainamid	Süksinilkolin
Neomisin	Praktolol	Kürar ve diğer kas gevşeticileri
Streptomisin	Lidokaine	Dekametonyum
Tobramisin	Verapamil	Fenitoin
Tetrasiklinler	Nifedipine	Trimetadion
Gentamisin	Diltiazem	Karbamazepin
Polimiks B	Pisikotropik ajanlar	
Basitrasin	Klorpromazine	
Trimetoprim	Promazine	
Sulfametaksazol	Phenelzine	
Hormonlar	Lityum	
ACTH	Diazepam	
Kortikosteroidler		
Troid hormonu		
Oral kontraseptifler		

**Tablo 3. Şiddetli myastenik krizli hastalarda başlangıç tedavisi**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• İnsentif spirometri, solunum fizyoterapisi</li> <li>• PaCO<sub>2</sub> &lt;50 mmHg ise NIV uygulaması</li> <li>• Endotrakeal entübasyon ve MV uygulaması</li> </ul>
Havayolu Yönetimi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzun süreli MV desteğine ihtiyaç duyanlarda trakeostomi açılması</li> <li>• Akciğer infiltrasyonu varsa üçüncü kuşak sefalosporin verilmesi</li> </ul>
Sıvı Tedavisi	• %0.9 NaCl
Beslenme	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Şiddetli bulbar disfonksiyonlu hastalarda nazogastrik tüp yerleştirilmesi</li> <li>• Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda proton pompa inhibitörü verilmesi</li> </ul>
Özel Tedaviler	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mekanik ventilasyon esnasında pridostigmin tedavisinin kesilmesi</li> <li>• Plazma değişimi veya IVIG tedavisi (5 gün)</li> <li>• 5 gün plazma değişimi uygulaması sonrası düzelme olmaz ise kortikosteroid verilmesi (60 mg/gün)</li> <li>• İnatçı vakalarda siklosporin (5 mg/kg/gün, 2 eşit dozda)</li> </ul>

NIV: Non invazif ventilation, MV: Mekanik ventilasyon, IVIG: İntravenöz immünglobulin

Myastenik krizde uygulanan özel tedaviler plazma değişimi ve IVIG tedavisidir. Şiddetli MG'li 87 hastada yapılan bir çalışmada bu tedavilerin sonuçlarının benzer olduğu gösterilmiştir. Oysa Qurashi ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada, mekanik ventilatöre bağlı myastenik krizli hastaların IVIG tedavisinden daha az fayda gördüklerini göstermişlerdir. Stricker ve ark.' da IVIG tedavisinden fayda görmeyen hastalarına takiben plazma değişimi uygulayarak başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir. Wijdicks ve ark. tek başına IVIG kullanımının hastaları ventilatörden



ayırma yetersiz kaldığını bildirerek, bu nedenle mekanik ventilatöre bağlı myastenik krizli hastalarda plazma değişimi uygulamasını önermektedirler.

Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda bronşiyal sekresyonları azaltmak için pridostigminin tedavisi kesilebilir. Kolinesteraz inhibitörlerinin kesilmesi kas güçsüzlüğünde artmaya neden olur, fakat bu hastalarda ihtiyaç duyulan mekanik ventilasyon süresi genellikle kısa olduğundan bu süreçte ilaçların kesilmesinde sakınca yoktur. Plazma değişimine erken dönemde başlandığında hastalarda hızlı bir düzelme meydana gelebilir.

Bazı hastalarda plazma değişimi etkili olmaz, bu durumda intravenöz pridostigminle birlikte kullanılan atropin dozunu artırmak, hipersekresyonu azaltarak, mekanik ventilatörden ayrılmayı kolaylaştırır. İntravenöz pridostigminin etki süresi oldukça kısa olduğundan sürekli infüzyon şeklinde verilebilir. Bu durumda kolinerjik kriz riski açısından dikkatli olunması gerektiği, fakat böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda sürekli infüzyonun güvenli bir yöntem olduğu bildirilmiştir.

Myastenia gravisli hastalarda bir diğer karmaşık tedavi konusu bu hastaların timektomi öncesi hazırlığıdır. MG'de timektomi yapılması gerektiğini gösteren birçok yayın mevcuttur. Timektomi MG'de timoma olan hastaların tümünde, olmayanlarda da 60 yaşın altındakilerde endikedir. Jeneralize MG'li genç hastalarda tedavide temel basamaklardan biri iken, saf oküler MG'de timektomi endikasyonu yoktur. Timoması olmayanlarda en iyi sonuçlar, hastalığın başlangıç süresi 2 yıldan az olan ve 30 yaşından genç olan hastalardadır. Bu hastaların üçte birinde tama yakın klinik remisyona görülürken, %20 'sinde timektominin etkisi yoktur ve yarısında ise bir miktar iyileşme meydana gelir. Timektominin faydaları genellikle aylar veya yıllar sonra görülür.

Timektomi planlanan hastaların operasyon öncesi solunum fonksiyon testleri 2 mg im neostigmin verilerek değerlendirilmelidir. Akciğer fonksiyonları normal hastalarda operasyon sonrası bir sorun olmayacağı düşünülerek ekstübasyon planlanabilir. Neostigmin verilmesine rağmen herhangi bir düzelme görülmeyen, akciğer fonksiyonlarında hafif derecede bozulma olan hastalara, cerrahi öncesi 5 gün plazma değişimi yapılması önerilmektedir. Timektomi öncesi plazma değişimi yapılan hastaların ekstübasyonunun hızlı ve mekanik ventilatörden ayrılma süresinin kısa olduğu gösterilmiştir. Altı yıldan uzun zamandır MG tanısının olması, önceden var olan solunumsal bir hastalığın bulunması, cerrahi öncesi yüksek doz pridostigmin verilmesi, genel anestezi sonrası solunum sıkıntısı hikâyesinin bulunması, düşük vital kapasite ve şiddetli bulbar disfonksiyonların bulunması, bu hastalarda operasyon sonrası mekanik ventilatör gereksinimi olacağını göstermektedir. Operasyon sabahı kolinesteraz inhibitörleri kesilmeli ve sekresyonları azaltmak için atropin verilmelidir.

Kortikosteroid alan hastalarda cerrahi öncesi ve sonrası steroid tedavisine ara verilmeksizin devam edilmelidir.

Operasyon sonrası ventilatörden ayırmadaki güçlüklerden bir tanesinde yetersiz ağrı tedavisidir. Epidural analjezi sonrası solunum sıkıntısında ciddi düzelmeler görülür. Günümüzde kullanılan narkotik analjeziklerin tamamı güvenli kullanılabilir.

## Myastenik ve Kolinerjik Krizler

Myastenia gravisli hastaların yoğun bakıma alınma nedeni en sık şiddetli myastenik kriz, nadiren kolinerjik krizdir. Myastenik ve kolinerjik kriz arasındaki farklar Tablo 4'de gösterilmektedir.

Tablo 4. Myastenik ve kolinerjik kriz arasındaki farklar

	Kolinerjik Kriz	Myastenik Kriz
Sıklık	Nadir	Sık
Tetikleyici neden	İlaç aşırı dozu	İnfeksiyon, ilaçlar,
Pupiller	Myozis	kortikosteroid
Solunum	Mukus plakları, spazm,	Midriyazis
Fasikülasyon, kramp	sekresyon artışı	Diyafragma yetersizliği
İshal	Var	Yok
	Var	Yok

## Myastenik Kriz ve Tedavisi

Myastenik kriz, araya giren enfeksiyonlar, başlangıçta yüksek doz kortikosteroid verilmesi, elektif cerrahi, stres ve gebelik nedeniyle ortaya çıkabilir.

Plazma değişimi yapılmasına rağmen myastenik krizli hastalarda herhangi bir düzelme olmayabilir, hatta durumlarındaki kötüleşme devam edebilir. Beş gün uygulanan plazma değişimine rağmen iyileşme belirtisi göstermeyen hastalarda 60 mg/gün prednizon tedaviye eklenebilir ve pridostigmin dozu artırılabilir. Kortikosteroid tedavisine ne zaman başlanacağı konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Plazma değişiminden sonra en azından iki hafta beklenebilir. Kortikosteroid tedavisine başlandığında ilacın farmakolojik etkilerinde gecikme olabileceğinden ilk olarak 3 gün daha plazma değişimi yapılabilir. Kortikosteroid tedavisinin birinci ayından sonra klinik iyileşmeye göre doz kademeli olarak azaltılır. Daha sonraki dönemde, kortikosteroidlerin yan etkisini azaltmak için tedaviye azothioprine (2 mg/kg/gün) eklenebilir. Azothioprin tedavisi esnasında nötropeni ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma görülebileceğinden, tam kan sayımları ve karaciğer fonksiyon testleri yakından takip edilmelidir.

Bu hastalarda diğer bir immünoşüpresif tedavi seçeneği de siklosporindir. T-hücrelerinin aktivasyonunu baskılayarak etkisini gösteren siklosporin genellikle, prednizon ve azothioprin kombinasyonuna yanıt alınamayan ve azothioprin tedavisini tolere edemeyen hastalarda tercih



edilir. Başlangıçta 5 mg/kg/gün ve 2 eşit doz halinde verilir ve plazma seviyesine göre doz ayarlaması yapılır. Siklosporinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite ve antihipertansif ilaçlarla kontrol edilebilen, yeni başlayan hipertansiyondur.

Özellikle şiddetli myastenik krizli hastalarda, yeni bir yöntem olan immünadsorbsiyon tedavisi de uygulanabilir. Bu yöntemde, kullanılan sentetik resinlerin dolaşımdaki Ach antikörlerine etkin şekilde bağlanarak Ach antikörlerini %60 oranında azalttığı bildirilmiştir.

Myastenia gravisli hastaların tedavisi için kortikosteroid verilmesi bazı hastalarda klinik kötüleşmeye neden olabilir. Bu kötüleşme sıklıkla ilk kez kortikosteroid tedavisine maruz kalan hastalarda, tedavi başlangıcında görülür. Ayrıca başlangıç kortikosteroid dozunun yüksek olduğu durumlarda da görülebilir. Bu durumu önlemek için, kortikosteroid tedavisine düşük dozlarla başlanması, buna rağmen klinik kötüleşme meydana gelirse kortikosteroid tedavisine devam edilmesi, plazma değişiminin yapılması ve pridostigmin dozunun artırılması önerilmektedir.

### Kolinerjik Kriz ve Tedavisi

Myastenia gravisde klinik kötüleşmenin bir diğer nedeni kolinerjik krizdir. Kolinerjik krizin klinik bulguları; miyozis, atelektazi, pulmoner şant ve hipoksemiye neden olabilen aşırı pulmoner sekresyon, kas fasikülasyonları, abdominal kramp, ishal ve aşırı terlemedir. Solunum yetersizliğinin nedeni diyafragma tutulması değil; bronşiyal spazm, aspirasyon ve sekresyonları temizlemedeki zorluklardır.

Kolinerjik kriz sonrası solunum sıkıntısı gelişen hastaların tedavisinde entübasyon ve mekanik ventilasyon önemli yer tutar. Semptomlar düzelene kadar pridostigmin tedavisine ara verilebilir. Bronkoskopi yardımıyla düzenli olarak trakeabronşiyal temizlik uygulanmalı, ateş ve akciğerlerde infiltrasyonlar gelişirse antibiyotik başlanmalıdır. Akciğerlerde yeterince temizlik sağlandıktan sonra pridostigmin düşük dozlarla başlanır ve hedeflenen klinik etkiler gözleninceye kadar dereceli olarak artırılır.

Ekstübasyon sonrası hastalarda yumuşak gıdaları almasına izin verilmeden önce yutma fonksiyonları mutlaka değerlendirilmelidir. Solunum fonksiyonları tamamen düzelen hastalarda bulbar disfonksiyon hala devam edebilir.

Sonuç olarak; Myastenik kriz sırasında larengeal kaslar, solunum kasları ve özellikle diyafragma zayıflığına bağlı solunum yetersizliği gelişmesi hastaların yoğun bakımda tedavi edilmelerini gerektirir. Myastenik kriz gelişmesi enfeksiyonlar, kortikosteroidlerin ani kesilmesi veya ilk defa uygulanmaları ve elektif cerrahi operasyonlar ile tetiklenebilir. Ağır olguların ilk basamak tedavisinde endotrakeal entübasyon, pridostigminin kesilmesi, mekanik

ventilasyon ve plazma değişimi yer alır. NIV uygulaması bazı hastalarda entübasyonu engelleyebilir.

Plazma değişimi tedavisinin 5.ci gününde myastenik kriz bulgularının gerilememesi halinde prednizon (1mg/kg) verilmeye başlanmalı veya önceden kullanılıyorsa devam edilmelidir. Tedavi başarısızlığı olması halinde siklosporin (5 mg/kg) verilmesi değerlendirilebilir.

Kolinerjik krizin karakteristik bulguları miyozis, kalın bronşiyal sekresyonlar, kas fasikülasyonları, abdominal kramp, ishal ve göz sulanmasıdır. Bronkospazm, aspirasyon veya sekresyonların temizlenmesinde güçlük gelişmesi solunum yetersizliğine neden olabilir.

Myastenia gravisli hastalarda post operatif kötüleşme operasyon öncesi plazma değişimi uygulanması ve operasyon bitiminde ağrı kontrolü yapılması ile büyük ölçüde engellenebilir.

### KAYNAKLAR

1. Thanvi BR, lo TC. (2004). Update on myasthenia gravis. Postgrad Med J 80:690-700.
2. Vincent A, Palacc J, Hilton-Jones D. (2001) Myasthenia gravis. Lancet 357:2122-8.
3. Garcia-Carrasco M, Escarcega RO, Fuentes-Alexandro S, Riebeling C, Cervera R. (2007) Therapeutic options in autoimmune myasthenia gravis. Autoimmun Rev 6:373-8.
4. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. (2005) Does this patient have myasthenia gravis? JAMA 293:1906-14.
5. Phillips LH, 2nd, Torner JC, Anderson MS, Cox GM. (1992) The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. Neurology 42: 1888-93.
6. Osseman KE, Genkins G. (1971) Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. Mt Sinai J Med 38: 497-537.
7. Sethi KD, Rivner MH, Swift TR. (1987) Ice pack test for myasthenia gravis. Neurology 37:1383-5.
8. Kubis KC, Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. (2000). The ice test versus the rest test in myasthenia gravis. Ophthalmology 107:1995-8.
9. Dushay KM, Zibrak JD, Jensen WA (1990). Myasthenia gravis presenting as isolated respiratory failure. Chest 97:232-4.
10. Mier A, Laroche C, Green M. (1990) Unsuspected myasthenia gravis presenting as respiratory failure. Thorax 45:422-3.
11. Nagappan R, Kletchko S. (1992) Myasthenia gravis presenting as respiratory failure. N Z Med J 105: 152.
12. Spinelli A, Mareoni G, Gorini M Pizzi A, Scano G. (1992) Control of breathing in patients with myasthenia gravis. Am Rev Respir Dis 145: 1359-66.
13. Jani-Acsadi A, Lisak RP. (2007) Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. J Neurol Sci 261:127-33.
14. Besinger UA, Toyka KV, Honnig M, Heinger K, Hohfeld R, Fateh-Moghadam A. (1983) Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. Neurology 33:1316-21.
15. Gilchrist JM, Massey JM, Sanders DB. (1994). Single fiber



- EMG and repetitive stimulation of the same muscle in myasthenia gravis. *Muscle & nerve* 17:171-5.
16. Sanders DB. (1987) The electrodiagnosis of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 505:539-56.
17. Kothari MJ. (2004) Myasthenia gravis. *J Am Osteopath Assoc* 104:377-84.
18. Wijdicks EFM. (2003) Myasthenia Gravis In: Wijdicks EPM (ed) *The Clinical Practice of Critical Care Neurology*. Mayo foundation for medical education and research. Oxford University Press. New York, pp: 422-36.
19. Vincent A, Drachman DB. (2002) Myasthenia gravis. *Adv Neurol* 88:159-88.
20. Mier-Jedrzejowicz AK, Brophy C, Green M. (1988) Respiratory muscle function in myasthenia gravis. *Am Rev Respir Dis* 138:867-73.
21. Keesey JC. (2004) Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle&nerve* 29:484-505.
22. Rabinstein A, Wijdicks EF. (2002) BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology* 59: 1647-9.
23. Wittbrodt ET. (1997) Drugs and myasthenia gravis. An update. *Arch Intern Med* 157:399-408.
24. Arsura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. (1986) High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 146: 1365-8.
25. Dau PC. (1980) Şyabla; penebib kpena;ş ih lşabkpehia gnavib, Lubcye – henv 3: 468-82.
26. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. (1997) Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Ann Neurol* 41: 789-96.
27. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. (1999) Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 52: 629-32.
28. Stricker RB, Kwiatkowska BJ, Habis JA, Kipros DD. (1993) Myasthenic crisis. Response to plasmapheresis following failure of intravenous gamma-globulin. *Arch Neurol* 50: 837-40.
29. Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, Sterker M, Schneider D. (1997) Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med* 25: 1228-35.
30. Borel CO. (1993) Management of myasthenic crisis: continuous anticholinesterase infusions. *Crit Care Med* 21: 821-2.
31. Saltis LM, Martin BR, Traeger SM, Bonfiglio MF. (1993) Continuous infusion of pyridostigmine in the management of myasthenic crisis. *Crit Care Med* 21: 938-40.
32. Gronseth GS, Barohn RJ. (2000) Practice parameter: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 55: 7-15.
33. Lanska DJ. (1990) Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 40: 1828-9.
34. Kissel JT, Franklin GM. (2000) Treatment of myasthenia gravis: A call to arms. *Neurology* 55: 3-4.
35. Brude JM, Morris CD, Gal AA, Mansour KA, Miller JJ, Jr. (2001) Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 72: 197-202.
36. d'Empaire G, Hoaglin DC, Perlo VP, Pontoppidan H. (1985) Effect of prethymectomy plasma exchange on postoperative respiratory function in myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89: 592-6.
37. Leventhal SR, Orkin FK, Hirsh RA. (1980) Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology* 53: 2-30.
38. Burgess FW, Wilcosky B, Jr. (1989) Thoracic epidural anesthesia for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Anesth Analg* 69: 529-31.
39. Pourmand R. (1997) Myasthenia gravis. *Dis Mon* 43: 65-109.
40. Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. (1987) Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 316: 719-24.
41. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, Sanders DB. (2000) Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology* 55: 448-50.
42. Grob D, Simpson D, Mitsumoto H, et al. (1995) Treatment of myasthenia gravis by immunoadsorption of plasma. *Neurology* 45: 338-44.