



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MİYASTENİA GRAVİSTE FİZİKSEL VE MENTAL
YORGUNLUK SIKLIĞININ VE BUNUN DİĞER MOTOR
VE NONMOTOR SEMPTOMLAR İLE İLİŞKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

DR. AYŞEGÜL AKKAN SUZAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2019



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**MİYASTENİA GRAVİSTE FİZİKSEL VE MENTAL
YORGUNLUK SIKLIĞININ VE BUNUN DİĞER MOTOR
VE NONMOTOR SEMPTOMLAR İLE İLİŞKİSİNİN
BELİRLENMESİ**

DR. AYŞEGÜL AKKAN SUZAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. TÜLİN TANRIDAĞ

İSTANBUL 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, her zaman desteklerini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Dilek İnce Günal'a, Prof. Dr. Emine Neşe Tuncer'e, Prof. Dr. İpek Midi'ye, Prof. Dr. Kayıhan Uluç'a, Prof. Dr. Kadriye Ağan Yıldırım'a, Prof. Dr. Barış İşak'a, Doç. Dr. Gülin Sünter'e, Uzm. Dr. Nurhak Demir'e, Uzm. Dr. Hatice Ömercikođlu Özden'e,

Asistanlığım boyunca bilgi ve birikimleriyle bana yol gösterici olan, tez çalışmamda her türlü yardım ve katkılarını esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Tülin Tanrıdağ'a,

Eğitimim ve tez hazırlama süresince bana destek olan, fikirleriyle yol gösteren, her soruma sabırla cevap veren ve zaman ayıran değerli hocam Doç. Dr. Pınar Kahraman Koytak'a,

Asistanlık sürem boyunca pek çok anıyı paylaştığım, iyi ve kötü günlerimde yanımda olan, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, anabilim dalında görevli teknisyen, sekreter, hemşirelerimize ve diğer tüm personelimize,

Bugünlere gelmemi sağlayan, tüm yaşamım ve eğitim hayatım boyunca girdiğim her sınavda bana sabırla destek olan, kızları olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim canım annem, babam ve ablama,

Her konuda olduğü gibi tezimin istatistik aşamasında da bana destek olan, güven veren, hayatı paylaşmaktan mutluluk duyduğum yol arkadaşım, sevgili eşim Dr. Veysel Suzan'a

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Özet	i
İngilizce Özet (Abstract)	ii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii, iv
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Miyastenia gravise genel bakış	3
2.1.1. Giriş.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve risk faktörleri	4
2.1.3. Klinik ve tanı.....	6
2.1.4. Sınıflandırma ve ayırıcı tanı	9
2.1.5. Eşlik edebilen diğer hastalıklar	12
2.1.6. Tedavi	12
2.2. Miyastenia gravis ve diğer nörolojik hastalıklarda yorgunluk ve yaşam kalitesi	18
2.2.1. Yorgunluğun tanımı	18
2.2.2. Yorgunluğun patofizyolojisi	20
2.2.3. Nörolojik hastalıklarda yorgunluk ve yaşam kalitesi	23
3. Gereç ve Yöntem	30
3.1. Araştırmanın örneklemi.....	30
3.2. Kullanılan ölçekler, testler ve incelemeler	32
3.2.1. Hastalık derecelendirme ölçekleri.....	32
3.2.2. Miyastenia Gravis Yaşam Kalitesi Anketi-15	35
3.2.3. Yorgunluğu değerlendiren anketler.....	35
3.2.4. Beck Depresyon Ölçeği.....	36
3.2.5. Epworth Uykululuk Ölçeği	36
3.3. Biyokimyasal incelemeler	37
3.4. İstatistiksel analiz	37
4. Bulgular	38
4.1. Demografik ve klinik özellikler	38
4.2. Hastalık şiddet ve yaşam kalitesi değerlendirmesi	42

4.3. Hasta ve kontrol gruplarının yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçeklerinin karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi	43
4.4. Alt grup analizleri.....	45
5. Tartışma	54
6. Sonuçlar	60
7. Kaynaklar	61
8. Ekler	82
Ek 1. Bilgilendirilmiş Onam Formu	82
Ek 2. Gönüllü Onay Formu	84
Ek 3. Miyastenia Gravis Amerika Vakfı (MGFA) sınıflaması	85
Ek 4. Miyastenia Gravis Amerika Vakfı Tedavi Sonrası Durum (MGFA-PIS)	86
Ek 5. Miyastenia Gravis Bileşik Ölçeği (MGC)	87
Ek 6. Miyastenia Gravis Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (MG-ADL)	88
Ek 7. Miyastenia Gravis Yaşam Kalitesi Anketi (MGQoL-15).....	89
Ek 8. Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (Fatigue Assessment Scale, FAS)	90
Ek 9. Yorgunluk Etki Ölçeği (Fatigue Impact Scale, FIS)	91
Ek 10. Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Inventory, BDI)	94
Ek 11. Epworth Uykululuk Ölçeği (Epworth Sleepiness Scale, ESS)	98

ÖZET

Kas güçsüzlüğü ve kolay yorulabilirliği (*fatigability*) miyastenia gravis (MG) hastalığının ana klinik özelliğidir. Bununla beraber, MG hastalarında sık görülebilen yorgunluk (*fatigue*) hissi ve bunun motor kayıptan bağımsız olarak yaşam kalitesi üzerine etkisi henüz tam aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada, kas gücü tam veya tama yakın olan MG hastalarında, yorgunluk sıklığının araştırılması ve depresyon, uykululuk gibi diğer nonmotor semptomlarla ilişkisinin belirlenerek yorgunluğun günlük yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Çalışmaya 53 oküler veya remisyonunda/minimal belirtileri olan hafif jeneralize MG hastası ve yaş-cinsiyet eşleştirmeli 53 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Hasta grubuna MG şiddetini ve yaşam kalitesini değerlendiren ölçekler [MG Amerika Vakfı (*Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA), MGFA tedavi sonrası durum sınıflandırması (*MGFA Post-intervention Status*, MGFA-PIS), MG bileşik ölçeği (*MG Composite Scale*, MGC) ve MG günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (*MG-Activities of Daily Living Profile*, MG-ADL)]; hem hasta hem de kontrol grubuna ise yorgunluk [Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*, FAS) ve Yorgunluk Etki Ölçeği (*Fatigue Impact Scale*, FIS)], duygudurum [Beck Depresyon Ölçeği (*Beck Depression Inventory*, BDI)] ve uykululuk [Epworth Uykululuk Ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*, ESS)] ile ilgili ölçekler uygulanmıştır. Hasta grubunda FAS, FIS fiziksel ve BDI ölçek puanları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,001$, $p=0,003$). Hasta grubunda kadınlarda erkeklere kıyasla depresif semptomlar ve gündüz uykululuğu anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur ($p=0,019$ ve $p=0,013$). FIS total ve bilişsel ortalamaları jeneralize hastalarda oküler hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,033$ ve $p=0,045$). Korelasyon analiziyle hastaların motor etkilenimleri arttıkça yorgunluk skorlarının arttığı, yorgunluk skorları arttıkça da yaşam kalitelerinin olumsuz etkilendiği, ayrıca yorgunluğun depresyon ve gündüz uykululuğuyla da ilişkisi gösterilmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER, Miyastenia gravis, yorgunluk, oküler miyastenia, yaşam kalitesi, depresyon, uykululuk

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Assessment of the Prevalence of Physical and Mental Fatigue in Myasthenia Gravis and Its Correlation with Other Motor and Nonmotor Symptoms

Muscle weakness and easy fatigability is the clinical hallmark of myasthenia gravis (MG). However, fatigue perception, which can be seen quite often in myasthenic patients, and its effect on quality of life, irrespective of motor deficit, has not been elucidated yet. The aim of this study is to evaluate the frequency of fatigue symptoms in myasthenic patients with nearly full muscle strength and the effect of fatigue on the quality of life by assessing its correlation with other nonmotor symptoms, such as depression.

Fifty three patients with ocular MG or mild generalized MG with remission or minimal manifestations, and 53 healthy volunteers were recruited for the study. The patient group completed questionnaires measuring the severity of MG and quality of life [Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), MGFA Post-Intervention Status (MGFA-PIS), MG Composite Scale (MGC), and MG-Activities of Daily Living Profile (MG-ADL)], while both the patient and control groups completed scales assessing fatigue [Fatigue Assessment Scale (FAS) and Fatigue Impact Scale (FIS)], depression [Beck Depression Inventory (BDI)], and sleep [Epworth Sleepiness Scale (ESS)]. FAS, FIS physical and BDI scores were significantly higher in the patients compared to the control group ($p=0.003$, $p=0.001$, and $p=0.003$, respectively). In the patient group, depressive symptoms and daytime sleepiness were significantly higher in females than in males ($p=0.019$ and $p=0.013$). The mean values of FIS total and cognitive scores were significantly higher in patients with generalized MG than in patients with ocular MG ($p=0.033$ and $p=0.045$). Correlation analysis showed that fatigue scores correlated with motor signs, and had a negative impact on quality of life. Fatigue was also associated with depression and daytime sleepiness.

KEYWORDS, Myasthenia gravis, fatigue, ocular myasthenia, quality of life, depression, sleepiness

SİMGELER VE KISALTMALAR

AChEİ	: Asetilkolinesteraz inhibitörleri
AChR	: Asetilkolin reseptörü
ALS	: Amiyotrofik lateral skleroz
Anti-AChR antikoru	: Asetilkolin reseptör antikoru
Anti-MuSK antikoru	: Kas spesifik tirozin kinaza karşı antikor
ASU	: Ardışık sinir uyarımı
AZA	: Azatiyoprin
BDI	: Beck Depresyon Ölçeği (<i>Beck Depression Inventory</i>)
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C-reaktif protein
CSR	: Tam stabil remisyon (<i>Complete stable remission</i>)
EMG	: Elektromiyografi
ESS	: Epworth Uykululuk Ölçeği (<i>Epworth Sleepiness Scale</i>)
FAS	: Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (<i>Fatigue Assessment Scale</i>)
FIS	: Yorgunluk Etki Ölçeği (<i>Fatigue Impact Scale</i>)
FDG	: Florodeoksiglukoz
HLA	: İnsan lökosit antijeni (<i>Human leukocyte antigen</i>)
IFN α	: İnterferon alfa
IL-6	: İnterlökin -6
İVİG	: İntravenöz immunglobulin
KYS	: Kronik yorgunluk sendromu
LPR-4	: Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein-4 (<i>Low-density lipoprotein receptor-related protein 4</i>)
MG	: Miyastenia gravis
MG-ADL	: MG Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (<i>MG- Activities of Daily Living profile</i>)
MGC	: MG Bileşik Ölçeği (<i>MG composite scale</i>)
MGFA	: Miyastenia Gravis Amerika Vakfı (<i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>)
MGFA-PIS	: MGFA Tedavi Sonrası Durum (<i>Post-intervention Status</i>)
MGQoL-15	: MG Yaşam Kalitesi Anketi-15 (<i>MG Quality of Life-15</i>)
MM	: Minimal belirtiler (<i>Minimal manifestations</i>)
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multiple skleroz
MuSK	: Kas spesifik tirozin kinaz (<i>Muscle specific kinase</i>)
OUAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PH	: Parkinson hastalığı
PR	: Farmakolojik remisyon (<i>Pharmacologic remission</i>)
RA	: Romatoid artrit
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SSS	: Santal sinir sistemi
sT4	: Serbest tiroksin

TLEMG	: Tek lif elektromiyografi
TLR	: Toll benzeri reseptörler (<i>Toll like receptors</i>)
TNF α	: Tümör nekroz faktörü alfa
TSH	: Tiroid stimulan hormon
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YİKH	: Yorgunlukla ilişkili kronik hastalıklar



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Miyastenia gravis (MG), nöromusküler bileşkeyi etkileyen bir hastalıktır. Çizgili kas post-sinaptik membranına karşı oluşan otoantikörler hastalığa sebep olmaktadır. Değişkenlik gösteren, egzersizle artan, ağrısız ve geri dönüşümlü kas güçsüzlüğü hastalığın en önemli semptomudur. Kas güçsüzlüğü fokal ya da jeneralize olabilir ve daha çok proksimal kaslar etkilenir ¹. En sık etkilenen kaslar levator palpebra veya ekstraoküler kaslardır. Bu sebeple hastalık genellikle pitoz ve/veya diplopi gibi oküler semptomlarla başlar ². Hastaların çoğunluğunda asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikör (anti-AChR antikörleri) saptanırken yaklaşık %5 hastada kas spesifik tirozin kinaza karşı antikör (anti-MuSK antikörü) saptanır ³. Klinik, nörolojik muayene, elektrofizyolojik bulgular ve hastalığa özgü otoantikörlerin tespiti ile tanı konulabilir. Temel olarak semptomatik, immünsüpresif ve destekleyici tedaviler uygulanır. MG'nin yaşam süresini anlamlı derecede kısaltmadığı yapılan çalışmalarla görülmüştür ⁴.

MG'de tipik olarak aktiviteyle gelişen veya kötüleşen nöromusküler yorgunluk görülmekte olup hastaların takip ve tedavisi esnasındaki birçok değerlendirme bu "yorulabilirlik" (*fatigability*) semptomu üzerinde yoğunlaşmaktadır. Ancak son zamanlarda MG'de de tıpkı diğer nörolojik hastalıklar veya otoimmün sistemik hastalıklarda olduğu gibi fiziksel ve mental "yorgunluk" (*fatigue*) görülebildiği görüşü ortaya çıkmıştır ^{5, 6, 7}. Bununla beraber, bu yorgunluk semptomunun kas gücünden tamamen bağımsız olup olmadığı ile ilgili çelişkili yorumlar mevcuttur ^{6, 8}. Öznel ve nonspesifik olduğu için yorgunluk hissinin tespiti ve değerlendirilmesi güçtür. Nöroloji pratiğinde MG hastalarındaki 'yorulma' ve 'yorgunluk hissetme' arasındaki ayrımı yapabilmekte zorluk yaşanmaktadır çünkü kas gücü kaybı olan hastalarda zaten çoğunlukla her ikisi beraber görülmektedir ^{9, 10}. Ancak remisyonda olan hastalarda yorgunluk ve duygu durum ve uyku bozuklukları gibi nonmotor semptomların değerlendirildiği yeterli çalışma mevcut değildir. Multipl skleroz, romatoid artrit gibi birçok hastalıkta yorgunluğun yaşam kalitesi üzerine etkisi yıllardır araştırılmışken MG'de bu konu henüz dikkati çekmektedir ^{11, 12}.

Çalışmamızdaki amaç remisyonda olan veya kas gücü normal sınırlarda olan MG hastalarında yorgunluk (*fatigue*) semptom sıklığının araştırılması ve yorgunluğun

depresyon, uykululuk gibi nonmotor semptomlarla ilişkisinin belirlenerek günlük yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. Böylece, MG hastalarında kas güçsüzlüğü dışındaki semptom ve bulgularla ilgili klinik farkındalığın artırılması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yönelik değerlendirmelerin vurgulanması hedeflenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Miyastenia Gravis Genel Bakış

2.1.1. Giriş

Nöromusküler kavşak hastalıkları çizgili kaslarda güçsüzlüğe yol açan geniş bir hastalık grubudur. Genetik, toksik veya otoimmün kaynaklı olabilirler. Nöromusküler bileşkedeki bazı proteinlerin genetik mutasyonu sonucu konjenital miyastenik sendromlar görülür. Botulinum toksini ve kürar gibi toksik maddeler ölümle sonuçlanabilen nöromusküler disfonksiyona yol açarlar. Otoimmün ve neonatal miyastenia gravis, Lambert Eaton miyastenik sendromu ve nöromiyotoni antikor ilişkili nöromusküler bileşke hastalıklarını oluştururlar.

Otoimmün miyastenia gravis (MG), en sık görülen kazanılmış nöromusküler kavşak hastalığıdır. Ayrıca en iyi tanımlanmış ve tedavi edilebilir otoimmün hastalıklardan biridir¹³. Nöromusküler kavşaktaki asetilkolin reseptörleri veya post sinaptik membrandaki ilgili moleküllere karşı oluşan otoantikorlar hastalığın ana bulgusu olan kas güçsüzlüğüne sebep olurlar^{14, 1, 15}. Kas güçsüzlüğü jeneralize veya lokalize olabilir; genellikle proksimal kaslar tutulur ve tutulum simetrikdir¹. En sık olarak levator palpebra veya ekstraoküler kasların tutulması hastalığın genellikle pitoz ve/veya diplopi gibi oküler semptomlarla başlamasına yol açar ve simetrik tutulumun aksine göz kaslarının tutulumu genellikle asimetriktir². Kas güçsüzlüğünün egzersizle artması ve dinlenmeyle azalması (gün içinde fluktuasyon göstermesi) hastalığın ana klinik bulgusudur ve tanı için önemli bir ipucudur ancak değişkenlik gösterebilir. Hastalar genellikle akşam saatlerinde belirginleşen güçsüzlükten yakınır. MG; kliniğe, antikor pozitifliğine, başlangıç yaşına ve timus patolojisine göre sınıflandırılabilir¹⁶. Sınıflandırma; tanı, tedavi seçimi ve prognoz hakkında fikir sahibi olmamızı sağlamaktadır¹⁵. Semptomatik, immünsüpresif ve destekleyici tedavi seçenekleriyle çoğu hastada olumlu sonuçlar alınırken bir grup hastada uzun dönem immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duyulur^{17, 18}. MG'nin yaşam süresini kısaltması beklenmez ancak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir¹⁹.

2.1.2. Epidemiyoloji ve risk faktörleri

MG'nin yıllık insidansının 5.3/1 000 000 ve prevalansının 77.7/1 000 000 olduğu, ayrıca yaşlı popülasyonda insidansının arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir²⁰. Son yıllarda farklı ülkelerde yapılan çalışmalar hastalığın insidansındaki artışı göstermektedir^{21, 22, 23}. Bu durumun azalmış mortalite, uzamış sağ kalım ve hastalığa karşı artmış farkındalık sonucu daha çok tanı konulabilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir²⁴. Hastalık popülasyonda 50 yaş üzerindeki erkeklerde daha sık görülür ve erkeklerde 70 yaş civarında pik yapar. Kadınlarda 20-40 yaş ve 70 yaş civarı olmak üzere bimodal bir dağılım söz konusudur²⁰. Önceki çalışmaların aksine Şili'de yapılan bir çalışmada yaşlı popülasyonda erkek sıklığında artış görülmemiştir²⁵. Yaşlı popülasyonda timomanın daha sık görüldüğünü destekleyen çalışmalar varken timik hiperplazi daha nadir görülür^{26, 27}.

MG ve alt tiplerinin insidans ve prevalansında küçük oranlarda coğrafik farklılıklar görülmektedir ve bu durumun genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülebilir. Örneğin kas spesifik tirozin kinaz antikoru (anti-MuSK antikoru) pozitif MG, Güney Avrupa'da Kuzey'e göre daha sık görülür²⁸. Norveç ve Hollanda'da yapılan bir çalışmada diğer etnik gruplara kıyasla Asyalı göçmenlerde anti-MuSK pozitifliği ve timoma daha sık saptanmış ve bu durumun genetik, çevresel faktörler (diyet veya enfeksiyonlar) ve yaşam tarzı seçimi ile açıklanabileceği öne sürülmüştür²⁹.

Düşük D vitamini seviyesinin sistemik lupus eritematozus (SLE) ve multiple skleroz (MS) gibi birçok otoimmün hastalıkta risk faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir³⁰. MG ve sağlıklı kontrol gruplarında D vitamini seviyelerini kıyaslayan çalışmalarda MG'de D vitamini seviyelerinde azalma, artma veya değişiklik görülmediği gibi farklı sonuçlar elde edilmiştir^{31, 32, 33}. Kore'de yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubuna kıyasla asetilkolin reseptör antikoru (anti-AChR antikoru) pozitif MG'li hastalarda 25(OH)D vitamin seviyeleri düşük bulunurken 1,25(OH)₂D vitamini seviyelerine anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca D vitamini seviyesi ile hastaların klinik durumu ve başlangıç yaşı arasında da anlamlı farklılık görülmemiştir³⁴. MG'li hastalarda D vitamini seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğunu gösteren bir çalışmada da D vitamini replasmanından sonra yorgunluk skorlarında belirgin bir azalma görülmüştür³¹.

Cinsiyet hormonlarının MG üzerine etkisine bakılacak olursa doğurganlık çağında timik foliküler hiperplazinin kadınlarda erkeklere oranla 9 kat fazla olduğu görülebilir. Bu durum B hücresi aracılı otoimmünite ve cinsiyet hormonları arasındaki ilişki ile açıklanabilir ³⁵. Östrojen immün süreçte yardımcı T hücrelerini ve B hücrelerini indükleyerek B hücre aracılı otoimmün hastalıklara katkıda bulunur ³⁶.

Timus bezi enfeksiyonlara karşı duyarlı olduğu için MG patogenezinde enfeksiyöz bir ajanın rol oynadığı da düşünülmüştür ³⁷. MG tanısı olan hastalar ile normal sağlıklı kişilerin timus dokularının karşılaştırıldığı bir çalışmada MG tanısı olanların bir kısmında polyovirus ile enfekte makrofajlar saptanırken sağlıklı grupta saptanmaması hastalığa neden olan süreçte enfeksiyonların da katkısı olduğunu gösterebilir ³⁸. MG ile sitomegalovirüs ve Nil virüsünün ilişkisi olduğu da çalışmalarla gösterilmiştir ^{39, 40}.

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi MG'de de genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle hastalığın başladığı düşünülmektedir. Tayvan'da popülasyon temelli yapılan bir çalışmada, en az bir tane 1. derece akrabasında MG tanısı olan kişiler ve MG tanısı olan hastalar geriye dönük olarak incelenmiş. Ailede MG öyküsü olanlarda hastalığın daha sık olduğu ve daha genç yaşta başladığı görülmüş. MG rölatif riski kardeşlerde 17.85, ebeveynlerde 5.33, çocuklarda 5.82 ve genetik benzerliği olmayan bireylerde 1.42 olarak bulunmuş. Ayrıca diğer otoimmün hastalıklara bakıldığında rölatif risk değerleri sistemik lupus eritematozis (SLE) için 2.18, primer Sjögren hastalığı için 1.73, otoimmün tiroid hastalığı için 1.9 ve romatoid artrit için 1.68 olarak belirlenmiş ⁴¹.

MG aileleri oldukça nadir görülürler. Literatür taraması ile yapılan bir çalışmada mono- ve dizigotik ikizlerde MG'nin beraber görülme oranı incelenmiş. Otuz bir monozigotik ikizin %35'inde konkordans görülürken dizigotik ikizlerde bu oran %4-5 saptanmış. Böylece genetik olarak yatkınlığı olan bir kişide çevresel faktörlerin hastalık oluşturma olasılığı da yaklaşık %52.4 olarak belirlenmiş ⁴².

MG ile insan lökosit antijeni (*Human leukocyte antigen*, HLA) sınıf 1 ve 2 genleri arasındaki ilişkili net olarak belirlenmiştir ⁴³. Timik foliküler hiperplazi ile HLA 8.1 haplotipi arasında ilişki vardır ⁴⁴. HLA-DR3 ve B8 sıklıkla erken başlangıçlı MG ile birlikte bulunurken DRB1*15:01 alelinin geç başlangıçlı MG ile birlikteliği

gösterilmiştir ^{45, 46, 47, 48}. Anti-MuSK antikoru pozitif MG hastalarıyla HLA-DR14-DQ5 arasında ilişki bulunmuştur ⁴⁹. Ülkemizde yapılan bir çalışmada en sık olarak erken başlangıçlı MG ile HLA-B/MICA, geç başlangıçlılarda HLA DQA1 ile DQB1 ve anti-MuSK antikoru pozitif MG'lerde HLA-DQB1 bölgesi ile ilişki gösterilmiştir ⁵⁰.

2.1.3. Klinik ve tanı

Klinik olarak MG'in kardinal bulgusu egzersizle artan kas güçsüzlüğü ve dinlenmeyle bu güçsüzlüğün gerilemesidir. Hafif oküler semptomlardan solunum yetmezliği yapabilecek kadar ağır bir tabloya kadar geniş bir klinik yelpaze vardır ve tedavisi mümkün olduğu için hastalığın bulgularına karşı dikkatli olunmalıdır. Yaklaşık %60 hasta şikayetlerin başlamasından sonraki ilk 1 yılda tanı alabilirler ve tanı konulması için ortalama geçen süre 1 yıldan fazladır ⁵¹.

Normal durumlarda nöromusküler bileşkede sinaptik aralığı salınan asetilkolinin post-sinaptik membrandaki nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanması sonucu eksitatör postsinaptik son plak potansiyeli oluşur. Oluşan son plak potansiyellerinin toplamı depolarizasyon için eşik değeri aşarsa aksiyon potansiyeli oluşur ve sonuç olarak kas kasılması gerçekleşir. Bu iletimin MG'de farklı mekanizmalar nedeniyle bozulması, birçok kas lifinde aksiyon potansiyeli yaratamayacak kadar azalmış son plak potansiyellerine neden olur. Böylece hastalık çizgili kasları etkileyerek kas güçsüzlüğü yaratır ⁵².

Erken dönemde en sık olarak ekstraoküler kaslar tutulur ve yaklaşık %65 hastada hastalığın diplopi ve/veya pitoz gibi göz bulgularıyla başlamasına yol açarlar. Yaklaşık olarak %25'ten daha küçük bir grupta hastalık bulbar semptomlarla başlar. Başlangıç olarak ekstremitte güçsüzlüğünün görülmesi daha nadirdir ². İlk 3 yıl boyunca hastalığın sadece göz kaslarını etkilemesi jeneralize forma dönüşmeyeceğini düşündürebilir ancak genellikle güçsüzlük jeneralize olur ve proksimal ekstremitte kaslarında güçsüzlük, disfaji ve solunum güçlüğü gibi semptomlar görülebilir.

Bir hastada MG'den şüphelenildiği durumlarda diplopi, pitoz, proksimal kas güçsüzlüğü, çiğneme, yutma, nefes alma güçlüğü sorgulanmalıdır. Özellikle bu şikayetlerinin gün içinde değişkenlik göstermesi bizi tanıya yaklaştırır. Nörolojik

muayenede refleks kaybı ve duyu kusuru olmadan kas güçsüzlüğü vardır. Duyu ve otonom sistemlerin tutulması MG'de beklenmez ve bunların varlığı bizi tanıdan uzaklaştırır. Zayıf bir kasın soğutulması nöromusküler geçişi iyileştirir⁵³. Dinlenme ve asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI) de sinaptik aralıkta asetilkolin seviyesini yükselterek kas gücünde düzelme sağlar.

2.1.3.1. MG'te kullanılan tanısal testler

- a. **Anti-AChR antikorları:** Radyoimmün testlerle yaklaşık %70 hastada pozitif saptanır^{1, 15}. Nikotinik asetilkolin reseptörlerinin ekstraselüler kısımlarına bağlanarak kompleman aktivasyonu sonucu postsinaptik membranın yıkımına yol açarlar⁵⁴. Diğer antikor ilişkili mekanizmalar da asetilkolin bağlanma bölgesinin blokajına veya asetilkolin reseptöründe yapısal değişikliklere neden olabilir⁵⁵. Hastalık aktivitesi ve antikor titresi arasında ilişki gösterilmemiştir¹⁵.
- b. **Anti-MuSK antikorları:** Anti-AChR antikoru negatif saptanan hastalarda bakılmalıdır. Saf oküler MG'de nadiren saptanır. Tüm MG hastalarında %1-10 oranında pozitifdir^{55, 15}. Kas spesifik tirozin kinaz (*Muscle specific kinase*, MuSK) postsinaptik membranda bulunur ve nöromusküler bileşkenin oluşumu ve devamlılığı için gereklidir. Anti-MuSK antikorları, MuSK ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein-4 (*Low-density lipoprotein receptor-related protein 4*, LRP-4) birleşmesini engelleyerek nöromusküler iletimi engellerler⁵⁶. İmmünesüpresif tedavi ile antikor seviyesinin düştüğü ve hastalık aktivitesiyle antikor seviyesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir⁵⁷.
- c. **Anti-LRP-4 ve agrin antikorları:** Tüm MG hastalarının %1-5'inde bulunur^{58, 59}. LRP-4 nöromusküler bileşkede sinaptik veziküllerin ve aktif bölgedeki proteinlerin kümeleşmesini indükleyerek her iki yönlü sinyal iletiminde görev alır⁶⁰. Genellikle seronegatif MG hastalarında saptanırken anti-AChR veya anti-MuSK antikoru pozitif hastalarda da gösterilmiştir. Daha hafif veya saf oküler formda hastalıktan sorumludur^{58, 59}. Klinik pratiğimizde kullanılan bir test değildir.
- d. **Elektrofizyolojik testler:** Günlük pratikte ardışık sinir uyarım (ASU) testi ve tek lif elektromiyografi (TLEMg) kullanılır. Etkilenmiş kas seçilmelidir. ASU'da periferik sinir supramaksimal uyarımla 2 ile 3 Hz'lik hızlarla 5-10 kez

uyarılır ve birleşik kas aksiyon potansiyeli kaydedilir. Dördüncü uyarım sonrası kaydedilen potansiyelde ilkinе kıyasla %10'dan daha fazla bir azalma olması (dekrement yanıt) nöromusküler kavşak hastalığına işaret eder. Ekstremitе kaslarından kayıtlamayla yaklaşık %60 hastada ASU testi pozitif saptanır ⁶¹. Proksimal veya yüz kaslarından yapıldığı zaman bu oran artar ⁶². Primer kas ve sinir hastalıklarında da test pozitif saptanabilir ⁶³.

TLEMG, nöromusküler iletim sorununu gösteren en duyarlı testtir. Klinik olarak etkilenmemiş kasta bile pozitif saptanabilir ⁶⁴. Konsantrik iğne elektrodu kullanılır. İstemli veya uyarılmış kas kasısı sırasında, sinir aktivasyonundan kas aksiyon potansiyeline kadar olan latans değışkenlik gösterir. Aynı aksiyon potansiyeliyle eş zamanlı kasılan kas liflerine ait elektriksel aktiviteler toplanır ve değışkenlikleri 'jitter' olarak adlandırılır. Küçük bir miktar jitter normal kaslarda da görülebilir. Farklı bölgelerden kayıtlanan en az 20 potansiyel çiftinin en az %10'unda artmış jitter saptanması nöromusküler kavşak hastalığını düşündürür ⁶¹.

- e. **Edrofonyum testi:** Edrofonyum, asetilkolinesteraz inhibitörüdür. İstenmeyen kardiyovasküler yan etkiler yapabileceği için çok tercih edilmez ve dikkatli olunmalıdır. Kas güçsüzlüğü tespit edildikten sonra 2 mg edrofonyum intravenöz olarak verilir ve kas gücünde iyileşme olup olmadığına bakılır. Yanıt alınamazsa 8 mg daha verilerek test tekrar edilir. Bradikardi görülürse atropin ile müdahale edilmelidir ⁶⁵.
- f. **Buz testi:** Nöromusküler iletimin soğukta iyileşmesi ilkesine dayanır. Pitoz olan gözün yaklaşık 5 dakika buz ile temas ettirilmesinden sonra pitozda düzelme olması testin pozitif olduğunu düşündürür ⁶⁶.

Tanı ve dolayısıyla tedavide gecikme hastaların klinik olarak kötüleşmesine ve miyastenik kriz gelişimine neden olabilir. Miyastenik kriz, hayatı tehlikeye atabilecek kadar kas güçsüzlüğünün artması olarak tanımlanabilir. Diyafram ve interkostal kasların tutulumu sonucu solunum güçlüğü ve yutma güçlüğü tabloya neden olur. En sık neden enfeksiyondur. Tamamen solunum yetmezliği gelişmeden müdahale edilmelidir. Eğer mümkünse entübasyon yerine non-invaziv ventilasyon tercih edilmelidir. Tedavi yoğun bakım koşullarında solunum yetmezliğine, eşlik edebilecek enfeksiyona, sıvı ve elektrolit dengesine yönelik olarak yapılır. Ayrıca plazmaferez

veya intravenöz immunglobulin (İVİG) tedavisi de verilmelidir. Antibiyotik seçimi yapılırken MG'yi kötüleştirebilecek aminoglikozid ve kinolon gibi seçenekler tercih edilmemelidir. Aşırı antikolinesteraz kullanımına bağlı da benzer bir tablo gelişebilir (kolinerjik kriz) ancak bu hastalarda hipersalivasyon, miyozis gibi kolinerjik yan etkilerin görülmesi ve antikolinesterazın kesilmesi sonucu tablonun gerilemesi ayırıcı tanıda önemlidir ⁶⁵.

2.1.4. Sınıflandırma ve ayırıcı tanı

Miyastenik sendromların sınıflandırılması özellikle tedavi seçimi hakkında bize yardımcı olur ve şu şekilde sınıflandırılabilir ¹⁶:

1-Klinik seyir:

- Oküler
- Orofaringeal veya jeneralize

2-Başlangıç yaşı:

- Puberte öncesi başlangıç
- Erken başlangıçlı (<50 yaş)
- Geç başlangıçlı (>50 yaş)

3-Antikor özelliği:

- Anti-AChR
- Anti-MuSK
- Anti-LRP-4
- Seronegatif

4-Timus patolojisi:

- Normal-atrofik timus
- Timitis
- Timoma

2.1.4.1. Erken başlangıçlı, anti-AChR antikoru pozitif MG

Şikayetler 50 yaşından önce başlar ¹⁸. Serumda anti-AChR antikoru pozitif saptanır. Timoma saptanan hastalar bu grubun dışında tutulmuştur. Timik foliküler hiperplazi saptanabilir ve bu grup hastalar timektomiden fayda görürler ¹. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat fazla görülür ²⁰. HLA-DR3, HLA-B8 ve diğer otoimmün risk faktörü olan

genlerle ilişkisi gösterilmiştir ⁶⁷. Bu gruptaki hastaların akrabalarında da diğer otoimmün hastalıklar daha sık görülür ⁶⁸.

2.1.4.2. Geç başlangıçlı, anti-AChR antikoru pozitif MG

Şikayetler 50 yaşında sonra başlar, timoma veya timik hiperplazi saptanmaz, aksine hastalarda timus bezi atrofiye olmuştur. Serumda anti-AChR antikoru pozitif saptanır ancak timektomiden fayda görmezler ¹⁸. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 1.5 kat fazla görülür ²⁰. Zayıf olarak HLADR2, HLA-B7 ve HLA-DRB1*15:01 birlikteliği gösterilmiştir ⁴⁸.

2.1.4.3. Timoma ilişkili MG

Timoma ilişkili MG paraneoplastik bir hastalıktır. Timomaya en sık eşlik eden hastalık MG olarak belirlenmiştir ancak saf kırmızı hücre aplazisi, nöromiyotoni, SLE, polimiyozit, Hashimoto tiroiditi, Isaac sendromu ve Morvan sendromu ile de ilişkisi gösterilmiştir ⁶⁹. Tüm MG hastalarının yaklaşık %10-15'inde timoma saptanır, çoğunluğunda anti-AChR antikoru pozitifdir ve hastalık jeneralizedir. Nadir olarak invaziv timoma görülebilir. Timoması olan hastaların %30'unda MG saptanır, bir kısım hastada da MG semptomları görülmeden anti-AChR antikoru pozitif saptanır ⁷⁰.

2.1.4.4. Anti-MuSK antikoru pozitif MG

Anti-MuSK antikoru tüm MG hastalarının yaklaşık %1-10'unda, anti-AChR antikoru negatif olan hastalarınsa yaklaşık 1/3'ünde pozitif saptanır ^{15, 55}. Genellikle jeneralize ve bulber tutulumun ağırlıkta olduğu daha ağır semptomlarla prezente olur. Ekstremitelerde güçsüzlüğü ve oküler semptomlar daha az olmakla beraber bulber, kraniyal, yüz ve solunum kasları daha sık tutulur. Genellikle erişkin hastalarda görülür, yaşlı ve çocuklarda daha nadirdir ^{1, 71}. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür ²⁸. Timik patolojiyle ilişkisi gösterilmemiştir ve hastaların timektomiden fayda görmemesi nedeniyle timektomi yapılması önerilmez ¹. MG'nin kardinal bulgularından biri olan şikayetlerin gün içinde fluktasyon göstermesi bu grup hastada daha az belirgindir ve hastalarda kas atrofisi görülebilir ²⁸. Ülkemizde yapılan bir çalışmayla anti-MuSK antikoru pozitif MG ile HLA-DRB1*16, *14 ve -DQB1*05 arasındaki ilişki gösterilmiştir ve bu durum hastalığın genetik bir temeli olduğuna işaret etmektedir ⁷². Klinik prezentasyonu diğer MG alt tiplerine göre atipik olduğu

gibi tanısal testler yanıltıcı olabilir ve klasik tedaviye beklenen yanıt alınamayabilir ²⁸. Miyastenik kriz riski daha fazladır ve hastalık remisyonu anti-AChR antikor pozitif hastalara kıyasla daha az görülür ⁷³. Anti-AChR antikor pozitif hastalarda olduğu gibi miyastenik annenin yenidoğan bebeğinde de maternal antikorların geçişi sonucu neonatal miyasteni bu grupta da görülebilir ⁷⁴.

2.1.4.5. Anti-LRP4 pozitif MG

Bu gruptaki hastalarda hastalık daha hafif jeneralize veya saf oküler formdadır ⁵⁸. Miyastenik kriz nadir görülür, timus bezi genellikle normal veya atrofiktir ¹⁴. Seronegatif hastalarda olduğu gibi anti-AChR antikor veya anti-MuSK antikor pozitif hastalarda da saptanabilir ve kadınlarda daha sıktır ⁵⁸.

2.1.4.6. Seronegatif jeneralize MG

Anti-AChR, anti-MuSK veya anti-LRP4 antikorları negatif saptanan hastalar seronegatif olarak kabul edilmiştir ¹⁵. Günlük pratikte kullanılan serolojik testlerle yaklaşık %10-15 hasta seronegatif kalır ancak daha duyarlı testlerle düşük afiniteli veya düşük konsantrasyondaki antikorların da saptanabilmesiyle bu oranın azaldığı görülmüştür ve düşük afiniteli antikorlar seronegatif MG hastalarının yaklaşık %20-50'sinde tespit edilmiştir ^{75, 76}. Postsinaptik membrana karşı olan ancak henüz bulunmamış bazı antikorların da bu grup hastalarda pozitif olabileceği düşünülmektedir. İlk değerlendirmede negatif saptansa bile aylar sonra antikor seviyesinin artmasıyla sonuç pozitif gelebilir. Tanıyı doğrulayacak antikor tespit edilemediği için bu grupta tanı koymak daha zordur ve diğer miyastenik sendromlar, kas ve sinir hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmelidir ¹⁵.

2.1.4.7. Oküler MG

Sadece oküler semptomları olan MG hastaları antikor durumuna, timik patolojiye, başlangıç yaşına ve hastalık süresine bakılmaksızın 'oküler MG' olarak isimlendirilir ¹⁴. Tek ya da birden fazla ekstraoküler kas tutulumu olabilir ancak en sık olarak medial rektus kası tutulur ⁷⁷. Saf oküler semptomlarla başvuran hastaların yaklaşık %15-20'si ilk iki yılda jeneralize forma dönüşmez ⁷⁸. Bu sebeple bir hastaya oküler MG diyebilmek için en az iki yıl boyunca hastalık seyri bilinmelidir. Hastaların yaklaşık

yarısında anti-AChR antikoru pozitif bulunur ⁷⁹. Çok küçük bir grupta anti-MuSK antikoru pozitif bulunmuştur ⁷⁸.

2.1.5. Eşlik edebilen diğer hastalıklar

MG tanısı konulduktan sonra eşlik edebilecek olan komorbid hastalıklara da bakılmalıdır. Paraneoplastik etyoloji olabileceği için timoma varlığı bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleriyle araştırılmalıdır. Yapılan bir çalışmayla lenfomanın MG'deki sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir ⁸⁰.

MG tanısı olan hastaların yaklaşık olarak %15'inde ikinci bir otoimmün hastalık görülür ⁸¹. Özellikle erken başlangıçlı ve timik hiperplazisi olan hastalarda daha sıktır ⁸². En sık olarak tiroidit görülürken SLE ve romatoid artrit (RA) de diğer sık görülen hastalıklardır. Özellikle oküler miyasteniye tiroid hastalıkları sık eşlik eder ⁷⁵. Anti-akuaporin-4'ün pozitif olduğu nöromyelitis optika spektrum bozukluğu ile anti-AChR antikoru pozitif MG arasında ilişki de tanımlanmıştır ⁸³. Özellikle atipik motor veya görsel semptomları olan MG hastalarında anti-akuaporin bakılmalıdır ⁸⁴. Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) için herhangi bir otoimmün hastalık varlığı risk faktörü olarak düşünülse de MG ile birlikteliği önemlidir ⁸⁵. Otoimmün inflamatuvar miyopatiler MG'ye eşlik edebilir ⁸⁶. Ayrıca MG hastalarına özgü bir miyokardit de tanımlanmıştır ⁸⁷. Anti-AChR, anti-MuSK ve anti-LRP-4 antikoru kalp kasını etkilemezler, MG'deki miyokardit Kv1.4 kas antikoru ile ilişkili bulunmuştur ⁸⁸. Hastaların nefes darlığı, egzersiz intoleransı gibi şikayetlerini MG ile açıklamadan önce miyokardit varlığı sorgulanmalıdır.

2.1.6. Tedavi

Günümüzdeki tedavi seçenekleriyle birçok MG hastası normal bir yaşam sürebilir. Anti-AChR antikoru pozitif ve seronegatif hastaların yaklaşık dörtte biri tam stabil remisyona dönemine girebilir ⁸⁹. Anti-MuSK antikoru pozitif hastaların anti-AChR antikoru pozitif ve seronegatif hastalara kıyasla daha yüksek dozla bile tedaviye yanıtları daha azdır ve miyastenik kriz riski daha fazladır ⁹⁰. Birçok hastada semptomatik ve immünsüpresyon tedavileri beraber kullanılır.

MG'de tedavi dört başlık altında incelenebilir:

1. Semptomatik tedavi (AChEİ ile nöromusküler geçişin arttırılması)
2. İmmünsüpresif tedavileri
3. Akut kötüleşmenin tedavisi (plazmaferez, İVİG)
4. Timektomi

2.1.6.1. Semptomatik tedavi

Semptomatik tedavide AChEİ kullanılır. Bu ilaçlar asetilkolinin yıkımını inhibe ederek nöromusküler bileşkede asetilkolin seviyesini arttırlar¹⁸. Seronegatif hastalarda AChEİ ile tedaviye yanıt alınması tanıda yardımcı olur. Piridostigmin bromür 60 yıldan uzun bir zaman önce bulunsa da günümüzde halen en sık kullanılan AChEİ'dir ve tedavide ilk seçenektir⁹¹. Altmış mg'lık drajeler halinde bulunan ilaç günlük 300 mg'a kadar iyi tolere edilir ve kolinerjik yan etkileri az görülür⁹². Doz ayarlaması, kas gücüne olan etkisi ve doz bağımlı yan etkiler göz önüne alınarak yapılmalıdır. Hem nikotinik hem de muskarinik sinapslarda asetilkolin birikimine bağlı olarak yan etkiler görülür. En sık görülen muskarinik yan etkiler sindirim sisteminde hipermotilite, terleme, bradikardi, solunum ve gastrointestinal sistemde sekresyon artışıdır. En sık görülen nikotinik yan etki ise kas fasikülasyonları ve kramptir¹⁸. Hafif seyirli ya da remisyonda olan hastalarda monoterapide kullanılabilir ancak anti-MuSK antikoru pozitif hastalarda asetilkolin hipersensitivitesi görülebileceği için dikkatli olunmalıdır⁹³.

2.1.6.2. İmmünsüpresif tedaviler

Semptomatik tedaviyle yeterli yanıt alınamayan hastalarda immünsüpresif tedavilere ihtiyaç duyulur. Birçok hastada uzun dönemde immünsüpresyona ihtiyaç vardır. Bununla amaç patojenik antikörlerin üretimini veya bu antikörlerin dokuda bıraktığı hasarı azaltmaktır. İlk basamak olarak prednizon/prednizolon tek başına veya azatiyoprinle (AZA) kombine edilerek verilir. AZA steroid yan etkilerinden kaçınmak için başlanırken etkisi yaklaşık 6 ay sonra ortaya çıkacağı için kısa sürede etkisini gösteren steroidle beraber başlanır. Timoma ilişkili MG, jeneralize geç başlangıçlı MG ve anti-MuSK antikoru pozitif MG hastalarının uzun dönem tedaviye ihtiyaçları olur¹⁴. Erken başlangıçlı MG hastalarının birçoğunda immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duyulurken anti-LRP-4 antikoru pozitiflerde hastalığın hafif şiddette seyretmesiyle

immünsüpresif tedavi gerekmez ¹⁴. Oküler MG'de jeneralizasyon riskini azaltmak amacıyla immünsüpresif tedavinin daha düşük dozla da olsa verilmesi önerilir ⁷⁸.

Kortikosteroidler immunmodülasyon için en ucuz, en güvenilir ve en hızlı etkili ilaçlardır ancak uzun dönem kullanımları istenmeyen yan etkilere yol açabilir. Genellikle ilk 4-8 haftada klinik fayda sağlanır ancak bazı hastalarda ilk 3 haftada semptomlarda kötüleşme görülebilir ¹⁸. Güçsüzlüğün derecesine ve semptomatik tedavinin yanıtına göre tedavi başlanmalıdır ancak yüksek dozla tedaviye başlanıldığı zaman miyastenik güçsüzlükte geçici artış yapabileceği de unutulmamalıdır. Oküler MG'de daha düşük doz ve daha kısa süreli tedavi ile semptomlar kontrol altına alınabilir ¹⁶. Genel olarak günlük 1-1.5 mg/kg dozunda prednizon veya eşdeğeri başlanır, şikayetlerde gerileme olmasına göre her 4 haftada bir 5 mg azaltılarak mümkünse tedavi sonlandırılır ⁹². Bazı rehberler steroid yan etkilerinin azaltılması amacıyla tedavinin gūnaşırı verilmesini önerirler ¹.

AZA, bir purin analogudur. Pürin sentezini inhibisyonuyla immünsüpresif, antiproliferatif ve sitotoksik etki göstererek T ve B hücrelerinin apoptozunu artırır ⁹². Tüm otoimmün MG alt tiplerinde etkili olduğu için sık kullanılan bir ajandır ⁹⁴. Genellikle günlük 2-3 mg/kg dozundan başlanır ve hastalığın klinik seyrine göre 1-2.5 mg/kg dozuna azaltılabilir ⁹². AZA'nın etkisi geç olarak 6-15 ay sonra başlar, ilerleyen 1-2 yılda da etkisinin arttığı düşünülür ⁹⁵. AZA'nın kortikosteroidlerle kombinasyonunun daha yararlı olduğu, uzun dönemde steroid yan etkisinin böylelikle azaltılabileceği ve AZA'nın etkisi görülmeye başlandıktan sonra da steroid dozunun daha hızlı azaltılabileceği gösterilmiştir ⁹⁵. AZA genellikle iyi tolere edilir ancak tedavi başlangıcının ilk günlerinde yaklaşık %10 hastada grip benzeri bir tablo ve gastrointestinal (pankreatit vb.) yan etkiler görülebilir. Ayrıca etki mekanizması nedeniyle geçici lenfopeni yapabileceği için dikkatli olunmalıdır. Tedavi süresince aralıklı olarak tam kan sayımına ve karaciğer enzimlerine bakılarak ilaç dozu ayarlanmalıdır ¹⁸.

Mikofenolat mofetil, inozin monofosfat dehidrogenazın geri dönüşümlü bir inhibitörüdür, böylece pürin sentezi üzerinden T ve B lenfositlerinin proliferasyonunu inhibe eder ¹. Hafif ya da orta şiddetli MG tedavisinde AZA ile istenen yanıt elde edilemezse veya istenmeyen yan etkiler görülürse prednizolon ile beraber kullanımı önerilmektedir ^{15, 55}. Günde iki kez 500-1000 mg ile tedaviye başlanır, idamede günde

iki kez 1000-1500 mg ile devam edilir. Genellikle iyi tolere edilir; lökopeni, bulantı, diyare, baş ağrısı ve üriner sistem enfeksiyonu, herpes zoster reaktivasyonu gibi enfeksiyonlar en sık görülen yan etkileridir ancak lenfoma ve diğer malignitelerin görülme riski artmıştır^{1, 96}. Santral sinir sistemi lenfoması ve böbrek transplantasyonu sonrası kullanıldığında progresif multifokal lökoensefalopati olguları bildirilmiştir^{97, 98}. AZA'da olduğu gibi hastalar tedavi başlangıcından sonraki ilk 6 ayda aylık tam kan sayımı ile takip edilmelidirler.

Siklosporin bir kalsinörin inhibitörüdür; lenfosit aktivasyonunu ve farklılaşmasını inhibe eder⁹². Daha çok organ transplantasyonunda kullanılır ancak MG'de de etkilidir ve nefrotoksisite, miyelosüpresyon ve hipertansiyon gibi ciddi yan etkileri nedeniyle sadece AZA ile yanıt alınamayan hastalarda tercih edilebilir¹⁸.

Metotreksat bir folat analogudur; pürin ve pirimidin sentezini inhibe ederek T hücrelerin çoğalmasını azaltır. Jeneralize MG hastalarıyla yapılan bir çalışmada 2 yıl sonunda AZA ile benzer etki ve yan etkileri olduğu görülmüş⁹⁹. Haftalık 7.5 mg ile 25 mg arasındaki bir dozda kullanılması önerilir. Yan etkileri lökopeni, trombositopeni, anemi, enfeksiyonlar, hepatotoksisite, gastrointestinal semptomlar, artralji, osteoporoz, nefrotoksisite ve artmış malignite riskidir⁹².

Siklofosamid, DNA replikasyonunu inhibe eden alkalizan bir ajandır. Standart tedaviye cevap vermeyen, refrakter MG'de ve anti-MuSK antikoru pozitif MG'de tercih edilebilir^{100, 101}. Her 4-12 haftada bir 500-1000 mg/m² veya günlük 1-2 mg/kg dozunda verilebilir¹⁶. Genel yan etkileri malignite riskinde artış, akciğer fibrozisi, kardiyomiyopati, hemorajik sistit ve infertilitedir⁹².

Rituksimab, antijen CD20'ye bağlanan ve B hücrelerinin sayısını azaltan monoklonal bir antikordur. İlk basamak tedaviye yanıt vermeyen orta-ağır veya anti-MuSK antikoru pozitif MG hastalarında kullanılması önerilir^{1, 102}. Potansiyel yan etkileri enfeksiyonlar, diğer otoimmün hastalıklara yatkınlık ve JC virüs ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopatidir¹⁴. Ayrıca döküntü, kaşıntı ve kızarıklık gibi minimal infüzyon reaksiyonları görülebilir⁹⁶. Dört hafta boyunca haftada 375 mg/m² veya iki haftada bir 1000 mg dozunda verilebilir¹⁰³.

Ekulizumab, kompleman kompleksine bağlanarak enzimatik aktivasyonunu engeller⁹². Anti-AChR antikoru pozitif, refrakter jeneralize MG hastalarında

kullanıldığında günlük yaşam aktiviteleri, kas gücü, fonksiyonellik ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olan, güvenilir bir ilaç olduğu gösterilmiştir ¹⁰⁴.

2.1.6.3. Akut kötüleşmenin tedavisi

Plazmaferez ve intravenöz immunglobulin (İVİG), miyastenik krizde veya miyastenik semptomların hızla kötüleştiği, stabil olmayan refrakter MG tedavisinde, bazen de hastaları planlanan ameliyatlara hazırlamak amacıyla kullanılırlar ^{14, 1}. Kortikosteroid ve en az iki farklı immünsüpresif ajanla yeterli yanıt elde edilemeyen hastalarda idame tedavi olarak da kullanılabilirler ⁹⁶.

İVİG, MG tedavisinde 1980'li yıllardan itibaren kullanılmaktadır ¹⁰⁵. Sağlıklı donörlerden elde edilen poliklonal immunglobulinlerin otoantikörleri, sitokinleri, aktive olmuş kompleman bileşenlerini, lökosit-adezyon moleküllerini süprese veya nötralize ederek etki gösterdiği düşünülmektedir ¹⁰⁶. Tedavi etkisi yaklaşık 2-5 gün içinde başlar ve yeni antikor üretimine bağlı olarak 2-3 aydan uzun sürmez ¹⁰⁷. Tedavi, 5 gün boyunca günlük 0.4 g/kg dozunda veya 2 gün boyunca günlük 1 g/kg dozunda planlanabilir ¹⁰⁸. Anti-AChR antikoru pozitif hastalarla kıyaslandığı zaman etkinliği anti-MuSK antikoru pozitif hastalarda daha azdır ⁹⁶. İnfüzyondan sonra yüzde döküntü, anjina pectoris, bulantı, titreme, ateş, terleme, baş ağrısı ve hipotansiyon gibi yan etkiler görülebilir ¹⁰⁹. Daha küçük bir grup hastada da alerjik reaksiyonlar, enfeksiyon, pulmoner ödem, akut böbrek yetmezliği, venöz tromboz, inme, miyokard enfarktüsü, hemoliz ve aseptik menenjit gibi ciddi yan etkiler görülebilir ⁹².

Plazmaferezde, plazma kandan membran filtrasyonu ve/veya santrifüjleme yöntemleri ile ayrılır. Böylece immün kompleksler, otoantikörler, sitokinler ve toksinler uzaklaştırılmış olur ve diğer immünsüpresif ilaçlara göre tedavi yanıtı daha erken dönemde görülür ⁹². Tedavi etkisi ilk haftada gözlenir ve 1-3 ay kadar devam eder ¹⁸. Birçok hastada istenilen etkiyi görmek için 6-8 siklus uygulamak gerekir ⁹². Devamlı ve uzun süren bir immünsüpresyon sağlamak için tekrarlayan uygulamalar önerilmemektedir ¹⁸. İVİG ve plazmaferez etkilerinin kıyaslandığı bir çalışmada iki hafta sonunda her iki tedavi seçeneğinin de benzer etkileri olduğu gösterilmiştir ¹¹⁰ ancak invaziv olduğu, her merkezde uygulanmadığı ve İVİG'e erişim kolaylaştığı için plazmaferez kullanımı giderek azalmaktadır ¹¹¹. Anti-MuSK antikoru pozitif hastalarda İVİG yanıtı daha az olduğu için plazmaferez tercih edilmelidir ²⁸.

2.1.6.4. Timektomi

Timektomi, etkisi uzun dönemde hissedileceği için elektif bir işlemdir ve bu sebeple hastanın stabil olduğu, cerrahinin rölatif olarak daha güvenli olduğu bir dönemde yapılmalıdır. Daha agresif yaklaşımlarla benzer sonuçlar elde edildiği için günümüzde endoskopik ve robotik yöntemlerin kullanımı giderek artmaktadır ¹⁷.

Timoma saptanan hastalarda, klinik semptomlar dikkate alınmaksızın timektomi yapılmalıdır ¹. Mediastinal yağ dokusu dahil tüm timüs dokusu çıkarılmalıdır. Yaşlı ve komorbid hastalıkları nedeniyle cerrahinin uygun görülmediği hastalarda, eğer timomanın yayılımı ve ilerleyişi yavaş ve miyastenik semptomlar iyi kontrol edilebiliyorsa timektomi yerine radyoterapi uygulanabilir ¹⁷.

Timoma saptanmayan MG hastalarında, immünoterapinin dozunu ve süresini azaltmak, yan etkilerinden kaçınmak için veya immünterapiyle yeterli yanıt alınamayan hastalarda timektomi düşünülebilir. Erken başlangıçlı, anti-AChR antikoru pozitif jeneralize MG hastalarında timik hiperplazi sık görülür ve bu hastalar özellikle hastalık başlangıcının ilk 2 yılında yapılan timektomiden fayda görürler ¹¹². Timektomi yapılan anti-AChR antikoru pozitif MG hastalarında prednizolona daha düşük dozda ihtiyaç duyulduğu, daha az hastada AZA verilmesi gerektiği, immünsüpresif ilaçlarla daha az yan etki görüldüğü ve akut kötüleşme nedeniyle hastane yatışının daha az olduğu gösterilmiştir ¹¹³. Geç başlangıçlı hastalarda daha çok timik atrofi görüldüğü için timektomi önerilmemektedir ¹.

Timektominin jeneralizasyonu engellediği veya remisyonu sağladığı düşünülmeyen için oküler MG’de timektomi önerilmemektedir ¹⁴. Başka bir görüş de medikal tedaviden istenilen yanıt alınamayan, anti-AChR antikoru pozitif olan ve nörofizyolojik testlerle jeneralizasyon riski olduğu düşünülen oküler MG hastalarında timektominin faydalı olabileceğidir ⁷⁸.

Anti-AChR antikoru negatif olan jeneralize MG hastalarında timektomi önerilmez ancak düşük afiniteli antikor pozitifliği olabileceği de göz önünde bulundurulursa immünsüpresif tedaviyle yeterli yanıt elde edilemeyen veya tedavi yan etkisinin minimize edilmek istendiği hastalarda timektomi faydalı olabilir ¹⁷. Anti-MuSK ve anti-LRP-4 antikoru pozitif olan hastalarda faydası gösterilmediği ve genellikle timüs patolojisi olmadığı için timektomi önerilmez ¹.

2.2. Miyastenia Gravis ve Diğer Nörolojik Hastalıklarda Yorgunluk ve Yaşam Kalitesi

2.2.1. Yorgunluğun tanımı

Yorgunluk, birçok sistemik hastalıkta olduğu gibi Parkinson hastalığı (PH), multipl skleroz (MS), inme ve MG gibi nörolojik hastalıklarda da gösterilmiştir. Yorgunluk (*fatigue*), öznel bir his; yorulma (*fatigability*) ise performansta azalmayı gösteren nesnel bir terim olarak kullanılmaktadır⁷. Yorgunluğun tanımı ‘kişinin etkin çalışmak, ailevi ve sosyal görevlerde alışılmış şekilde faaliyet göstermek dahil olmak üzere günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmesini azaltan, karşı konulamaz, zayıflatıcı ve devamlı olan tükenmişlik hissi’ olarak yapılabilir¹¹⁴. Yorgunluk süresine göre ‘yeni yorgunluk’, ‘uzamış yorgunluk’ ve ‘kronik yorgunluk’ olarak sınıflandırılabilir (sırasıyla 1 aydan kısa, 1-6 ay ve 6 aydan uzun)¹¹⁵. Yorgunluğun en az iki boyutu olduğu düşünülür. İlki belirgin fiziksel işaretlerin olduğu ‘ben yapamam, tükenmiş hissediyorum’ hissidir. İkincisi ise ‘yapacak gibi hissetmiyorum, yapmama gerek yok’ düşüncesidir ki bunu tanımak daha zordur, santral yorgunluk olarak görülür¹¹⁶.

MG hastalarında bozulmuş nöromusküler ilettime bağlı olarak motor güç kaybı sonucu fiziksel yorgunluk görülür ve bu hastalığın kardinal bulgularından biridir ancak bu durum ‘periferik yorulma’ olarak tanımlanır ve yorgunluğa sebep olan santral nedenlerden ayırt edilmelidir⁷. Santral yorgunluk tanımı ‘dikkatle ilgili görevleri veya kişisel motivasyon gerektiren fiziksel aktiviteleri başlatma ve/veya sürdürme güçlüğü’ olarak yapılmıştır¹¹⁷. Santral yorgunluk denilebilmesi için klinik olarak tespit edilen ciddi motor güçsüzlük ve demans olmamalıdır. Normal sağlıklı bireylerde de stres, uykusuzluk, akut viral enfeksiyon sırasında veya bazı kadınlarda menstrüasyon dönemi boyunca kısa süreli santral yorgunluk görülebilir. 3-6 aydan uzun süren santral yorgunluk dikkate alınmalıdır. Bu hastalar motivasyonu ve dikkati sürdürme güçlüğü nedeniyle ardışık görevleri tamamlamakta sorun yaşarlar. Bazal gangliyanın non-motor görevlerinde disfonksiyon söz konusudur. Nöron kaybı olmadan nörotransmitter dengesindeki değişiklikler sonucu prefrontal korteksle neostriatumun bağlantısını sağlayan striato-talamo-kortikal döngü bozukluğunun santral yorgunluğa sebep olduğu düşünülmektedir¹¹⁷. Bazal gangliyada yapısal, metabolik veya nörokimyasal değişikliğe yol açan hastalıklarda da santral yorgunluğun görülmesi bu

görüşü desteklemektedir. Santral yorgunluk nadiren tek başına olur, genellikle uyku bozuklukları, ağrı, algı ve bilişsel değişikliklerle beraberdir ¹¹⁶. İkiz çalışmalarında, monozigotik ikizlerde idiopatik kronik yorgunlukta %50 konkordans bulunması patogeneizde hem genetik hem de çevresel faktörlerin önemli olduğunu düşündürmüştür ¹¹⁸.

Yorgunluk genel popülasyonda yaklaşık %20 gibi bir oranla yaygın görülmektedir ¹¹⁹. Bu oran immün sistemin etkilendiği kanser, kronik enfeksiyon, otoimmün ve nörolojik hastalıklarda %50'ye kadar artmaktadır ¹²⁰. Yorgunluk, tanı konulmadan önce birçok sistemik hastalığın spesifik olmayan bir semptomudur ve hastalık tedavi edildikten sonra bile uzun süre devam edebilir. Hastalığın primer bir sonucu olarak görülebileceği gibi tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar, kronik ağrı, fiziksel kısıtlılıklar, anemi, solunum disfonksiyonu, depresyon ve uyku bozuklukları sekonder olarak yorgunluğa sebep olabilirler. Bu nedenle yorgunluktan yakınan bir hastayı değerlendirirken sekonder nedenlerin olup olmadığı irdelenmelidir. Ayrıca yorgunluğu taklit edebileceği için somnolans, depresyon ve apati de ayırt edilmelidir.

Kronik yorgunluk sendromu (KYS), diğer bir deyişle miyaljik ensefalomyelit veya sistemik efor intoleransı sendromu, en az 6 ay boyunca süren, altta yatan organik veya psikiyatrik bir hastalık olmadan gelişen yorgunluk ve günlük yaşam aktivitelerinde azalmanın olduğu, kronik, özürülük yaratan ve tedavisi zor bir hastalıktır. İlk olarak 1988 yılında '*US Centers for Disease Control and Prevention*' tarafından tanımlanmıştır ¹²¹. Yorgunluğa, kas iskelet ağrısı, uyku bozuklukları, konsantrasyonda ve kognisyonda bozulma, baş ağrısı gibi semptomlar eşlik eder. Yorgunluk hastanın bireysel, sosyal, mesleki, eğitimsel ve ruhsal fonksiyonlarını sınırlandırarak yaşam kalitesinde belirgin azalmaya neden olur ¹²². Hastalık orta yaş kadınlarda daha sık görülür ¹²³. Etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir ancak gıda intoleransı, çeşitli enfeksiyonlar (viral veya bakteriyel), immünolojik faktörler, nöro-endokrin sistem gibi birçok nedenden bahsedilmiştir ¹²⁴. Yapılan prospektif bir kohort çalışmasında virüsün direkt etkisinden ziyade konağın ağır viral enfeksiyona karşı immün cevabının hastalığın başlangıcını tetiklediği düşünülmüştür ¹²⁵. Premorbid olarak anksiyete ve depresyonun hastalık başlangıcını virüslerden daha çok etkilediğini düşündüren çalışmalar da vardır ¹²⁶. Tipik bir KYS, öncesinde sağlıklı olan bireyde akut olarak, ateş, boğaz ağrısı, öksürük, kas ağrısı ve yorgunluk gibi

predominant semptomlarla başlar. Hastalığın akut dönemi geçtikten sonra yorgunluk sekel olarak kalır. Yorgunluğa konsantrasyon güçlüğü, insomni veya hipersomni, depresyon gibi nörokognitif ve uyku bozuklukları da eşlik eder. Tanı yorgunluğa sebep olabilecek diğer hastalıklar dışlandıktan sonra klinik olarak konulabilir¹²². Motivasyon eksikliği, anhedoni, sabah erken uyanma, sosyal ilişkilerden uzak durma ve intihar düşünceleri depresif yorgunluğu ayırt edebilmemiz için önemli ip uçlarıdır⁵. Hastalıktan tama yakın iyileşme oranı %0 ile %37, kısmi iyileşme %6 ile %63 arasında değişmektedir¹²⁷. Hastalığın tedavisine yönelik çeşitli araştırmalar yapılmış olsa da en etkili olarak fiziksel egzersiz ve bilişsel davranışsal tedaviler bulunmuştur¹²⁸.

Son yıllarda, çeşitli etyolojiler sonucu kronik yorgunluğa, kronik ağrıya ve fonksiyonellikte azalmaya neden olan bir grup hastalıktan bahsedilmektedir. ‘Yorgunlukla ilişkili kronik hastalıklar (YİKH)’ olarak isimlendirilen bu hastalıklar sıklıkla KYS ve/veya fibromiyalji olarak değerlendirilirler. Aslında bu başlık altında toplanan her hastalığın kendisine özgü bulguları vardır ancak hastalarda kronik yorgunluk, baş ağrısı dahil olmak üzere kronik ağrı, uyku bozuklukları, bilişsel yakınmalar, egzersiz intoleransı gibi semptomlar olması nedeniyle KYS tanı kriterlerini de karşılamaktadırlar¹²⁹. Ayrıca bu hastalıkların klinik başlangıç ve seyirleri KYS ile benzer olduğu için günlük pratikte tanı güçlüğü yaratmaktadır. KYS tanısı olan hastaların bu konuda özelleşmiş bir uzman tarafından tekrar değerlendirildiğinde yaklaşık yarısının alternatif başka bir tanı aldığı gösterilmiştir¹³⁰. Bunlar YİKH grubu içinde yer alan postural ortostatik taşikardi sendromu, nörokardiyojenik senkop, ince lif nöropatisi, tanımlanmamış bağ dokusu hastalığı, kronik Lyme hastalığı gibi hastalıklar olabilir¹³¹. Bu sebeple her hastalığa özgü farklı testlerle tanı konulmalıdır. Fiziksel terapi, mesleki terapi, psikoterapi, kronik ağrı rehabilitasyon programı gibi çeşitli tedavi seçenekleri uygulanabilir¹³¹.

2.2.2. Yorgunluğun patofizyolojisi

Hasta bireylerde sık görülmesine rağmen yorgunluğun gerçek yapısı ve patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yorgunluk mekanizmasını açıklayabilmek için immün sistem ve santal sinir sistemi (SSS) arasındaki ilişki hakkında çalışmalar yeni bir bakış

açısı kazandırmıştır. İnflamasyon ile ilişkili olan yorgunluğun, harekete geçmek için gereken motivasyonun azaldığı bir his olduğu ve bu hisle başa çıkabilmek için kişinin yüksek performans sergilemesi gerektiği düşünülmüştür ¹¹⁶. Bu durum kişinin kendisini değersiz gördüğü, üzüntü ve anhedoninin olduğu depresyonun tam tersidir.

İnflamasyon ilişkili yorgunluk kavramının evrimsel bir yönü olduğu düşünülmektedir. Evrimsel olarak korunmuş olan patojen yapılar doğal immün sistemin bir parçası olan, bitki ve hayvanlarda ortak olarak bulunan ‘Toll benzeri reseptörleri (*Toll like receptors*, TLR)’ aktive ederler ¹³². TLR’nin ligandlarıyla aktivasyonu sonucu üretilen proinflamatuvar sitokinler immün sistem ve beyin arasındaki çeşitli bağlantılarla, kan beyin bariyerinin hasarlanması gerekmeden, beyne sinyal gönderirler. İkinci bir yol da periferik sitokinlerin SSS’de mikrogliaları aktive ederek inflamatuvar mediatörlerin salınması sonucu nöronların direkt ya da indirekt olarak etkilenmesidir. İmmün sistem-beyin arasındaki bir diğer yol da duyu sinirleriyle olmaktadır. Periferik inflamatuvar mediatörler inflamasyon bölgesini innerve eden duyu sinirini aktive ederek immün mesajın ilgili sinirin beyindeki primer ve sekonder projeksiyon bölgesine iletilmesini sağlarlar. Tüm bunlara cevap olarak beyin, davranış ve metabolizmayı düzenleyecek olan periferik inflamatuvar yanıtın hücrel ve moleküler bir görüntüsünü oluşturur. Böylece perifer ve merkez arasındaki iletişim yollarının aktivasyonu, beyinde lokal değişikliklere, nihayetinde hasta bedeninin yeni davranışsal öncelikler bulmasını sağlar ¹¹⁶.

Yorgunluğun interlökin -6 (IL-6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF α), C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerle olan ilişkisi kanser, viral enfeksiyonlar, kronik inflamasyon, otoimmün hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve duygudurum bozuklukları gibi farklı tıbbi durumlarda gösterilmiştir ^{133, 12, 134}. Aslında yorgunluk ve inflamasyon arasındaki nedensel bağlantı ile ilgili kanıtlar lipopolisakkaritler gibi sitokin indükleyiciler ve tedavi amaçlı interferon alfa (IFN α) gibi rekombinant sitokin kullanan hastalarla yapılan çalışmalardan gelir. Örneğin, IFN α tedavisi alan kanser hastalarında %80 oranına kadar, tedavinin ilk haftasında bile başlayabilen yorgunluk görülür ¹³⁵. Tersten bakılırsa da TNF α antagonisti verilen romatoid artritli ve psöriasisli hastalarda yorgunluk azalmaktadır ^{136, 137}.

Yorgunluğun nörokimyasal temeline bakıldığı zaman en fazla çalışmanın dopamin, norepinefrin ve serotonin ile yorgunluğun ilişkisi üzerine yapıldığı görülür. Dopaminerjik iletim inflamasyona duyarlıdır ¹¹⁶. Periferik sitokinler indirekt olarak SSS'deki nörotransmitter prekürsörleri olan aminoasitlerin ve enzim kofaktörlerinin biyoyararlanımını etkileyerek de yorgunluğa katkıda bulunurlar. SSS'de inflamasyon sonucu mikrogliaların aktivasyonu dopaminerjik geçişi olumsuz etkiler ve dopaminerjik nöronları nörotoksinlere duyarlı hale getirir ¹³⁸. Ayrıca sitokinler dopamin taşıyıcıların aktivitesini arttırarak dopaminin sinaptik kullanılabilirliğini azaltırlar ¹¹⁶. Yorgunluğun ve dikkat eksikliğinin beyin norepinefrin iletimiyle direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir ¹³⁹.

Yorgunlukta ödüle olan cevabın değişkenlik göstermesi, ödüle dayalı düşünmeyi sağlayan nöronal ağ ile yorgunluğa neden olan yolun benzerlik gösterdiğini düşündürür. Frontostriatal ağın temel elemanlarından olan bazal gangliya ve frontal korteksin inflamatuvar mediatörlerin hedefi olduğu bulunmuştur ^{138, 140}. Fonksiyonel MRG kullanılarak yapılan bir çalışmada IFN α ile tedavi edilen hepatit C hastalarında ventral striatumun keyif verici ödüle cevabının azalmış olduğu ve bunun da yorgunluk ve depresyon skorlarıyla doğru orantılı olduğu görülmüştür ¹⁴¹. Frontostriatal ağın işleyişindeki bozulma alışkanlık kazanmayı da olumsuz etkiler, bu sebeple hastalar günlük basit aktiviteleri bile yapmakta zorlanırlar. Ayrıca bu durum bilişsel yorgunluğu da açıklamaktadır ¹¹⁶.

Sonuç olarak, periferde ve SSS'de aktive olmuş immün sistem hücreleri tarafından salınan inflamatuvar mediatörlerin nörotransmitter metabolizmasını ve aktivitesini değiştirdiği, nörotoksik bileşikler oluşturduğu, nörotrofik faktörleri azalttığı ve nöronal çevreyi bozduğu düşünülmektedir. Böylece inflamatuvar stimulusla aktive olan insula ve fronto-striatal ağdaki değişiklikler yorgunluğun çeşitli boyutlarına neden olur: azalmış motivasyon, azalmış davranışsal esneklik, hareketlerin gerekliliği hakkında karar verememe ve yorgunluğun hissedilmesi.

2.2.3. Nörolojik hastalıklarda yorgunluk ve yaşam kalitesi

2.2.3.1. Miyastenia graviste yorgunluk

Yorgunluk, MG hastaları için major problemlerden biridir. Klinik pratikte henüz tanı konulmamış hastalar bile tanımlayamadıkları bir yorgunluk şikayetiyle polikliniğe başvurabilirler. Oküler belirtileri olan MG hastalarında da yorgunluk görülmesi subklinik bir jeneralize MG olduğunu veya jeneralizasyon için bir risk oluşturduğunu savunan bir görüş de vardır ⁸. Hastalığın kardinal bulgularından biri olan fluktuasyon gösteren ve eforla ilişkili olan kas yorulması nedeniyle MG’de yorgunluğu ayırt etmek güçtür ancak dikkatli değerlendirildiği zaman hastaların farklı semptomlar tarifledikleri görülebilir. Kas yorulmasından birçok MG çalışmasında bahsedilmiştir ancak subjektif yorgunluğu konu alan çalışmalar görece olarak daha yenidir ^{9, 142, 8, 6, 10}. MG’de yorgunluğun prevalansı %44 ile %89 arasında değişmektedir ^{10, 7}. Bazı hastalarda kas güçsüzlüğünden ziyade yorgunluk hissinin günlük yaşama etkisi daha fazladır ^{143, 144}.

Yorgunluk hissinin otonomik disregülasyon nedeniyle olduğunu savunan bir görüş de vardır ^{145, 146}. MG hastalarında da sempatik sinir sisteminin düzenleme mekanizmasının eksikliği nedeniyle otonomik disfonksiyon görülebilir ^{147, 148}. Elsaïs ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MG semptomları daha ağır olan hastalarda daha fazla otonomik semptom görüldüğü, ayrıca otonomik semptomlarla da yorgunluk arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür ancak nedensellik açısından bir açıklama getirilememiştir ¹⁰.

Hoffman ve arkadaşları yorgunluğun remisyonda olan hastalarda da görüldüğünü ancak jeneralize MG olan hastalarda, oküler ve remisyonda olan MG hastalarına kıyasla hem fiziksel hem de bilişsel yorgunluğun, ruh hali ve uyku bozukluklarının daha sık olarak görüldüğünü göstermişlerdir. Ayrıca yine aynı çalışmada kadın cinsiyet, jeneralize MG, antikör pozitifliği (anti-AChR veya anti-MuSK), kolinesteraz inhibitörü kullanma, timektomi, diğer immünopatilerin bulunması, yüksek yaşam kalitesi ölçeği skoru, yüksek anksiyete, depresyon ve insomni skoru yorgunlukla ilişkili bulunmuştur. Özellikle anti-MuSK antikoru pozitif hastalarda yorgunluk oranı daha yüksek saptanmıştır ancak sayı az olduğu için anlamlı kabul edilememiştir. Bu çalışmada özellikle yorgunluğun yaşam kalitesini olumsuz

yönde etkilediği vurgulanmıştır ancak tersi bir durum, yani kötü yaşam kalitesinin de motivasyonu azaltarak daha fazla yorgunluk hissedilmesine neden olabileceği görüşü de savunulmuştur⁹. Tran ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmayla MG ve yorgunluğun hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olduğunu, remisyondaki hastalarda topluma kıyasla daha fazla yorgunluk görüldüğünü ancak günlük yaşamlarını etkileyecek kadar şiddetli olmadığı görüşünü savunmuşlardır. Çalışmalarında öncekilere benzer şekilde kadınlarda, jeneralize MG’de ve anksiyete veya depresyonu olan hastalarda yorgunluk daha çok görülmüştür⁸.

Alekseeva ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da kontrol grubuna kıyasla jeneralize MG hastalarında fiziksel yorgunluk daha yüksek oranda bulunurken bilişsel yorgunluk benzer oranlarda bulunmuştur. Ayrıca fiziksel yorgunluk hastalık şiddetiyle doğru orantılıyken bilişsel ve psikososyal yorgunluk hastalık şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır. Oküler MG ile kontrol grubu arasında ise hem fiziksel hem de bilişsel yorgunluk açısından farklılık görülmemiştir. Önceki çalışmalarla benzer olarak da depresyon, kadın cinsiyet ve uyku yoksunluğu yorgunluğu arttırmaktadır. Bu çalışmayla fiziksel yorgunluğun daha çok nöromusküler yorgunluğu yansıttığı ancak bilişsel ve psikososyal yorgunluğun sekonder veya komorbid bir yorgunluk olduğu görüşü öne sürülmüştür.

Yorgunluğun özelleşmiş bir tedavisi yoktur, hangi tedavinin uygulandığı fark edilmeden MG tedavisi ile azalabilir⁸. D vitamini replasmanından sonra yorgunluğun azaldığını gösteren bir çalışma yapılmıştır ancak bu çalışmada değerlendirme ölçeği olarak yorgunluğu değil, daha çok kas yorulmasını değerlendiren MG bileşik ölçeği (*MG composite scale*) kullanıldığı için çok güvenilir olmadığı düşünülmüştür¹⁴⁹.

2.2.3.2. Miyastenia graviste bilişsel yorgunluk

Çizgili kaslarda bulunan ve MG’de otoantikorların hedefi olan nikotinik reseptörler beyinde subkortikal ve kortikal bölgelerde de bulunurlar ve özel bilişsel süreçlerde görev alırlar¹⁵⁰. MG’de otoantikorlar santral reseptörlere ulaşabilirler ve bu da periferde olduğu gibi santral fonksiyonlarda da bozulma olabileceğini düşündürmüştür ancak beyinde baskın olarak bulunan $\alpha 4\beta 2$ veya $\alpha 7$ nikotinik reseptör alt tiplerine MG antikorlarının bağlanamayabileceği bilindiği halde bu düşünce devam etmiştir^{151, 152}. Ayrıca MG’de bilişsel fonksiyonlar hastalığın direkt etkisi ile (sitokinler, apne) veya

hastalıkla ilişkili durumlar (depresyon, anksiyete, ilaçlar) nedeniyle indirekt olarak etkilenebilir ¹⁵³. Çalışmalar, MG'de sözel ve görsel öğrenmenin etkilendiğini ancak psikomotor hız, dil, viziyo-spasyal yapı ve öğrenilen bilgilerin korunmasının etkilendiğini göstermiştir ¹⁵³. Sıçanlara pasif olarak anti-MuSK antikollarının enjekte edildiği bir çalışmada, immünize edilmiş sıçanların yeni bir obje tanımak için daha uzun süre harcamaları ve davranış testinde daha az istekli olmaları tanıma belleğinin de anti-MuSK antikolları pozitif MG'de etkilendiğini olabileceğini göstermiştir ¹⁵⁴.

Yorgunluk, uzun süreli fiziksel veya bilişsel aktivite sonrası hem öznel yorgunluk algısını hem de performans yorulmasını içerir ⁷. Bilişsel yorgunlukta konsantrasyon ve dikkat kaybı nedeniyle performans azalması söz konusudur. MG hastalarının yaklaşık %50'sinde fiziksel yorulmayla beraber bilişsel yorgunluk da bildirilmiştir ⁷. Bilişsel yorgunluğu objektif olarak değerlendiren çalışmalarla da bilişsel yorgunluk gösterilmiştir. İlk çalışmada MG hastalarının bir dizi görevi tamamladıktan sonra önemli derecede zayıf bilişsel performansla beraber bilişsel yorgunluk yaşadıklarının gösterilmesi, MG'de kognisyonun subjektif yorgunluktan etkilenebileceğini düşündürmüştür ¹⁵⁵. Diğer çalışmada ise hastalardaki subjektif yorgunluk hissiyle gösterdikleri bilişsel performans arasında ilişki bulunmamıştır ¹⁵⁶. Yine aynı çalışmada hastaların bilişsel yorgunluk yakınması objektif yorulma olarak gösterilememiştir ¹⁵⁶.

MG hastalarında uyku kalitesinin kötü olması nedeniyle saf bilişsel yorgunluğu ayırt etmek zordur ¹⁰. Stabil hastalarda bile %40-60 oranında uyku bozukluğu ve %33 artmış gün içi aşırı uykululuk görülür ^{157, 158}. Genel popülasyona göre obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) MG hastalarında daha sık görülür ve bu muhtemel diyafram güçsüzlüğü nedeniyle ¹⁵⁹. OUAS, MG hastalarında hafıza problemlerine de neden olabilir ¹⁶⁰. Uyku bozukluğu nedeniyle gündüz uykululuk bilişsel yorgunluğa sebep olabilir ve bu sebeple bilişsel yorgunluktan yakınan hastalar polisomnografi ile tetkik edilmelidir ¹⁶¹.

2.2.3.3. Miyastenia graviste yaşam kalitesi

MG'nin mortalitesi son yıllarda azalmıştır ancak özürüllüğe ve yaşam kalitesi bozulmasına bağlı sosyal kısıtlılık devam etmektedir ^{162, 163}. Hastalığın sık görülen

semptomlarından olan pitoz hastalarda ie kapanıklığa, utanmaya, duygusal strese, depresyona ve sosyal anksiyeteye, dolayısıyla psikososyal bozulmaya neden olmaktadır¹⁶⁴. Yorgunluk ve motor bulgular kişisel hijyen dahil olmak üzere hastaların günlük aktivitelerini yerine getirmelerine engel olabilir¹⁶⁵. MG'nin günlük yaşamı etkileyen bu gibi durumlara yol açması nedeniyle hastalarda depresyon ve yaşam kalitesinde bozulma kaçınılmaz olmuştur¹⁶⁶. Kronik hastalığı olan kişiler kabullenme, hastalıkla ve getirdiğı zorluklarla başa çıkma, kendi kendine idare edebilme, günlük yaşama entegrasyon gibi psikolojik süreçlerden geçerler¹⁶⁷. Chen ve arkadaşları çalışmalarında MG hastalarının kronik hastalıklarına adapte olabilmek için yeni stratejiler geliştirdiklerini göstermişlerdir¹⁶⁸.

MG tanısı olan kadınlarda erkeklere kıyasla yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi yaşam kalitesi üzerine cinsiyetin rolünün olmadığını destekler çalışmalar da vardır^{169, 170}. Kadınlarda hastalık bulgularının daha ağır olması, hormonal değişiklerin etkisi, ayrıca depresyonun, anksiyetenin ve yorgunluğun da daha sık görülmesi ile kadınlarda yaşam kalitesinin daha çok etkilenmiş olduğu savunulabilir¹⁶⁹. Kadınlarda timektominin yaşam kalitesini iyileştirdiğı ancak erkeklerde bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir¹⁶⁹. Yaşlılarda hastalığın fiziksel semptomları daha ağır olduğu için yaşam kalitesi de daha düşüktür¹⁷⁰. Çalışan popülasyonun hastalık nedeniyle kariyerlerinin etkilenmesi de yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir¹⁷⁰. Bu sebeple hastaların iş hayatına devam edebilmesi için fiziksel durumlarına uygun yeni kariyer fırsatlarının yaratılması, sosyal destek verilmesi önemlidir. Depresyon, hem fiziksel hem de mental açıdan yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Hastaların depresif semptomları medikal veya psikoterapi ile iyileştirilmeye çalışılmalıdır¹⁷⁰.

2.2.3.4. Diğer nörolojik hastalıklarda yorgunluk

Nörolojik hastalıklarda sinir, kas-sinir kavşak veya primer kas hastalıklarına bağılı kas güçsüzlüğü sonucu periferik yorgunluk sıklıkla görülür. Santral yorgunluk görülme sıklığı ise yaş ve özürlülük nedeniyle beklenenin dışında MS, PH, travmatik beyin hasarı, inme, ALS ve postpolio sendromu gibi birçok nörolojik hastalıkta artmıştır^{12, 171, 172, 173, 174, 175}. Çalışmalarla yorgunluğun uykusuzluk, depresyon, apati, solunum

güçlüğü ve ilaç yan etkileri gibi durumlardan ayrılabilceği gösterilmiştir. Semptomatik olarak santral yorgunluğa neden olan nörolojik hastalıklar şunlardır ⁵:

- Serebral vaskülit ve serebrovasküler hastalıklar
- Kanalopatiler
- Gelişimsel hastalıklar (serebral palsi, Chiari malformasyonu)
- Disotonomik durumlar
- Letarjik ensefalit
- Granüloamatöz hastalıklar (nörosarkoidoz, Wegener granüloamatözü)
- Hipotalamik ve pitüiter hastalıklar
- İntrakraniyal hastalıklar (menenjit ve ensefalit)
- Metabolik ensefalopati ve mitokondriyal hastalıklar
- Migren
- Motor nöron hastalığı
- Multiple skleroz
- Multi sistem atrofi
- Miyotonik distrofi
- Narkolepsi ve ilişkili uyku bozuklukları
- Paraneoplastik hastalıklar (limbik ensefalit, opsoklonus miyoklonus)
- Parkinson hastalığı ve diğer Parkinson benzeri hastalıklar
- Post-Guillian Barre sendromu yorgunluğu
- Postenfektif yorgunluk durumları (polimiyelit, Lyme hastalığı, Q ateşi ve viral yorgunluk)

Santral yorgunluğun derecesi altta yatan hastalığın seyrine veya ağırlığına bağlı değildir. Bazen fokal olup tek bir ekstremitayı etkileyebilir ⁵. Bu fokal yorgunluk özellikle MS'te görülür ¹⁷⁶. Ayrıca santral yorgunluk, fizyolojik veya psikolojik uyarılar sonucu kötüleşme veya periyodik fluktuasyon gösterebilir ¹⁷⁷. Yapısal veya demiyelinizan lezyonları ekarte etmek amacıyla yorgunluğu olan hastalarda nörogörüntüleme yapılmalıdır ⁵.

Santral yorgunlukla beraber bilişsel yorgunluk da görülebilir ve özellikle MS'te görülme sıklığı % 65'e kadar çıkar ¹⁷⁸. MS hastalarında sıklıkla hafıza, öğrenme, dikkat

ve bilgi işleme gibi bilişsel görevlerde yorgunluk görülür ⁵. Post-poliomyelit yorgunlukta ise verbal bellek sorunu görülmez ancak dikkat eksikliği ve bilgi işleme hızında yavaşlama söz konusudur ¹⁷⁹. Anatomik lokalizasyondan bağımsız olarak, tek veya minör iskemik enfarkt geçiren hastalarda da bilişsel etkilenme ve yorgunluk görülebilir ¹⁸⁰. Apati, PH'nin karakteristik semptomlarından biridir ve muhtemel anatomik bağlantısıyla uyumlu olarak fronto-subkortikal bir disfonksiyon sonucudur ¹⁸¹.

MS'te yorgunluk neredeyse %90 hastada görülür ¹⁸². Yorgunluk, hastalığın ilk semptomu olarak görülebileceği gibi tanı almış bir hastada relapsı da düşündürülebilir ¹⁸³. MS'te yorgunluğun immünolojik mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğini düşündüren çalışmalar vardır ¹⁸⁴. Yaş, cinsiyet, yorgunluğun süresi ve piramidal fonksiyonel özürülük açısından eşleştirilmiş iki grup MS hastasıyla yapılan bir çalışmada T2 lezyon boyutuyla yorgunluk skoru bağlantılı bulunmuştur ¹⁸⁵. Başka bir çalışmada da yorgunluğu olmayan hastalarla kıyaslandığı zaman florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET) beyin görüntüleme de yorgunluğu olan MS hastalarında bilateral prefrontal korteks, premotor ve suplemer motor korteks, putamen ve rostral putamen ile kaudat başı arasında kalan beyaz cevherde azalmış metabolizma saptanmıştır ¹⁸⁶. Fonksiyonel MRG ile de yorgunluğu olan MS hastalarında kortikal ve subkortikal bölgeler arasındaki etkileşimin bozulduğu gösterilmiştir ¹⁸⁷. Ülkemizde yapılan bir çalışmada MS hastalarında uykunun makro ve mikro yapısının bozularak kötü uyku kalitesine neden olduğu, buna bağlı olarak da hastalarda yorgunluk ve depresyonun tetiklenmiş olabileceği öngörülmüştür ¹⁸⁸.

Parkinson hastalarının yaklaşık yarısından yorgunluk görülür ¹⁸⁹. PH'nin erken evresinde ve hatta diğer klasik semptomlardan önce de premotor semptom olarak yorgunluk görülebilir ¹⁹⁰. Nörolojik yakınması olmayan ancak yorgunluk şikayetiyle başvuran hastalarda 5 yıl içinde PH gelişimi için rölatif risk 1.56 bulunmuştur ¹⁹¹. Parkinson hastalarında somnolans, apati ve depresyon gibi bulguların sık görülmesi izole yorgunluğun ayırt edilmesini zorlaştırır ¹⁹². PH'de yorgunluk putamen ve suplemer motor alanda anormal glukoz metabolizması veya kan akımı değişikliği ile ilişkili bulunmuştur ¹⁹³. PH'de yorgunluk, işlevsellikte kısıtlama, normal günlük aktiviteleri yerine getirmek için fazladan efor harcama ihtiyacı ve kişinin bedenini

kullanabilmesinde güçlük yaratarak hastaların yaşam kalitelerinde azalmaya sebep olur ¹⁹⁴.

İskemik veya hemorajik inme geçiren hastaların yaklaşık yarısında yorgunluk görülür ¹⁹⁵. Geçici iskemik atak geçiren hastalara kıyasla inme hastalarında daha çok yorgunluk görülür ¹⁹⁶. Kadın cinsiyet ve duygusal stres yorgunluk hissi için risk faktörleridir ¹⁹⁷. Yorgunluk, ağrı ve depresyon inme hastalarında sık görülür ve yorgunluğu olan inme hastalarında sosyal, aile ve iş hayatı, dolayısıyla yaşam kalitesi olumsuz etkilenir. Düşük yaşam kalitesi de artmış mortalite ile ilişkilidir ¹⁹⁸. İnme hastalarında eşlik edebilen komorbid hastalıklar, kullanılan ilaçların yan etkileri, ağrı, depresyon gibi nedenlerle de yorgunluk hissedilebileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak, nörolojik hastalıklarda bu kadar sık görülen santral yorgunluğun MG gibi otoimmün bir nöromusküler kavşak hastalığında kas güçsüzlüğünden bağımsız olarak yaşam kalitesi üzerine etkisinin belirlenmesi klinik takip ve tedavi planlaması açısından oldukça önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Örnekleme

Çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler Hastalıklar 1 polikliniğine Aralık 2018 – Haziran 2019 tarihleri arasında başvurmuş olan 18-70 yaş arası oküler miyastenia gravis (MG) ve remisyonunda veya minimal belirtileri (*minimal manifestations*, MM) olan hafif jeneralize MG hastaları alınmıştır. Kontrol grubuna ise yorgunluk yaratması beklenen herhangi bir sistemik veya nörolojik hastalığı bulunmayan sağlıklı gönüllüler alınmıştır.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilen 09.2018.572 protokol numaralı araştırma projemize 07.09.2018 tarihli toplantıda, etik açıdan izin alınmıştır. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu (Ek-1) ve gönüllü onay formu (Ek-2) alınmıştır.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri;

- 18 –70 yaş arasında olmak
- MG tanısı almış olmak
 - Hastanın öykü ve nörolojik muayene bulguları ile klinik olarak MG ile uyumlu olması
 - Serolojik ve/veya elektrofizyolojik testlerle MG tanısının desteklenmiş olması
- Değerlendirme esnasında hastanın bulber veya ekstremitelerde kas gücünün tam veya tama yakın olması
 - Miyastenia Gravis Amerika Vakfı (*Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA) sınıflamasına göre oküler MG veya
 - MGFA tedavi sonrası durum (*MGFA Post-Intervention Status*, MGFA-PIS) sınıflamasına göre remisyonunda veya MM durumunda olan jeneralize MG hastası olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Fiziksel veya mental yorgunluğa neden olabilecek hastalık öyküsüne sahip olmak (malignite, sistemik vaskülit veya otoimmün hastalıklar, tedavi edilmemiş hipotiroidi, majör depresyon, sistemik enfeksiyon gibi)
- Gebelik
- Demans tanısı almış olmak
- Değerlendirme zamanında belirgin motor güçsüzlüğün olması veya miyastenik krizde olmak

Otoimmün tiroid hastalıklarının MG ile birlikteliği sık olduğu için ötiroid hastalar da çalışmaya dahil edilmiştir. MG açısından remisyonda olan ancak ankilozan spondilit, multiple miyelom, kronik böbrek yetmezliği, hafif bilişsel bozukluk veya konjestif kalp yetmezliği gibi tanıları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Belirlenen kriterlere uyan 31 kadın, 22 erkek toplam 53 hasta ve yaş-cinsiyet eşleştirmeli 53 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınmadan önce hastalardan ayrıntılı öykü alınarak ve nörolojik muayene yapılarak periferik yorgunluk yaratabilecek belirgin kas gücü kaybı, işlevsellikte veya yaşam kalitesinde azalmaya sebep olabilecek ekstremitte kuvvetsizliği, yutma, konuşma veya solunum güçlüğü gibi miyastenik yakınma ve bulgularının olup olmadığı değerlendirildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, eğitim durumları, boy ve kiloları, miyastenik yakınmalarının başlama yaşı, hastalık süresi, antikor pozitifliği, timus patolojisi, yapılmışsa timektomi, elektromiyografi (EMG) sonucu ve aktif kullandığı ilaçlar not edildi. Kontrol grubundaki bireylerin yaşları, cinsiyetleri, eğitim durumları, boy ve kiloları not edildi.

Hasta grubuna MG şiddetini ve yaşam kalitesini değerlendiren ölçekler; hem hasta hem de kontrol grubuna ise yorgunluk, duygudurum ve uykululuk ile ilgili ölçekler uygulanmıştır. Ayrıca yorgunluğun hastanın almakta olduğu steroid, steroid dışı immünsüpresif ve semptomatik yarar sağlayan ilaçlarla, vücut kitle indeksiyle, eğitim durumuyla, cinsiyetle, eşlik eden otoimmün tiroid hastalığı varlığı ile olan ilişkisine bakılmıştır.

3.2. Kullanılan Ölçekler, Testler ve İncelemeler

3.2.1. Hastalık derecelendirme ölçekleri

Çalışmaya alınan hastaların klinik durumlarını belirlemek ve sınıflandırmak amacıyla MGFA, MGFA-PIS, MG bileşik ölçeği (*MG composite scale*, MGC) ve MG günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (*MG-Activities of Daily Living Profile*, MG-ADL) kullanıldı.

3.2.1.1. MGFA sınıflandırması

MGFA, 1997’de hastaların klinik özelliklerinin prognoz ve tedaviye cevaplarında farklılık göstereceği için MG’yi etkilenme yeri ve şiddetine göre alt gruplara ayırmaya başlamıştır¹⁹⁹. Genel kas tutulumu kasların etkilenme şiddetine göre hafif, orta ve ağır şeklinde altgruplara ayrılır. Bu sınıflandırma genellikle araştırmalarda kolaylık sağlaması ve nesnellik açısından kullanılır (Tablo 3.1, Ek-3).

Çalışmamıza MGFA 1 sınıfına uyan hastalar veya MGFA 2A olup da muayene esnasında remisyonda veya MM durumda olan hastalar dahil edilmiştir. MGFA ve MGFA-PIS sınıflamaları hasta grubumuzu tanımladığı için hem aşağıda tablolarda (sırasıyla Tablo 3.1 ve Tablo 3.2), hem de Ekler bölümünde gösterilmiştir (sırasıyla Ek-3 ve Ek-4).

Tablo 3.1. MGFA sınıflandırması.

Sınıf 1	Göz kaslarında az ya da çok zayıflık Göz kapatma da zayıf olabilir Diğer tüm kaslar normal
Sınıf 2	Göz kasları dışındaki kaslarda hafif güçsüzlük. Ayrıca göz kasları da az ya da çok zayıf olabilir
2A	Ekstremiteler ve/veya aksiyal kaslarda hakim Orofarinjeal kaslar da tutulmuş olabilir, ama daha hafif derecede
2B	Solunum ve/veya orofarinjeal kaslarda hakim Ekstremiteler ve/veya aksiyal kaslarda yukarıdakilerle aynı derecede ya da daha hafif tutulmuş olabilir
Sınıf 3	Göz kasları dışındaki kaslarda orta derecede güçsüzlük Göz kasları da az ya da çok tutulmuş olabilir
3A	Ekstremiteler ve/veya aksiyal kaslarda hakim Orofarinjeal kaslar da tutulmuş olabilir, ama daha hafif derecede

3B	Solunum ve/veya orofarinjeal kaslarda hakim Ekstremitte ve/veya aksiyal kaslar da yukarıdakilerle aynı derecede ya da daha hafif tutulmuş olabilir
Sınıf 4	Göz kasları dışındaki kaslarda ağır derecede güçsüzlük Ayrıca göz kasları da az ya da çok tutulmuş olabilir
4A	Ekstremitte ve/veya aksiyal kaslarda hakim Orofarinjeal kaslar da tutulmuş olabilir, ama daha hafif derecede
4B	Solunum ve/veya orofarinjeal kaslarda hakim Ekstremitte ve/veya aksiyal kaslar da yukarıdakilerle aynı derecede ya da daha hafif tutulmuş olabilir
Sınıf 5	Mekanik ventilasyon gerektiren ya da gerektirmeyen (ve cerrahi işlem sırasındaki rutin entübasyonun dışında yapılan) entübasyon ile tanımlanır. Entübe edilmeden beslenme sondası kullanılan hasta Sınıf IVb ye girer.

3.2.1.2. MGFA tedavi sonrası durum (MGFA-PIS)

Tedavi başladıktan sonraki herhangi bir zamanda hastaların klinik durumlarını değerlendirmek için tasarlanmıştır¹⁹⁹ (Tablo 3.2, Ek-4). MG hastalarının klinik seyir ve nörolojik muayene bulgularını kullandıkları semptomatik, immünsüpresif ve immünmodülatör tedaviler ile birleştirerek değerlendiren ve standardize eden bir ölçektir. İzole göz kapağı kapama güçsüzlüğü aktif hastalık belirteci olarak kabul edilmez ve hastanın tam stabil remisyona (*complete stable remission*, CSR) veya farmakolojik remisyona (*pharmacologic remission*, PR) grubuna dahil edilmesi için dışlama kriteri değildir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEİ) miyastenik yakınmaları maskeleyebileceği için bu ilaçları kullanan hastalar PR ve MM-1 gruplarına dahil edilemezler.

Tablo 3.2. MGFA-PIS sınıflandırması.

Tam Stabil Remisyon (CSR)	Hasta bir yıldan bu yana MG belirti ve bulgularına sahip değil ve bu süreç içerisinde herhangi bir MG tedavisi almamıştır. Nöromusküler hastalıklar alanında uzman kişilerce yapılan dikkatli bir muayenede herhangi bir kas güçsüzlüğü yok. Göz kapaklarını kapatmayla ilgili izole bir kas güçsüzlüğü kabul edilebilir.
----------------------------------	---

Farmakolojik Remisyon (PR)	Hastanın MG ile ilgili bazı tedavileri almaya devam etmesi dışında CSR ile aynı kriterler. AChEİ alan hastalar bu kategori dışında tutulur çünkü bu ilaçların kullanımı kas güçsüzlüğünün varlığına işaret eder.
Minimal Belirtiler (MM)	Hastanın MG'den kaynaklanan herhangi bir bulgusu veya işlevsel kısıtlanması yoktur fakat yapılan muayenede bazı kaslarda güçsüzlük vardır. Bu kategori ancak dikkatli bir muayene ile ortaya konabilen kas güçsüzlüğü varlığını, aksi takdirde CSR ve PR sınıflamasına girebilecek olanları tanımlar.
MM-0	Hasta en az bir yıldır MG tedavisi almamıştır.
MM-1	Hasta bazı immünsüpresif ilaçları almaya devam etmektedir fakat AChEİ veya diğer semptomatik ilaçları kullanmamaktadır.
MM-2	Hasta en az bir yıldan beri sadece düşük doz (günlük <120 mg piridostigmin) AChEİ almıştır.
MM-3	Hasta geçen yıl içerisinde AChEİ veya diğer semptomatik ilaçları ve bazı immünsüpresif ajanları almıştır.

3.2.1.3. MG bileşik ölçeği (MGC)

MGC ölçeği, ağırlıklı cevap seçenekleriyle MG semptomlarını ve bulgularını ölçen test maddelerinden oluşur ²⁰⁰ (Ek-5). Test maddeleri hem hekim hem de hasta için anlamlı olacak şekilde, aktif hastalığı olan hastalarda anormal ve klinik değişime duyarlı olarak seçilmiştir. MG'de en çok etkilenen 10 alan değerlendirilir. Klinik olarak daha kötü prognozu gösteren bulgular daha yüksek puan almaktadır. Uygulanması kolaydır, 5 dakikadan daha kısa sürer. Geçerlik ve güvenilirlik çalışması 2010 yılında yapılmıştır ²⁰¹.

3.2.1.4. MG günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (MG-ADL)

MG semptomlarını derecelendirmek amacıyla 8 sorudan oluşan basit bir testtir²⁰². Uygulanması 10 dakikadan kısa sürmektedir. Her soru 0 (normal) ve 3 (en kötü) olacak şekilde puanlanır. Toplam puan 0 ile 24 arası değişmektedir (Ek-6).

3.2.2. MG Yaşam Kalitesi Anketi-15 (MG Quality of Life-15, MGQoL-15)

Hastaların MG'ye bağlı yaşam kalitelerindeki son bir aydaki etkilenme ve durumu ölçmek amacıyla uygulanan, toplam 15 sorudan oluşan özel bir ankettir²⁰³. Amaç günlük işlevlerin, mesleki becerilerin ve duygu-durumunun hastalığa bağlı olarak ne kadar etkilendiğini anlamaktır. Anket toplam 15 sorudan oluşmaktadır ve her bir soru 0 (hiç) ve 4 (çok fazla) arasında bir değerle puanlandırılmıştır. Toplam puan 0 ile 60 arasında değişmektedir. Anketin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Taşçılar ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve çalışmamızda bu anket kullanılmıştır²⁰⁴ (Ek-7). Bu anket sadece hasta grubuna uygulanmıştır.

3.2.3. Yorgunluğu değerlendiren anketler

Yorgunluğun olup olmadığını, varsa da derecesini belirlemek amacıyla iki farklı anket seçilmiştir. Bu anketler hem hasta hem de kontrol grubuna uygulanmıştır.

3.2.3.1. Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (Fatigue Assessment Scale, FAS)

FAS, ilk olarak interstisyel akciğer hastalığı ve sarkoidozlu hastalarda yorgunluğu değerlendirmek üzere tasarlanmıştır ve 15'ten fazla dile çevrilerek kullanıma sunulmuştur²⁰⁵. Ölçek hızlı uygulanabilir ve soruların hastalar tarafından cevaplanması zor değildir. Beş soru fiziksel, 5 soru da mental yorgunlukla ilgili olmak üzere toplam 10 sorudan oluşur ve sonuç olarak hem fiziksel hem de mental yorgunluk beraber değerlendirilir. Katılımcılara her seçenek okunur ve kendilerine uyacak şekilde her bir soruya -1 (hiçbir zaman) ve 5 (her zaman) olmak üzere- 1 ile 5 arasında bir puanla cevap vermeleri istenir. Toplam puan 10 ile 50 arasında değişmektedir. On ile 21 arasındaki puan yorgunluk olmadığını, 22-50 arasındaki puan da yorgunluk olduğunu göstermektedir (Ek-8).

3.2.3.2.Yorgunluk Etki Ölçeği (*Fatigue Impact Scale, FIS*)

Yorgunluğun yaşam kalitesine etkisini değerlendirmek üzere düzenlenmiştir ²⁰⁶ (Ek-9). Yorgunluğun son bir ay içinde fiziksel, bilişsel ve sosyal etkilerini belirlemek için kullanılır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması multiple skleroz (MS) hastalarında yapılmıştır ²⁰⁷. Toplam 40 sorudan oluşur, bilişsel etkiler 10 soru, sosyal etkiler 10 soru ve psikososyal etkiler 20 soru ile değerlendirilir. Her bir soru katılımcılara okunarak 0 (sorun yok) ve 3 (çok büyük bir sorun) arasında kendilerine en çok uyan değeri vermeleri istenir. Her alan ayrı değerlendirilir.

3.2.4. Beck Depresyon Ölçeği (*Beck Depression Inventory, BDI*)

Depresyon varlığının yaşam kalitesini olumsuz etkileyeceği ve yorgunluk hissine neden olabileceği düşünülerek hem hasta hem de kontrol grubuna uygulanmıştır. Bu ölçek, depresyonda görülen belirtileri içerecek şekilde, klinik gözlem ve verilere dayanılarak hazırlanmıştır ²⁰⁸ (Ek-10). Türkçeye çevirisi, geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları Teğin tarafından 1980 yılında yapılmıştır ²⁰⁹. Ölçek 21 belirti maddesinden oluşur. Her madde, 0, 1, 2, 3 olmak üzere 4 seçeneklidir. Katılımcılara her maddenin tüm seçenekleri okunarak son bir hafta içinde kendilerini nasıl hissettiklerine en iyi uyan seçeneği söylemeleri istenir. Her maddenin puanı toplanarak toplam skor hesaplanır ve ölçekten alınabilecek en yüksek puan 63'tür. Toplam puanın yüksek oluşu, depresyon derecesinin yüksekliğini göstermektedir.

Bu ölçekten alınan;

- 0 - 9 puan: normale
- 10 - 16 puan: hafif depresyona
- 17 – 29 puan: orta şiddette depresyona
- 30 – 63 puan: şiddetli depresyona işaret eder

Hafif, orta şiddette ve şiddetli depresyonu olan hastalar 'depresyonu olan hastalar' şeklinde aynı grupta toplanarak değerlendirmeye alınmıştır.

3.2.5. Epworth Uykululuk Ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale, ESS*)

Artmış gün içi uykululuk, yorgunluk hissine neden olarak yaşam kalitesini düşürebilir. Bu sebeple gün içi uykululuk ölçeği hem hasta hem kontrol grubuna uygulanmıştır.

Bu ölçek, gündüz uykululuğu belirlemek için geliştirilmiş olan 8 sorudan oluşur ²¹⁰ (Ek-11). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması da yapılmıştır ²¹¹. Son bir ayı düşünerek, toplam 8 farklı günlük durumda katılımcının uyuklama ihtimali sorgulanır. Her durum hem hasta hem de kontrol grubuna tek tek okunarak 0 (hiçbir zaman uyuklamam) ile 3 (büyük olasılıkla uyuklarım) arasında bir değer vermeleri istenmiştir. Her duruma verilen değer sayısal olarak toplanır, maksimum 24 puan alınır ve yüksek puan daha fazla gün içi uykululuğu gösterir. Ondan yüksek olan değerler anormal artmış gün içi uykululuk olarak değerlendirilmiştir.

3.3. Biyokimyasal İncelemeler

Hasta grubundaki bireylerin yorgunluğu etkileyebileceği düşünülerek (rutinde istenmiş olan varsa) yaptırılmış olan hemoglobin, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT4), vitamin D düzeyleri de değerlendirmeye alınmıştır. Normal aralıktaki değerler şu şekildedir:

- Hemoglobin : 12 / 17 g/dL
- TSH : 0.34 / 5.60 mU/L
- sT4 : 0.61 / 1.12 ng/dL
- Vitamin D : 30 / 100 µg/L

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS - 20 (*Statistical Package for Social Sciences*, Chicago, Illinois, ABD) paket programı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. FAS, FIS yorgunluk ölçeklerinin MGQoL-15, MG-ADL, MGC, BDI, ESS, yaş, hastalık süresi, eğitim durumu, D vitamini düzeyi ile ilişkisi için Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup durumunda Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

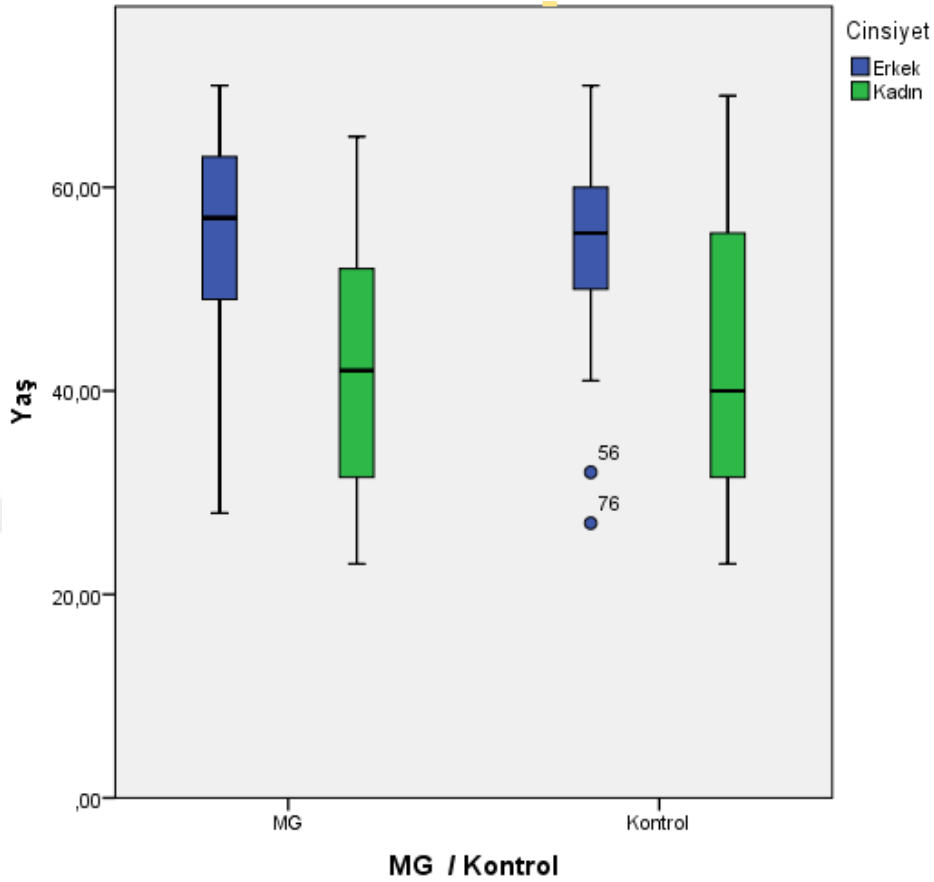
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 31 kadın, 22 erkek olmak üzere toplam 53 miyastenia gravis (MG) hastası ve cinsiyet eşleştirmeli 53 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla $48,0 \pm 13,3$ ve $47,6 \pm 13,3$ olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu. İki grup arasında boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ) açısından da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Eğitim durumu 'üniversite mezunu' olanlar kontrol grubunda (n=20), hasta grubundan (n=9) daha fazla saptanmakla beraber bu durum iki grup arasında eğitim düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık oluşturmadı ($p=0,109$). Hasta grubunda eşlik eden en sık komorbid hastalık hipotiroidi (n=10) idi ancak çalışmaya alındıkları dönemde tüm hastalar ötiroid durumdaydı. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 4.1'de, yaş dağılımları Şekil 4.1.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hasta (miyastenia gravis, MG) ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.

	MG (n=53)	Kontrol (n=53)	p değeri
Cinsiyet*			1,000
Kadın	31 (%58,5)	31 (%58,5)	
Erkek	22 (%41,5)	22 (%41,5)	
Eğitim düzeyi*			0,109
İlkokul	24 (%45,3)	20 (%37,7)	
Ortaokul	4 (%7,5)	3 (%5,7)	
Lise	16 (%30,2)	10 (%18,9)	
Üniversite	9 (%17,0)	20 (%37,7)	
Yaş (yıl)**	$48,0 \pm 13,3$	$47,6 \pm 13,3$	0,726
Boy (cm)**	$165,7 \pm 7,9$	$165,5 \pm 9,0$	0,792
Ağırlık (kg)**	$76,6 \pm 17,5$	$71,6 \pm 15,5$	0,178
VKİ (kg/m²)**	$27,7 \pm 5,4$	$26,1 \pm 5,5$	0,108

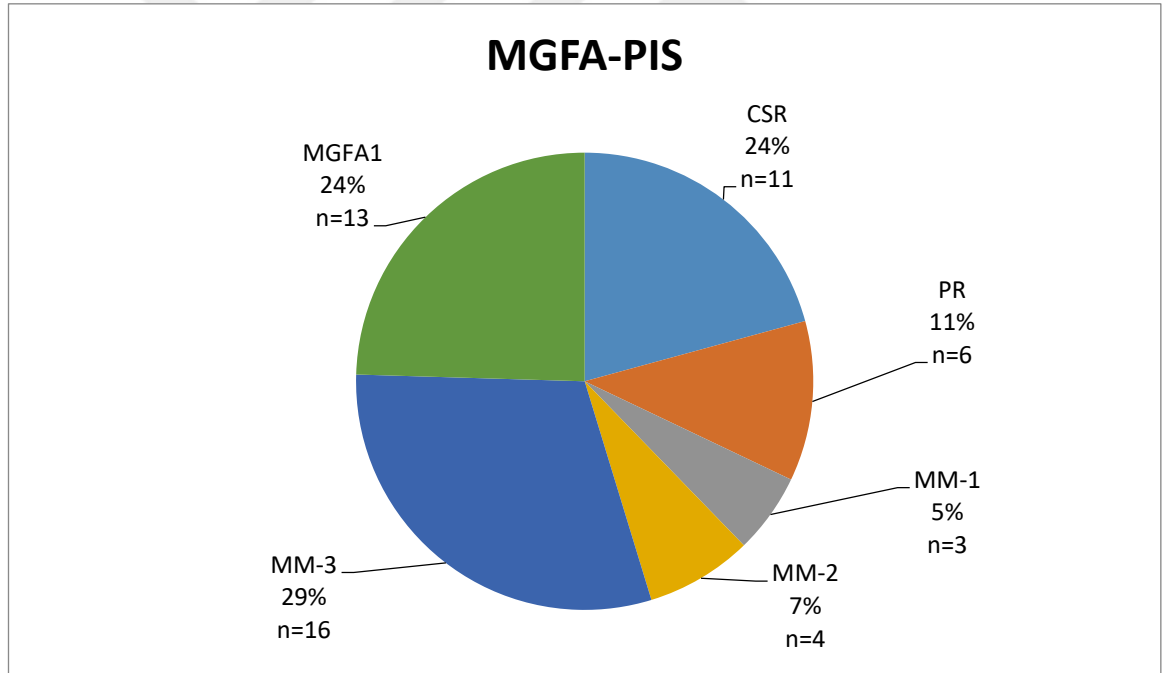
*n (%), **aritmetik ortalama \pm standart sapma
MG, miyastenia gravis; VKİ, vücut kitle indeksi



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyete göre yaş dağılımı.

Hasta grubunun MG tanı yaşı ortalaması $43,2 \pm 14,3$ olup hastalık süresi ortalaması $61,0 \pm 59,3$ aydı. Erkek hastaların ($n=22$) yaş ortalaması $54,7 \pm 10,8$, kadın hastaların ($n=31$) yaş ortalaması ise $43,2 \pm 13,0$ idi. Hastaların 32'si (%60) erken başlangıçlı, 21'i (%40) geç başlangıçlıydı. Miyastenia Gravis Amerika Vakfı (*Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA) sınıflamasına göre 13 hasta değerlendirme esnasında MGFA 1 idi. En az 2 yıl boyunca semptom ve bulguları oküler kaslarla sınırlı kalmış olan hastalar 'oküler MG' olarak kabul edilmiş olup bu hastaların sayısı 23 (%43) idi. MGFA tedavi sonrası durum (*MGFA post-intervention Status*, MGFA-PIS) sınıflamasına göre ise 11 hasta tam stabil remisyona (*complete stable remission*, CSR), 6 hasta farmakolojik remisyona (*pharmacologic remission*, PR), 3 hasta minimal belirtiler-1 (*minimal manifestations*, MM), 4 hasta MM-2, 16 hasta MM-3 olarak değerlendirildi (Şekil 4.2). Asetilkolin reseptör antikoru (anti-

AChR) pozitif olan 24 hasta (%45), kas spesifik tirozin kinaz antikoru (anti- MuSK) pozitif olan 5 hasta (%9) vardı. Elektrofizyolojik olarak tek lif elektromiyografisinde (TLEMG) anlamlı sayıda anormal jitter saptanan 33 (%62), ardışık sinir uyarımında (ASU) anlamlı dekrement saptanan 14 (%26) hasta vardı. On iki (%22) hastanın timektomi öyküsü mevcuttu. On (%19) hastanın hipotiroidisi olup hepsi tedavi ile kontrol altında ve ötiroid durumda idiler. Hastaların 32'si pridostigmin (%62), 22'si steroid (%41), 15'i azatiyoprin (AZA) (%28), 3'ü ritüksimab (%6), 2'si intravenöz immunglobülin (İVİG) (%4) ve biri mikofenolat mofetil (%2) almaktaydı. Hastaların laboratuvar sonuçlarına göre ortalama vitamin D değeri $20,22 \pm 10,44$ g/L; tiroid stimulan hormon (TSH) değeri $1,67 \pm 1,17$ mU/L; serbest tiroksin (sT4) değeri $0,84 \pm 0,14$ ng/dL; hemogloblin değeri $13,03 \pm 1,48$ g/dL olarak saptandı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.2'de verilmiştir.



CSR, Tam stabil remisyon; MGFA, Miyastenia Gravis Amerika Vakfı; MM, Minimal belirtiler; PR, Farmakolojik remisyon.

Şekil 4.2. MGFA- PIS sınıflaması (hasta sayıları ve oranları).

Tablo 4.2. Hastaların klinik özellikleri.

	n=53
Tanı yaşı*	43,2 ±14,3
Hastalık süresi (ay)*	61,0 ±59,3
Hastalık tipi**	
Erken başlangıçlı	32 (%60)
Geç başlangıçlı	21 (%40)
Oküler MG**	23 (%43)
MGFA - PIS**	
CSR	11 (%21)
PR	6 (%11)
MM-1	3 (%6)
MM-2	4 (%7)
MM-3	16 (%30)
MGFA 1	13 (%25)
Antikor**	
Anti-AChR (+)	24 (%45)
Anti-MuSK (+)	5 (%9)
Seronegatif	22 (%41)
Elektrofizyoloji**	
ASU dekrement	14 (%26)
Anormal jitter	33 (%62)
Timektomi**	12 (%22)
Timus patolojisi**	
Timik hiperplazi	2 (%4)
Timoma	8 (%15)
Tiroid komorbiditesi **	10 (%19)
Tedavi durumu**	
Pridostigmin	33 (%62)
Steroid	22 (%41)
Azotiyoprin	15 (%28)

Ritüksimab	3 (%6)
İmmunglobülin	2 (%4)
Mikofenolat mofetil	1 (%2)
Biyokimyasal tetkikler*	
Vitamin D (g/L)	20,22 ±10,44
TSH (mU/L)	1,67 ±1,17
sT4 (ng/dL)	0,84 ±0,14
Hemoglobin (g/dL)	13,03 ±1,48

*aritmetik ortalama ± standart sapma, **n (%)

Anti-AChR, Asetilkolin reseptör antikoru; Anti-MuSK, Kas spesifik tirozin kinaza karşı antikoru; ASU, Ardışık sinir uyarımı; CSR, Tam stabil remisyon; MG, Miyastenia gravis; MGFA, Miyastenia Gravis Amerika Vakfı; MGFA-PIS, MGFA Tedavi Sonrası Durum; MM, Minimal belirtiler; PR, Farmakolojik remisyon; sT4, serbest tiroksin; TSH, Tiroid stimulan hormon.

4.2. Hastalık Şiddet ve Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi

Hasta grubu hastalık şiddet ve yaşam kalitesi açısından değerlendirildiğinde MG bileşik ölçeğinin (*MG composite scale*, MGC) ortalama puanı 2.26 ± 2.74 , MG Yaşam Kalitesi Anketi-15 (*MG Quality of Life-15*, MG-QoL) ortalama puanı 9.51 ± 9.85 , MG günlük yaşam aktiviteleri ölçeğinin (*MG- Activities of Daily Living profile*, MG-ADL) ortalama puanı ise 1.81 ± 1.83 saptanmıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların MG hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi ölçekleri.

n=53	
MGC*	2,26 ±2,74
MG-QoL*	9,51 ±9,85
MG-ADL*	1,81 ±1,83

*aritmetik ortalama ± standart sapma

MG-QoL 15, Myastenia gravis Yaşam Kalitesi Anketi-15 (*MG Quality of Life-15*); MGC, MG bileşik ölçeği (*MG composite scale*); MG- ADL, MG günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (*MG- Activities of Daily Living profile*).

4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yorgunluk, Depresyon ve Uykululuk Ölçeklerinin Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi

Hastalar ve sağlıklı kontroller yorgunluk, depresyon ve uykululuk açısından karşılaştırıldığında hasta grubunun tüm ölçeklerde daha yüksek puan aldığı görülmektedir. Hasta grubunda Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*, FAS), Yorgunluk Etki Ölçeği (*Fatigue Impact Scale*, FIS) fiziksel ve Beck Depresyon Ölçeği (*Beck Depression Inventory*, BDI) ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.001$ ve $p=0.003$). FIS total, FIS bilişsel, FIS sosyal ve Epworth uykululuk ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*, ESS) ortalamaları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçekleri ortalamaları.

	MG	Kontrol	<i>p</i> değeri
FAS*	23,6 ±6,54	20,35 ±3,40	0,003
FIS*	26,11 ±23,34	19,19 ±13,01	0,329
Bilişsel*	5,57 ±6,37	5,30 ±4,20	0,383
Fiziksel*	8,19 ±6,65	4,06 ±3,07	0,001
Sosyal*	12,36 ±11,93	9,85 ±7,93	0,543
BDI*	9,87 ±8,51	5,92 ±4,69	0,003
ESS*	4,64 ±3,76	3,98 ±2,97	0,519

*aritmetik ortalama ± standart sapma

FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); FIS, Yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*); BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); ESS, Epworth uykululuk ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*).

Tüm katılımcılar bu ölçeklerdeki anormallik kriterlerine göre daha detaylı değerlendirildi ve FAS'a göre 'normal ve yorgun', BDI'ye göre 'normal ve depresif', ESS'ye göre 'normal ve artmış gündüz uykululuğu' olarak kategorize edildi. FAS'a göre yorgun bireyler hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı ($p<0.001$). Aynı şekilde BDI'ye göre depresyon da hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek

saptandı ($p=0.024$). Uykululuk açısından ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo 4.5'te oranlar ve p değerleri verilmiştir.

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçekleri anormallik oranları.

	MG (n=53)	Kontrol (n=53)	p değeri
FAS Normal /	20 (%37) /	38 (%71) /	0,000
Yorgun*	33 (%63)	15 (%29)	
ESS Normal /	49 (%92) /	51 (%96) /	0,678
Artmış uykululuk*	4 (%8)	2 (%4)	
BDI Normal /	35 (%66) /	45 (%84) /	0,024
Depresif*	18 (%34)	8 (%16)	

*n (%)

BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); ESS, Epworth uykululuk ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*); FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); MG, Miyastenia gravis.

Oküler MG hastaları ayrı olarak değerlendirilip yorgunluk, depresyon ve uykululuk açısından sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında yalnızca BDI ortalamasının hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p=0.018$); FAS, FIS ve ESS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Oküler MG ve kontrol gruplarının yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçeklerinin karşılaştırılması.

	Oküler MG (n=23)	Kontrol (n=53)	p değeri
FAS*	23,43 \pm 6,37	20,35 \pm 3,40	0,054
FIS *	18,30 \pm 15,55	19,19 \pm 13,01	0,512
BDI*	8,56 \pm 5,27	5,92 \pm 4,69	0,018
ESS*	4,60 \pm 4,20	3,98 \pm 2,97	0,873

*aritmetik ortalama \pm standart sapma

BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); ESS, Epworth uykululuk ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*); FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); FIS, yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*); MG, Miyastenia gravis.

4.4. Alt Grup Analizleri

Hastalar kendi içinde cinsiyete göre değerlendirildiğinde yorgunluk ölçeklerinde (FAS ve FIS) kadınlar ve erkekler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmaz iken BDI ve ESS ölçeklerinin ortalamaları kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.019$ ve $p=0.013$) (Tablo 4.7). Sağlıklı gönüllülerde ise kadınlar ve erkekler arasında yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçekleri açısından anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Hastaların yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçeklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Kadın (n=31)	Erkek (n=22)	<i>p</i> değeri
FAS*	24,55 ±7,18	22,27 ±5,38	0,290
FIS*	26,58 ±22,70	25,45 ±24,73	0,684
Bilişsel	5,48 ±6,15	5,68 ±6,82	0,774
Fiziksel	8,58 ±6,73	7,64 ±6,65	0,575
Sosyal	12,52 ±11,44	12,14 ±12,85	0,731
BDI*	11,87 ±9,58	7,05 ±5,83	0,019
ESS*	5,68 ±3,98	3,18 ±2,93	0,013

*aritmetik ortalama ± standart sapma

BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); ESS, Epworth uykululuk ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*); FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); FIS, Yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*).

Tablo 4.8. Sağlıklı kontrollerin yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçeklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Kadın (n=31)	Erkek (n=22)	<i>p</i> değeri
FAS*	20,58 ±3,04	20,04 ± 3,92	0,237
FIS*	17,10 ± 10,80	22,14 ± 15,40	0,230
Bilişsel	5,00 ± 3,44	5,73 ± 5,15	0,971
Fiziksel	4,00 ± 2,76	4,14 ± 3,52	0,906
Sosyal	8,10 ± 6,82	12,32 ± 8,84	0,079
BDI*	5,64 ± 4,99	6,31 ± 4,32	0,355
ESS*	4,29 ± 3,23	3,54 ± 2,55	0,445

*aritmetik ortalama ± standart sapma

BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); ESS, Epworth uykululuk ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*); FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); FIS, Yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*).

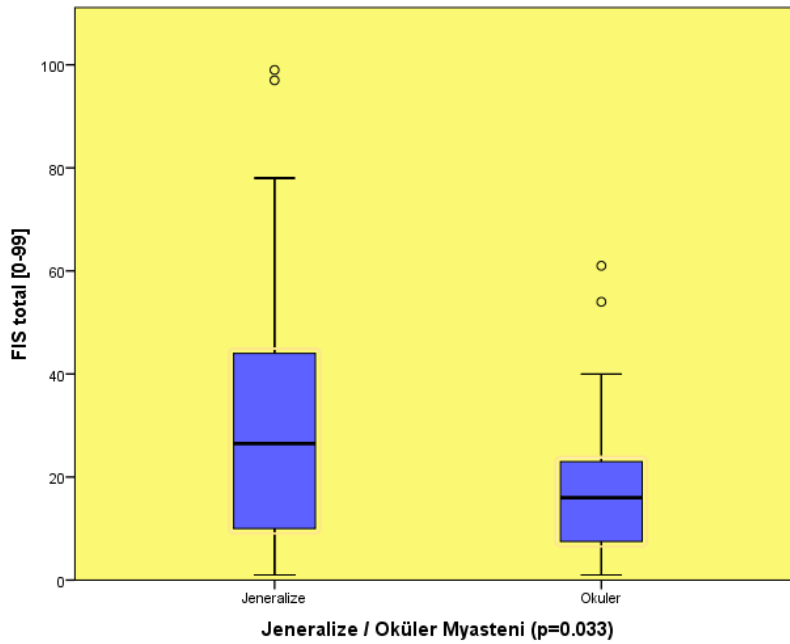
Hastaların 23'ü (%43) oküler MG, 30'u (%57) jeneralize MG 30 (%57) idi. FIS total ve FIS bilişsel ortalamaları jeneralize MG'de oküler MG'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmış olup ($p=0,033$ ve $p=0,045$) FAS ve depresyon ve uykululuk ölçekleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.9, Şekil 4.3).

Tablo 4.9. Hastalarda yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçeklerinin oküler ve jeneralize olma durumuna göre karşılaştırılması.

	Oküler MG (n=23)	Jeneralize MG (n=30)	p değeri
FAS*	23,43±6,37	23,73 ± 6,77	0,886
FIS*	18,30±15,55	32,10 ± 26,60	0,033
Bilişsel	3,30±3,67	7,30 ± 7,45	0,045
Fiziksel	6,35±5,59	9,60 ± 7,13	0,091
Sosyal	8,65±7,75	15,20 ± 13,80	0,086
BDI*	8,56 ±5,27	10,86 ± 10,32	0,886
ESS*	4,60 ±4,20	4,66 ± 3,46	0,731

*aritmetik ortalama ± standart sapma

BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); ESS, Epworth uykululuk ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*); FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); FIS, Yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*); MG, Miyastenia gravis.



Şekil 4.3. Jeneralize ve oküler MG hastalarının FIS total puanları.

Hasta grubunun 24'ü anti-AChR antikoru pozitif, 5'i anti-MuSK antikoru pozitif ve 22'si seronegatif kişilerden oluşmaktaydı. İki hasta antikor sonucuna ulaşamadığı için kategorize edilemedi. FAS, FIS, BDI ve ESS ölçekleri açısından 3 serolojik grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.10). Aynı şekilde, bu ölçeklerde hastalık başlangıç yaşına göre de anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.11).

Tablo 4.10. Hastalarda yorgunluk, depresyon ve uykuölçeklerinin serolojik özelliklere göre karşılaştırılması.

	Anti-AChR (n=24)	Anti- MuSK (n=5)	Seronegatif (n= 22)	p değeri
FAS*	22,45±7,43	27,40±8,61	23,59±4,70	0,335
FIS*	29,13±19,91	13,20±12,31	27,50±28,24	0,182
Bilişsel	6,50±6,48	2,60±2,96	5,68±6,89	0,424
Fiziksel	9,00±5,92	3,80±1,92	8,68±7,95	0,205
Sosyal	13,63±10,28	6,80±8,22	13,14±14,30	0,211
BDI*	9,29±6,83	18,20±17,56	8,04±6,16	0,237
ESS*	4,83±4,14	3,80±3,96	4,36±3,41	0,805

*aritmetik ortalama ± standart sapma

Anti-AChR, Asetilkolin reseptör antikoru; Anti-MuSK, Kas spesifik tirozin kinaza karşı antikoru; BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); ESS, Epworth uykuölçek ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*); FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); FIS, Yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*).

Tablo 4.11. Hastalarda yorgunluk, depresyon ve uykuölçeklerinin hastalık başlangıç yaşına göre karşılaştırılması.

	Erken başlangıçlı MG (n=32)	Geç başlangıçlı MG (n=21)	p değeri
FAS*	23,34 ±6,76	24,00 ±6,32	0,757
FIS *	27,34 ±24,19	24,24 ±22,45	0,757
Bilişsel	5,66 ±6,73	5,43 ±5,95	0,798
Fiziksel	8,13 ±6,55	8,29 ±6,96	0,899
Sosyal	13,36 ±12,50	10,52 ±11,04	0,519
BDI*	9,90 ±7,10	9,80 ±10,50	0,471
ESS*	5,09 ±3,90	3,95 ±3,52	0,200

*aritmetik ortalama ± standart sapma

BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); ESS, Epworth uykuölçek ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*); FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); FIS, Yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*); MG, Miyastenia gravis.

Hastalar almış oldukları tedavi açısından değerlendirildiklerinde timektomi olan ve olmayan hastalarda yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçekleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastalarda yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçeklerinin timektomi olma durumuna göre karşılaştırılması.

	Timektomi olan (n=12)	Timektomi olmayan (n=41)	p değeri
FAS*	22,00 ±5,52	24,07 ± 6,39	0,317
FIS*	36,67 ± 30,61	23,02 ± 20,18	0,164
Bilişsel	8,33 ± 8,77	4,76 ± 5,36	0,244
Fiziksel	10,92 ± 7,85	7,39 ± 6,14	0,166
Sosyal	17,42 ± 15,55	10,88 ± 10,42	0,201
BDI*	8,50 ± 7,85	10,26 ± 8,24	0,306
ESS*	4,75 ± 3,69	4,60 ± 3,83	0,797

*aritmetik ortalama ± standart sapma

BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); ESS, Epworth uykululuk ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*); FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); FIS, Yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*).

Hasta grubunda immünsüpresif ilaç kullanan 31 (%58), kullanmayan 22 (%42) kişi vardı. Bu iki grup arasında da FAS, FIS, BDI ve ESS skorları açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastalarda yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçeklerinin immünsüpresif tedavi alma durumuna göre karşılaştırılması.

	İmmünsüpresif ilaç kullanan (n=31)	İmmünsüpresif ilaç kullanmayan (n=22)	p değeri
FAS*	22,87 ±6,90	24,63 ±5,99	0,319
FIS*	27,03 ±21,89	24,82 ±25,71	0,316
Bilişsel	6,10 ±6,17	4,82 ±6,73	0,272
Fiziksel	8,77 ±6,86	7,36 ±6,41	0,453
Sosyal	12,16 ±10,54	12,64 ±13,91	0,521
BDI*	9,35 ±9,50	10,59 ±7,03	0,202
ESS*	4,16 ±2,64	5,31 ±4,93	0,849

*aritmetik ortalama ± standart sapma

BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); ESS, Epworth uykululuk ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*); FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); FIS, Yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*).

Hasta grubunda hipotiroidisi olanların hepsi kadındı. Bu hastaların dördünde anti-AChR antikoru pozitifken anti-MuSK pozitif olan hasta yoktu. İkisinin timektomi

öyküsü de vardı. Üçü immünsüpresif ilaç kullanmakta idi. Hipotiroidisi olan ve olmayan hastalar, hastalık şiddet ve yaşam kalitesi skorları ve yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçekleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastalarda yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçeklerinin, hastalık şiddet ve yaşam kalitesi skalalarının tiroid komorbiditesine göre karşılaştırılması.

	Hipotiroidisi olan (n=10)	Hipotiroidisi olmayan (n=43)	p değeri
FAS*	23,40 ±6,55	23,65 ±6,61	0,909
FIS*	29,10 ±31,24	25,42 ±21,51	0,829
Bilişsel	6,70 ±8,47	5,30 ±5,88	0,689
Fiziksel	9,00 ±9,33	8,00 ±6,00	0,767
Sosyal	13,40 ±14,90	12,12 ±11,32	0,964
BDI*	9,50 ±6,73	9,95 ±8,94	0,982
ESS*	5,00 ±3,80	4,55 ±3,80	0,623
MGC*	1,60 ±2,01	2,26 ±2,36	0,449
MG-ADL*	1,40 ±1,17	1,91 ±1,95	0,779
MG-QoL15*	8,30 ±9,84	9,79 ±9,95	0,465

*aritmetik ortalama ± standart sapma

BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); ESS, Epworth uykululuk ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*); FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); FIS, yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*); MG-QoL 15, Myastenia gravis Yaşam Kalitesi Anketi-15 (*MG Quality of Life-15*); MGC, MG bileşik ölçeği (*MG composite scale*); MG-ADL, MG günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (*MG- Activities of Daily Living profile*).

Hastalarda yorgunluk ölçeklerinin hastalık şiddet ve yaşam kalitesi skalaları ve depresyon ve uykululuk ölçekleri ile ilişkisi Spearman's korelasyon analizi ile değerlendirildi. FIS total, FIS fiziksel, FIS sosyal ile MG-QoL15 arasındaki ilişki anlamlı ($p<0,001$) bulundu ve kuvvetli pozitif korelasyon ($r>0,75$) saptandı. FIS bilişsel ile MG-QoL15 arasında ise anlamlı ($p<0,001$) ve orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0,708$) bulundu. FIS fiziksel ile MG-ADL arasında anlamlı ($p=0,041$) ve zayıf pozitif korelasyon ($r=0,281$) izlendi. FIS total, FIS bilişsel, FIS fiziksel ile MGC arasında anlamlı (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,010$ ve $p=0,003$) ve zayıf pozitif

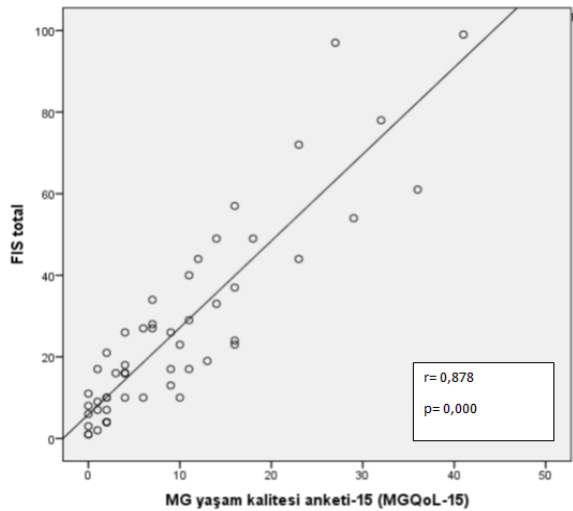
korelasyon (sırasıyla $r=0,344$, $r=0,350$ ve $r=0,396$) bulundu. FAS ile BDI arasında anlamlı ($p<0,001$) ve orta düzeyde pozitif korelasyon ($r=0.691$); FAS ile ESS arasında anlamlı ($p=0.002$) ve zayıf pozitif korelasyon ($r=0.422$) bulundu. Veri analizi Tablo 4.15'tedir. FIS total ile MG-QoL-15 ve MGC'nin korelasyon grafiği Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.15. Hastalarda yorgunluk ölçeklerinin hastalık şiddet ve yaşam kalitesi skalaları, depresyon ve uykululuk ölçekleriyle ilişkisi.

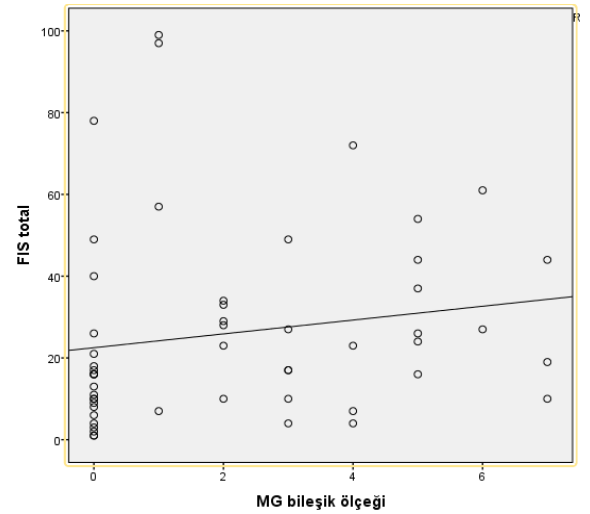
			MG -QoL15	MG-ADL	MGC	BDI	ESS
Spearman's rho*	FAS	Korelasyon (r)	-,050	,087	,033	,691	,422
		p değeri	,722	,536	,813	,000	,002
	FIS total	Korelasyon (r)	,878	,244	,344	-,136	-,026
		p değeri	,000	,078	,012	,331	,852
	FIS Bilişsel	Korelasyon (r)	,708	,257	,350	-,113	-,208
		p değeri	,000	,063	,010	,419	,134
	FIS Fiziksel	Korelasyon (r)	,874	,281*	,396	-,080	,079
		p değeri	,000	,041	,003	,571	,574
	FIS Sosyal	Korelasyon (r)	,815	,175	,256	-,169	-,001
		p değeri	,000	,209	,064	,225	,995

*Spearman's korelasyon analizi

BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); ESS, Epworth uykululuk ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*); FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); FIS, yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*); MG-QoL15, Miyastenia gravis yaşam kalitesi anketi-15 (*MG Quality of Life-15*); MGC, MG bileşik ölçeği (*MG composite scale*); MG- ADL, MG günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (*MG- Activities of Daily Living profile*).



Şekil 4.4. FIS-MGQoL korelasyonu.



Şekil 4.5. FIS-MGC korelasyonu.

Hastalarda yorgunluk, depresyon ve uykuölçekleri ile yaş, hastalık süresi, eğitim durumu gibi demografik veriler arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildiğinde ise FIS-sosyal ile eğitim düzeyi arasında anlamlı ($p=0.028$) ve zayıf pozitif korelasyon ($r=0,304$) saptandı. Diğer korelasyonlarda anlamlı bir ilişki bulunamadı. Ayrıca bu ölçeklerle D vitamini düzeyi arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı. Öte yandan D vitamini düzeyi ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmak için MGC skoru ile korelasyon analizi yapıldı ve yine anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,922$, $r=0.015$). Detaylı veri analizi Tablo 4.16’dadır.

Tablo 4.16. Hastalarda yorgunluk, depresyon ve uykuölçeklerinin yaş, hastalık süresi, eğitim durumu ve D vitamini düzeyi ilişkisi.

Spearman’s rho*		Yaş	Hastalık süresi (ay)	Eğitim durumu	D vitamini düzeyi
FAS	Korelasyon (r)	,158	,022	,146	,201
	p değeri	,259	,874	,300	,196
FIS total	Korelasyon (r)	-,079	,095	,242	-,107
	p değeri	,574	,497	,084	,493
FIS Bilişsel	Korelasyon (r)	-,058	,105	,168	-,138
	p değeri	,681	,454	,233	,377
FIS Fiziksel	Korelasyon (r)	-,027	,105	,142	-,068
	p değeri	,846	,456	,316	,664
FIS Sosyal	Korelasyon (r)	-,108	,072	,304	-,103
	p değeri	,439	,608	,028	,512
BDI	Korelasyon (r)	-,001	,018	,170	,018
	p değeri	,997	,898	,230	,911
ESS	Korelasyon (r)	-,062	,020	,095	-,167
	p değeri	,658	,889	,504	,285

*Spearman korelasyon analizi

BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); ESS, Epworth uykuölçekleri ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*); FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); FIS, yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*).

MGFA-PIS sınıflamasına göre hasta alt gruplarının FAS, FIS, BDI ve ESS ölçek puanları Tablo 4.17’de verilmiştir.

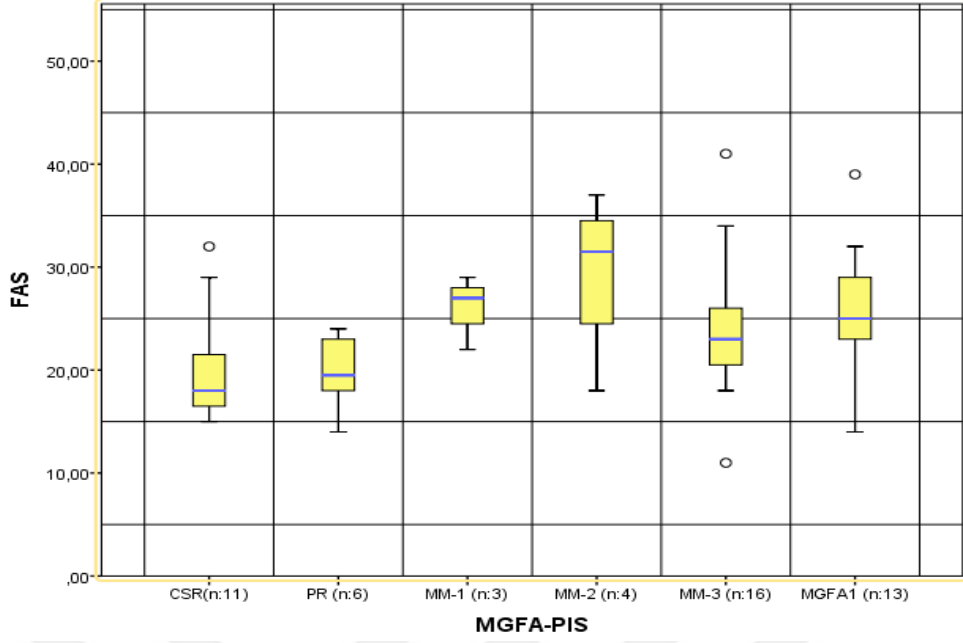
Tablo 4.17. MGFA-PIS sınıflamasına göre alt grupların yorgunluk, depresyon ve uykuölçeklerinin ortalama değerleri.

	CSR	PR	MM-1	MM-2	MM-3	MGFA-1
FAS*	20,27±5,58	19,66±3,61	26,00±3,60	29,50±8,10	24,25±7,00	25,07±6,34
FIS*	13,00±11,14	9,17±5,63	21,33±15,53	41,25±31,19	38,19±29,93	26,62±16,19
Bilişsel	1,73±1,10	1,00±1,26	5,67±5,13	10,75±7,76	8,50±8,54	5,69±4,40
Fiziksel	4,36±4,03	4,33±2,33	4,00±2,00	11,00±6,83	11,31±8,53	9,46±5,48
Sosyal	6,91±7,46	3,83±2,78	11,67±9,50	19,50±18,15	18,33±14,85	11,46±7,99
BDI *	6,81±3,51	4,16±3,65	12,00±8,54	11,75±11,52	13,43±11,94	9,61±5,51
ESS*	3,36±2,20	4,00±2,75	3,66±2,08	9,00±4,76	4,25±3,29	5,38±5,02

*aritmetik ortalama ± standart sapma

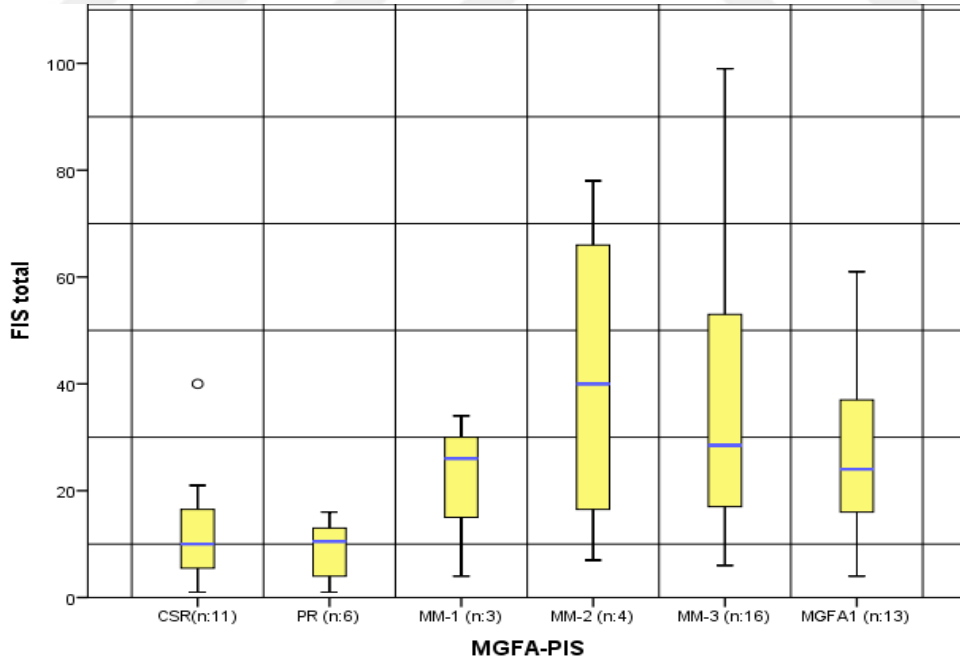
BDI, Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*); CSR, Tam stabil remisyon; ESS, Epworth uykuölçek ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*); FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); FIS, yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*); MGFA, Miyastenia Gravis Amerika Vakfı-1; MM, Minimal belirtiler; PR, Farmakolojik remisyon.

MGFA-PIS sınıflamasına göre hasta alt gruplarında FAS skorları karşılaştırıldığında MM-3 ve MGFA’nın ortalama değerleri, çeyrekler açıklığı CSR ve PR’dan fazladır. MM-1 (n=3) ve MM-2’nin (n=4) medyan değerleri diğerlerine göre daha yüksek olmakla beraber bu grupların hasta sayıları düşüktür (Şekil 4.6). MGFA-PIS sınıflamasına göre hasta alt gruplarında FIS skorları karşılaştırıldığında ise MM-3 ve MGFA’nın ortanca değerleri, çeyrekler açıklığı CSR ve PR’dan fazladır. Özellikle MM-2’nin medyan değeri daha yüksek olmakla beraber hasta sayısı (n=4) düşüktür (Şekil 4.7).



CSR, Tam stabil remisyon; FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); MGFA, Miyastenia Gravis Amerika Vakfı-1; MM, Minimal belirtiler; PR, Farmakolojik remisyon.

Şekil 4.6. MGFA-PIS sınıflamasına göre hasta alt gruplarında FAS'a göre yorgunluk düzeyleri.



CSR, Tam stabil remisyon; FAS, Yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*); MGFA, Miyastenia Gravis Amerika Vakfı-1; MM, Minimal belirtiler; PR, Farmakolojik remisyon.

Şekil 4.7. MGFA-PIS sınıflamasına göre hasta alt gruplarında FIS totale göre yorgunluk düzeyleri.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, oküler miyastenia gravis (MG) ve remisyonunda veya minimal belirtileri (*minimal manifestations*, MM) olan hafif jeneralize MG hastalarında, yani belirgin motor kaybı olmayan miyastenik hastalarda, periferik yorgunluk veya yorulma (*fatigability*) dışında da yorgunluğun (*fatigue*) görülebileceğini ve bunun hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini göstermektedir. Bu durum, MG’de hissedilen yorgunlukta miyastenik kas yorulması dışında farklı faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber, bu hastalarda depresyon oranının da sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olduğu ancak gündüz uykululuğunda anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

MG popülasyonda erkeklerde 50 yaşından sonra daha sık görülür. Kadınlarda ise 20-40 yaş ve 70 yaş civarı olmak üzere bimodal bir dağılım vardır²⁰. Bizim hasta grubumuzda da erkeklerde yaş ortalamasının 54.77 ± 10.87 , kadınlarda 43.29 ± 13.06 olması toplumdaki dağılıma uymaktadır.

Çalışmamızda oküler ve remisyonunda veya hafif jeneralize MG hastalarında yorgunluk oranı yorgunluk değerlendirme ölçeği (*Fatigue Assessment Scale*, FAS) ile %63 olarak bulundu. Bu oran, başka ölçekler kullanılarak, klinik olarak daha ileri evre hastaların da dahil edildiği çalışmalarla kıyaslandığı zaman daha yüksektir (%44, %56.1)^{10, 9}. Ayrıca, tam remisyonunda olan veya ilaç almayan hastalarda da yorgunluğun önemli bir özürülük nedeni olduğunu savunan görüşü de desteklemektedir¹⁰. Kadınlarda yorgunluk oranının daha yüksek bulunduğu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda FAS ve yorgunluk etki ölçeği (*Fatigue Impact Scale*, FIS) ile değerlendirme sonucu kadınlarda daha yüksek skor saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır^{6, 8}. Başka bir çalışmada da bizim çalışmamızı destekler şekilde hasta grubunda yorgunluğa cinsiyet etkisi görülmemiştir¹⁰. Hasta ve kontrol gruplarında vücut kitle indeksi (VKİ) açısından anlamlı farklılık bulunmaması, MG hastalarının steroid kullanımına bağlı daha kilolu oldukları ve bu sebeple fiziksel aktivitelerinin kısıtlanarak daha yorgun hissettikleri görüşünü desteklemektedir⁵. FIS-fiziksel alt skoru beklendiği üzere kas yorulması olan hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ancak FIS total skorunda hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. FIS’in

kullanıldığı başka bir çalışmada MG hastaları bizim çalışmamızdan farklı olarak sosyal açıdan da daha yorgun bulunurken kognitif açıdan farklılık görülmemiştir ⁶.

Hasta grubunda oküler ve jeneralize MG olarak alt grup analizi yapıldığı zaman jeneralize hastaların tüm FIS alt kategorilerinde daha yüksek puan aldığı ancak FIS-total skoru ve bilişsel açıdan anlamlı derecede daha yorgun bulunması diğer çalışmalarla uyumlu bir şekilde hastalık şiddetiyle orantılı olarak yorgunluğun arttığı görüşünü desteklemektedir ⁸. Aynı şekilde hastalar Miyastenia Gravis Amerika Vakfı-tedavi sonrası durum (*Myasthenia Gravis Foundation of America, Post-intervention Status*, MGFA-PIS) ile sınıflandırıldıkları zaman da minimal belirtiler-3 (*minimal manifestations*, MM) ve MGFA-1 olan hastaların FAS ve FIS-total skorlarının tam stabil remisyon (*complete stable remission*, CSR) ve farmakolojik remisyon (*pharmacologic remission*, PR) olan hastalara göre belirgin daha yüksek olduğu görüldü. MM-1 (n=3) ve MM-2 (n=4) olan hastaların MM-3 ve MGFA-1 hastalara göre daha yüksek skorlar aldığı görülmekte ancak gruplardaki hasta sayıları az olduğu için anlamlı kabul edilmemiştir. Ayrıca jeneralize hastaların bilişsel açıdan da belirgin yorgun olmaları MG'de fiziksel yorulmayla beraber bilişsel yorgunluğun da görüldüğü ve bilişsel yorgunluğun kas yorulmasından da etkilenebildiği görüşünü desteklemiştir ^{7, 155}.

En az 2 yıl boyunca sadece göz bulguları olan, ekstraoküler kaslar dışında iskelet kaslarında kuvvetsizlik bulunmayan oküler MG hastaları kontrol grubuyla kıyaslandığı zaman ise FAS, FIS total ve Epworth uykuölçümü ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*, ESS) açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Bulduğumuz bu sonuç yakın zamanda FIS ile yapılan benzer bir çalışmayla da uyumluydu ⁶. Saf oküler belirtileri olan MG hastalarında minimal yorgunluk görülen ve bu durumun jeneralizasyon için bir risk oluşturabileceğini öne süren bir çalışmada hastaların ne kadar süredir saf oküler belirtilerle kalmış oldukları belirtilmemiştir ⁸. Bizim çalışmamızda kontrol grubuyla belirgin bir fark gösterilememesi oküler hasta grubunun jeneralizasyon riski olmadığı düşünülen, en az 2 yıl boyunca pür oküler semptomları olan hastalardan seçilmiş olması olabilir.

Hasta grubumuz Beck depresyon ölçeği (*Beck Depression Inventory*, BDI) ile yapılan değerlendirme sonucu kontrol grubuna göre, alt grup analiziyle de kadın hastalar erkeklere göre, jeneralize hastalar da oküler MG hastalara göre daha depresif

saptanmıştır. Ayrıca oküler MG hastalarının kontrol grubuna göre daha çok depresif semptomları olduğu görülmüştür. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da hasta grubunun daha depresif çıkması önceki çalışmalarla da uyumludur ^{9, 212}. Ayrıca FAS ve BDI skorları arasında ileri derecede korelasyon görülmesi de yorgunluk hissi arttıkça daha yüksek depresyon görülmesiyle paralel bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grupları arasında ESS ile yapılan değerlendirme sonucunda, MG hastalarında artmış gün içi uykululuğa işaret eden çalışmaların aksine gündüz uykululuk açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ¹⁵⁸. Böylece genele bakıldığında hastalarda daha yüksek olan yorgunluğa gündüz aşırı uykululuğun belirgin katkısı olmadığını ancak FAS ve ESS arasında korelasyon bulunması da bazı hastalarda görülen yorgunluğa gündüz uykululuğunun da katkısı olduğunu düşündürmektedir. Jeneralize hastalarda uyku bozukluklarının oküler MG veya remisyondaki hastalara göre daha yüksek saptandığı bir çalışmanın aksine bizim çalışmamızda oküler ve jeneralize gruplar arasında gündüz uykululuğu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ⁹. Ancak bunun nedeni bizim çalışmamızdaki jeneralize MG hastalarının değerlendirme esnasında remisyonda veya MM durumunda bulunması olabilir.

Timoma saptanan ve timoma saptanmayan ancak immünoterapiyle yeterli yanıt alınamayan veya tedavi yan etkilerinin azaltılması istenilen MG hastalarında timektomi sık yapılan bir işlemdir. Bizim hasta grubumuzda da toplam 12 (%22) hastaya timektomi uygulanmıştı. Timektomi olan hastalarda FIS total skoru belirgin daha yüksek olmasına rağmen timektomize hasta sayısı görece daha az olduğu için istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç timektominin yorgunluk ile ilişkili olduğu görüşüyle uyumludur ⁹. Timektomi daha önce de bahsedildiği üzere kliniği daha ileri hastalarda tedavi yanıtını arttırmak üzere yapıldığı için bu hastalarda yorgunluğun da daha fazla görülmesi beklenen bir durumdur.

Kortikosteroid ve diğer immünomodülatör ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar kıyaslandığı zaman önceki bir çalışmayla benzer olarak yorgunluk, depresyon ve uykululuk açısından anlamlı farklılıklar olmadığı görüldü ⁶. Hastaların tedavi öncesi ve tedaviden 3-4 hafta sonra yorgunluğunu değerlendiren bir çalışmada tedaviden sonra hastaların yorgunluğunda azalma gözlenmesi bizim çalışmamızda

immünomodülatör tedavi ihtiyacı olan hastaların tedaviden fayda görerek yorgunluklarının tedavi ihtiyacı olmayan hastalarla aynı seviyeye geldiğini düşündürüyor ⁸. Düşük doz kortikosteroid kullanımının depresyon ile ilişkisi gösterilmiştir ancak bizim çalışmamızda kullanan ve kullanmayan hastalar arasında depresif semptomlar açısından belirgin fark gözlenmemiştir ⁹.

Hastalar antikor durumuna göre asetilkolin reseptör antikoru (anti-AChR), kas spesifik tirozin kinaza karşı antikor (anti-MuSK) ve seronegatif olarak gruplandırıldığı zaman ise daha önce yapılan bir çalışmanın aksine yorgunluk üzerine antikor pozitifliğinin etkisi görülmemiştir ⁹. Yine aynı çalışmada hasta sayısı azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da anti-MuSK antikoru pozitif hastalarda yorgunluk skorlarının daha yüksek olduğundan bahsedilmiştir ancak bizim çalışmamızda FAS'ta daha yüksek değerler elde edilirken FIS-total'de daha düşük değerler elde edilmiştir. Bu durum bizim çalışmamızda kas gücü tam veya tama yakın anti-MuSK pozitif hastaların seçilmesi sonucu daha düşük yorgunluk skorlarının saptanması ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda bahsedilen üç grup arasında depresyon ve gündüz uykululuğu açısından da anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Çalışmamızda hastaların FIS ile MG yaşam kalitesi anketi-15 (*MG Quality of Life-15*, MGQoL-15) skorları ileri anlamlı korele bulunmuştur. Böylece yorgunluk artışının hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilediği görüşü ile benzer sonuç elde edilmiştir ⁸. Hastaların yorgunluk hissetmesi nedeniyle günlük yaşam için gerekli olan görevleri yerine getiremediklerinden mi yaşam kalitelerinin düştüğü yoksa yaşam kalitesi bozukluğunun mu motivasyonu azaltarak yorgunluk hissine katkıda bulunduğu konusu tartışmalıdır. Güncel bir çalışmada MG hastalarının yaşam kalitesini hastalık aktivitesi dışında depresyon, anksiyete ve uzun hastalık süresinin olumsuz etkilediği öne sürülmüştür ²¹³. Bizim çalışmamızda da depresyonun hasta grubunda daha çok görülmesi hayat kalitesine olumsuz etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

MG günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (*MG-Activities of Daily Living profile*, MG-ADL), hastalardan alınan anamnez ve klinik muayene bulgularının senteziyle değerlendirilen bir ölçektir. FIS fiziksel ile zayıf korele bulunmasının daha çok hastalardaki periferik yorgunlukla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bunun yanı sıra daha çok motor değerlendirme ölçeği olarak düşünülen MG bileşik ölçeğinin (*MG*

composite scale, MGC) FIS total, bilişsel ve fiziksel ile korele çıkması ise MG'de bilişsel yorgunluğun kas yorulmasından da etkilendiğini destekleyen başka bir sonuçtur ¹⁵⁵. Hastaların eğitim düzeyi arttıkça hissedilen yorgunlukta sosyal etkilenmenin daha çok olduğu görülmüştür.

Hastalar başlangıç yaşına göre 50 yaşından önce erken, 50 yaşından sonra ise geç başlangıçlı MG olarak sınıflandırılabilirler. Erken başlangıçlı hastalarda eşlik edebilecek diğer otoimmün hastalıkların daha sık olması sebebiyle, tersi bir durum olarak da geç başlangıçlı hastaların daha ileri yaş nedeniyle daha çok yorgunluk hissedebilecekleri düşünülebilir. Kadın MG hastalarının daha yorgun bulunduğu güncel bir çalışmada hastalığın daha erken başlaması ve daha uzun hastalık süresinin bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür ⁶. Ancak bizim çalışmamızda erken ve geç başlangıçlı hastalar kıyaslandıkları zaman FAS, FIS, BDI ve ESS açısından anlamlı farklılık görülmedi. Ayrıca hastalık süresi ve hasta yaşı ile yorgunluk ölçekleri arasında ilişki bulunmamıştır.

D vitamininin otoimmün cevabı düzenleyerek ve kaslardaki D vitamini reseptörleri üzerinden kas gücüne katkı sağlayarak MG'de önemli iki etkisi olduğu düşünülür ²¹⁴. Hasta grubumuzun ortalama Vitamin D değeri normal değerlerin altında ($20,22 \pm 10,44$ g/L) bulundu. Bu sonuç MG hastalarında D vitamininin düşüklüğünü gösteren diğer çalışmalarla uyumlu çıktı ancak kontrol grubunda D vitamini seviyelerine bakılmaması çalışmamızın eksikliğidir ^{31, 34}. Aynı çalışmalarda bizim çalışmamızla da uyumlu olarak D vitamini ve MGC skoru arasında korelasyon bulunmazken ilk çalışmada D vitamini replasmanından sonra MGC skorunda azalma görülmüştür ³¹. Ayrıca çalışmamızda D vitamini seviyesi ile yorgunluk skalaları arasında da korelasyon bulunmamıştır.

Hasta grubunda eşlik eden en sık hastalık olması nedeniyle hastalar hipotiroidisi olan ve olmayan olarak kategorize edildiğinde FAS, FIS, BDI, ESS, MGC, MG-ADL ve MG-QoL15 skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızla benzer olarak yakın tarihli bir yayında da otoimmün tiroidit dahil olmak üzere otoimmün hastalıkları olan ve olmayan MG hastaları FIS, ESS ve BDI ile değerlendirilmiş ve her iki grup arasında da anlamlı farklılık görülmemiş ²¹⁵. Aynı çalışmada başka otoimmün hastalıkları olan hastaların daha çok steroid kullandıkları ve buna bağlı olarak görülebilecek olan yorgunluğu

azalttığı yorumu getirilmiştir ancak bizim çalışmamızda hipotiroidisi olan hastalarda steroid kullanım oranı daha düşüktür (hipotiroidisi olmayan grupta %41 iken olan grupta %20).

Çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan en önemlisi diğer yayınlarla kıyaslandığı zaman katılımcı sayısının azlığıdır. Çalışmaya yalnızca motor muayenenin tam veya tama yakın olduğu hastalar dahil edildiği için daha kısıtlı sayıda katılım elde edilebilmiştir. Ancak literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak daha spesifik bir grup oluşturulmuş ve böylece motor etkilenimin yorgunluk üzerine etkisi minimize edilmiştir.

Çalışmamızın bir diğer zayıf yönü de katılımcıların eğitim durumları göz önüne alındığında kontrol grubundaki 'üniversite mezunu' oranının hasta grubundakinden fazla olmasıdır. Ancak bu durum iki grup arasındaki eğitim düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Bununla beraber, korelasyon analizlerinde de hastalarımızda fiziksel yorgunluk ölçekleri ile eğitim düzeyi arasında ilişki gösterilmemiştir.

Çalışmamızın güçlü yönleri ise oküler ve remisyonda veya hafif jeneralize olan hastalar dahil edildikleri için günlük pratikte daha nadir görülen homojen bir grup yorgunluk açısından değerlendirilmiştir. Aynı zamanda yorgunluğa neden olabilecek diğer birçok komorbiditenin dışlanması örneklemin homojenitesini arttırmaktadır. Çalışmamızın bir diğer güçlü yönü ise birden fazla geçerlik ve güvenilirliği yapılmış ölçek kullanarak MG'nin nonmotor semptomlarının fiziksel, sosyal, bilişsel, duygudurum ve uyku kalitesi gibi birçok açıdan karşılaştırmalı olarak değerlendirmiş olmasıdır. Bu sayede MG'de kas güçsüzlüğü dışındaki semptomların sıklığı, birbirleriyle ilişkisi ve yaşam kalitesi üzerine etkisi vurgulanmıştır. Bu sonuçların daha fazla katılımcının dahil edildiği çalışmalarla desteklenerek MG takip ve tedavi planlamasında yol gösterici olması umut edilmektedir. Kas gücü normal olan hastalarda dahi görülebilen bu yorgunluk hissinin etyopatogenezinin araştırılması MG'nin patofizyolojisinin daha fazla aydınlatılmasını sağlayacaktır.

Sonuç olarak, MG'de yorgunluk, kas yorulmasından bağımsız olarak saf oküler veya remisyonda olan hafif jeneralize hastalarda da görülmektedir. Hastalarda depresif semptomların daha fazla görülmesinin yorgunluğa katkısı vardır ve yorgunluk yaşam kalitesi olumsuz etkilemektedir.

6. SONUÇLAR

- Miyastenia graviste (MG) yorgunluk (*fatigue*), miyastenik kas güçsüzlüğü ve kolay yorulabilirlikten (*fatigability*) bağımsız olarak da görülebilmektedir. Bu durum, MG'nin saf motor bir hastalık olmadığı ihtimalini düşündürmektedir.
- Jeneralize MG hastaları, remisyonda veya minimal belirti durumunda olmalarına rağmen oküler MG hastalarına göre daha fazla yorgunluk hissetmektedirler. Oküler MG hastaları ile kontrol grubu arasında ise yorgunluk açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu durum yorgunlukla jeneralizasyon arasında muhtemel bir ilişki olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir. Daha ileri prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.
- Diğer kronik hastalıklarda da olduğu gibi MG hastalarında depresyon görülme oranı sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazladır. Depresyon görülme sıklığı kadınlar da daha sık olup yorgunluk oranıyla artmaktadır.
- Önceki çalışmaların aksine çalışmamızda kontrol grubuyla kıyaslandığı zaman MG hasta grubunda artmış gündüz uykululuğu saptanmamıştır.
- Hastaların yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçeklerinde serolojik özelliklere göre, hastalık başlangıç yaşına göre, timektomi olma durumuna göre, immünsüpresif ilaç kullanma durumuna göre, eşlik eden hipotiroidizm varlığına göre anlamlı fark izlenmemiştir.
- Hasta grubumuzun ortalama D vitamini düzeyi düşük saptanmıştır. Bununla beraber D vitamin düzeyi ile MG bileşik ölçeği ve yorgunluk, depresyon ve uykululuk ölçekleri arasında korelasyon bulunmamıştır.
- Yorgunluk, subjektif bir enerji azlığı ve tükenmişlik hissi olup mental ve fiziksel sağlığı etkileyen önemli bir özürülük nedenidir. Klinik pratiğimizde yorgunluk hissinin tanınabilirliğinin arttırılması ve buna yönelik önlemlerin alınması MG hastalarında yaşam kalitesini olumlu etkileyecektir. Ayrıca, ilerideki MG klinik araştırmalarında yorgunluğun ikincil sonlanım noktalarından biri olarak değerlendirilmesi klinik farkındalığın ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: Subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1023-1036. doi:10.1016/S1474-4422(15)00145-3
2. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does This Patient Have Myasthenia Gravis? *JAMA.* 2005;293(15):1906. doi:10.1001/jama.293.15.1906
3. 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(3):365-368. doi:10.1038/85520
4. Clinic N. Survival and mortality of adult-onset myasthenia gravis in the population of Belgrade, Serbia. 2018;;708-712. doi:10.1002/mus.26132
5. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet.* 2004;363(9413):978-988. doi:10.1016/S0140-6736(04)15794-2
6. Alekseeva TM, Gavrilov Y V., Kreis OA, Valko PO, Weber KP, Valko Y. Fatigue in patients with myasthenia gravis. *J Neurol.* 2018;265(10):2312-2321. doi:10.1007/s00415-018-8995-4
7. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology.* 2013;80(4):409-416. doi:10.1212/WNL.0b013e31827f07be
8. Tran C, Bril V, Katzberg HD, Barnett C. Fatigue is a relevant outcome in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2018;58(2):197-203. doi:10.1002/mus.26069
9. Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav.* 2016;6(10):1-8. doi:10.1002/brb3.538
10. Elsais A, Wyller VB, Loge JH, Kerty E. Fatigue in myasthenia gravis: is it more than muscular weakness? *BMC Neurol.* 2013;13(1):132. doi:10.1186/1471-2377-13-132
11. Katz P. Fatigue in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(5). doi:10.1007/s11926-017-0649-5
12. Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz K-H, Gold SM. Fatigue in

- multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):34-39. doi:10.1136/jnnp.2005.065805
13. Lee JI, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(3):287-299. doi:10.1080/14737175.2017.1241144
 14. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - Autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(5):259-268. doi:10.1038/nrneuro.2016.44
 15. Querol L, Illa I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(5):459-465. doi:10.1097/WCO.0b013e328364c079
 16. Sieb JP. Myasthenia gravis: An update for the clinician. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):408-418. doi:10.1111/cei.12217
 17. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-425. doi:10.1212/WNL.0000000000002790
 18. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):893-902. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x
 19. Owe JF, Daltveit AK, Gilhus NE. Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):203-207. doi:10.1136/jnnp.2005.072355
 20. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010;10. doi:10.1186/1471-2377-10-46
 21. Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology*. 2011;76(17):1526-1528. doi:10.1212/WNL.0b013e318217e735
 22. Pallaver F, Riviera AP, Piffer S, et al. Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after twenty years. *Neuroepidemiology*. 2011;36(4):282-287. doi:10.1159/000328863
 23. Matsuda M, Dohi-Iijima N, Nakamura A, et al. Increase in incidence of elderly-

- onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan. *Intern Med.* 2005;44(6):572-577. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16020882>. Accessed April 23, 2019.
24. Phillips LH, Torner JC. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology.* 1996;47(5):1233-1238. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909435>. Accessed April 23, 2019.
 25. Cea G, Martinez D, Salinas R, Vidal C, Hoffmeister L, Stuardo A. Clinical and epidemiological features of myasthenia gravis in Chilean population. *Acta Neurol Scand.* 2018;138(4):338-343. doi:10.1111/ane.12967
 26. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci.* 2011;305(1-2):97-102. doi:10.1016/j.jns.2011.03.004
 27. Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(11):1442-1448. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083321>. Accessed April 23, 2019.
 28. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-musk antibody myasthenia gravis: Clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve.* 2011;44(1):36-40. doi:10.1002/mus.22006
 29. Boldingh MI, Maniaol A, Brunborg C, et al. Prevalence and clinical aspects of immigrants with myasthenia gravis in northern Europe. *Muscle Nerve.* 2017;55(6):819-827. doi:10.1002/mus.25408
 30. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011;59(6):881-886. doi:10.2310/JIM.0b013e31821b8755
 31. Askmark H, Haggard L, Nygren I, Punga AR. Vitamin D deficiency in patients with myasthenia gravis and improvement of fatigue after supplementation of vitamin D3: a pilot study. *Eur J Neurol.* 2012;19(12):1554-1560. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03773.x
 32. Chroni E, Dimisianos N, Punga AR. Low vitamin D levels in healthy controls and patients with autoimmune neuromuscular disorders in Greece. *Acta Neurol Belg.* 2016;116(1):57-63. doi:10.1007/s13760-015-0512-2
 33. Alahgholi-Hajibehzad M, Oflazer P, Aysal F, et al. Regulatory function of

- CD4⁺CD25⁺⁺ T cells in patients with myasthenia gravis is associated with phenotypic changes and STAT5 signaling: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates the suppressor activity. *J Neuroimmunol.* 2015;281:51-60. doi:10.1016/j.jneuroim.2015.03.008
34. Kang S-Y, Kang J-H, Choi JC, Song SK, Oh J-H. Low serum vitamin D levels in patients with myasthenia gravis. *J Clin Neurosci.* 2018;50:294-297. doi:10.1016/j.jocn.2018.01.047
 35. Eymard B, Berrih-Aknin S. [Role of the thymus in the physiopathology of myasthenia]. *Rev Neurol (Paris).* 1995;151(1):6-15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7676132>. Accessed April 29, 2019.
 36. Cai Y, Zhou J, Webb DC. Estrogen stimulates Th2 cytokine production and regulates the compartmentalisation of eosinophils during allergen challenge in a mouse model of asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;158(3):252-260. doi:10.1159/000331437
 37. Savino W. The Thymus Is a Common Target Organ in Infectious Diseases. *PLoS Pathog.* 2006;2(6):e62. doi:10.1371/journal.ppat.0020062
 38. Cavalcante P, Barberis M, Cannone M, et al. Detection of poliovirus-infected macrophages in thymus of patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 2010;74(14):1118-1126. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d7d884
 39. Cavalcante P, Cufi P, Mantegazza R, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Le Panse R. Etiology of myasthenia gravis: innate immunity signature in pathological thymus. *Autoimmun Rev.* 2013;12(9):863-874. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.010
 40. Leis AA, Szatmary G, Ross MA, Stokic DS. West nile virus infection and myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2014;49(1):26-29. doi:10.1002/mus.23869
 41. Liu F-C, Kuo C-F, See L-C, Tsai H-I, Yu H-P. Familial aggregation of myasthenia gravis in affected families: a population-based study. *Clin Epidemiol.* 2017;9:527-535. doi:10.2147/CLEP.S146617
 42. Ramanujam R, Pirskanen R, Ramanujam S, Hammarström L. Utilizing Twins Concordance Rates to Infer the Predisposition to Myasthenia Gravis. *Twin Res Hum Genet.* 2011;14(2):129-136. doi:10.1375/twin.14.2.129
 43. Vandiedonck C, Giraud M, Garchon H-J. Genetics of autoimmune myasthenia

- gravis: the multifaceted contribution of the HLA complex. *J Autoimmun.* 2005;25 Suppl:6-11. doi:10.1016/j.jaut.2005.09.010
44. Vandiedonck C, Beaurain G, Giraud M, et al. Pleiotropic effects of the 8.1 HLA haplotype in patients with autoimmune myasthenia gravis and thymus hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101(43):15464-15469. doi:10.1073/pnas.0406756101
 45. Compston DA, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain.* 1980;103(3):579-601. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6968236>. Accessed April 23, 2019.
 46. Janer M, Cowland A, Picard J, et al. A susceptibility region for myasthenia gravis extending into the HLA-class I sector telomeric to HLA-C. *Hum Immunol.* 1999;60(9):909-917. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10527401>.
 47. Giraud M, Beaurain G, Yamamoto AM, et al. Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies. *Neurology.* 2001;57(9):1555-1560. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11706089>.
 48. Maniaol AH, Elsaï A, Lorentzen AR, et al. Late onset myasthenia gravis is associated with HLA DRB1*15:01 in the Norwegian population. *PLoS One.* 2012;7(5):e36603. doi:10.1371/journal.pone.0036603
 49. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):475-490. doi:10.1016/S1474-4422(09)70063-8
 50. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Yilmaz V, et al. Genetic heterogeneity within the HLA region in three distinct clinical subgroups of myasthenia gravis. *Clin Immunol.* 2016;166-167:81-88. doi:10.1016/j.clim.2016.05.003
 51. Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: a population-based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology.* 2002;21(5):221-225. doi:10.1159/000065639
 52. Koneczny I, Martinez PM, De Baets M. Myasthenia Gravis. In: *Encyclopedia of Immunobiology.* Vol 5. ; 2016:168-179. doi:10.1016/B978-0-12-374279-7.15006-4

53. Borenstein S, Desmedt JE. Local cooling in myasthenia. Improvement of neuromuscular failure. *Arch Neurol.* 1975;32(3):152-157. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/164165>. Accessed May 1, 2019.
54. Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4Å resolution. *J Mol Biol.* 2005;346(4):967-989. doi:10.1016/j.jmb.2004.12.031
55. Verschuuren JJGM, Huijbers MG, Plomp JJ, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev.* 2013;12(9):918-923. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.001
56. Konecny I, Cossins J, Vincent A. The role of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) and mystery of MuSK myasthenia gravis. *J Anat.* 2014;224(1):29-35. doi:10.1111/joa.12034
57. Bartoccioni E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. *Neurology.* 2006;67(3):505-507. doi:10.1212/01.wnl.0000228225.23349.5d
58. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2011;69(2):418-422. doi:10.1002/ana.22312
59. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014;52:139-145. doi:10.1016/j.jaut.2013.12.004
60. Yumoto N, Kim N, Burden SJ. Lrp4 is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses. *Nature.* 2012;489(7416):438-442. doi:10.1038/nature11348
61. Meriggioli M, Sanders D. Myasthenia gravis: Diagnosis. *Semin Neurol.* 2004;24(01):31-39. doi:10.1055/s-2004-829594
62. Howard JF, Sanders DB, Massey JM. The electrodiagnosis of myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin.* 1994;12(2):305-330. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041344>. Accessed May 3, 2019.
63. Killian JM, Wilfong AA, Burnett L, Appel SH, Boland D. Decremental motor responses to repetitive nerve stimulation in ALS. *Muscle Nerve.* 1994;17(7):747-754. doi:10.1002/mus.880170708

64. Sanders DB, Stålberg E V. AAEM minimonograph #25: single-fiber electromyography. *Muscle Nerve*. 1996;19(9):1069-1083.
65. Drachman D. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol*. 2016;36(05):419-424. doi:10.1055/s-0036-1586265
66. Kearsey C, Fernando P, D'costa D, Ferdinand P. The use of the ice pack test in myasthenia gravis. *JRSM Short Rep*. 2010;1(1):1-3. doi:10.1258/shorts.2009.090037
67. Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, et al. A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurol*. 2015;72(4):396. doi:10.1001/jamaneurol.2014.4103
68. Klein R, Marx A, Ströbel P, Schalke B, Nix W, Willcox N. Autoimmune associations and autoantibody screening show focused recognition in patient subgroups with generalized myasthenia gravis. *Hum Immunol*. 2013;74(9):1184-1193. doi:10.1016/j.humimm.2013.06.020
69. Bernard C, Frih H, Pasquet F, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):82-92. doi:10.1016/j.autrev.2015.09.005
70. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(9):875-884. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.007
71. Skjei KL, Lennon VA, Kuntz NL. Muscle specific kinase autoimmune myasthenia gravis in children: A case series. *Neuromuscul Disord*. 2013;23(11):874-882. doi:10.1016/j.nmd.2013.07.010
72. Alahgholi-Hajibehzad M, Yilmaz V, Gülsen-Parman Y, et al. Association of HLA-DRB1* 14, -DRB1* 16 and -DQB1* 05 with MuSK-myasthenia gravis in patients from Turkey. *Hum Immunol*. 2013;74(12):1633-1635. doi:10.1016/j.humimm.2013.08.271
73. Baggi F, Andretta F, Maggi L, et al. Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis. *Neurology*. 2013;80(2):188-195. doi:10.1212/WNL.0b013e31827b907b
74. Béhin A, Mayer M, Kassis-Makhoul B, et al. Severe neonatal myasthenia due

- to maternal anti-MuSK antibodies. *Neuromuscul Disord.* 2008;18(6):443-446. doi:10.1016/j.nmd.2008.03.006
75. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2570-2581. doi:10.1056/NEJMra1602678
76. Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis†. *Brain.* 2008;131(7):1940-1952. doi:10.1093/brain/awn092
77. Weinberg DA, Lesser RL, Vollmer TL. Ocular myasthenia: a protean disorder. *Surv Ophthalmol.* 39(3):169-210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7878520>. Accessed May 8, 2019.
78. Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol.* 2014;21(5):687-693. doi:10.1111/ene.12359
79. Evoli A, Tonali P, Bartoccioni E, Lo Monaco M. Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. *Acta Neurol Scand.* 1988;77(1):31-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3354309>..
80. Yeh J-H, Lin C-C, Chen Y-K, Sung F-C, Chiu H-C, Kao C-H. Excessive risk of cancer and in particular lymphoid malignancy in myasthenia gravis patients: A population-based cohort study. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(3):245-249. doi:10.1016/j.nmd.2013.11.007
81. Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, Owe JF, Gilhus NE. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity.* 2015;48(6):362-368. doi:10.3109/08916934.2015.1030614
82. Gilhus NE, Nacu A, Andersen JB, Owe JF. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *Eur J Neurol.* 2015;22(1):17-23. doi:10.1111/ene.12599
83. Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, et al. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology.* 2012;78(20):1601-1607. doi:10.1212/WNL.0b013e31825644ff
84. Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and a review of the literature. *Mult Scler.* 2012;18(8):1135-1143. doi:10.1177/1352458511431728

85. Gotaas HT, Skeie GO, Gilhus NE. Myasthenia gravis and amyotrophic lateral sclerosis: A pathogenic overlap. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(6):337-341. doi:10.1016/j.nmd.2016.03.003
86. Liewluck T. Immune-mediated rippling muscle disease: another inflammatory myopathy in myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2010;67(7):896-897; author reply 897. doi:10.1001/archneurol.2010.124
87. Aarli JA. Herzmyasthenie: myasthenia of the heart. *Arch Neurol.* 2009;66(11):1322-1323. doi:10.1001/archneurol.2009.231
88. Suzuki S, Baba A, Kaida K, et al. Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti-Kv1.4 antibodies. *Eur J Neurol.* 2014;21(2):223-230. doi:10.1111/ene.12234
89. Baggi F, Andreetta F, Maggi L, et al. Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis. *Neurology.* 2013;80(2):188-195. doi:10.1212/WNL.0b013e31827b907b
90. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology.* 2007;68(8):609-611. doi:10.1212/01.wnl.0000254620.45529.97
91. Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis. *Clin Drug Investig.* 2011;31(10):691-701. doi:10.2165/11593300-000000000-00000
92. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016;263(8):1473-1494. doi:10.1007/s00415-016-8045-z
93. Punga AR, Flink R, Askmark H, Stalberg E V. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle Nerve.* 2006;34(1):111-115. doi:10.1002/mus.20515
94. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD005224. doi:10.1002/14651858.CD005224.pub2
95. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology.* 1998;50(6):1778-1783.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9633727..>

96. Gotterer L, Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 2016;369:294-302. doi:10.1016/j.jns.2016.08.057
97. Vernino S, Salomao DR, Habermann TM, O'Neill BP. Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil. *Neurology.* 2005;65(4):639-641. doi:10.1212/01.wnl.0000173031.56429.04
98. Neff RT, Hurst FP, Falta EM, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and use of mycophenolate mofetil after kidney transplantation. *Transplantation.* 2008;86(10):1474-1478. doi:10.1097/TP.0b013e31818b62c8
99. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol.* 2011;11(1):97. doi:10.1186/1471-2377-11-97
100. Lin PT, Martin BA, Weinacker AB, So YT. High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Muscle Nerve.* 2006;33(3):433-435. doi:10.1002/mus.20411
101. Drachman DB, Adams RN, Hu R, Jones RJ, Brodsky RA. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1132(1):305-314. doi:10.1196/annals.1405.033
102. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology.* 2012;78(3):189-193. doi:10.1212/WNL.0b013e3182407982
103. Blum S, Gillis D, Brown H, et al. Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(6):659-663. doi:10.1136/jnnp.2010.220475
104. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* March 2019;mus.26447. doi:10.1002/mus.26447
105. Gajdos P, Outin H, Elkharrat D, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet (London, England).* 1984;1(8373):406-407. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6198570..>

106. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 2012;367(21):2015-2025. doi:10.1056/NEJMra1009433
107. Gajdos P, Chevret S, Toyka K V. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD002277. doi:10.1002/14651858.CD002277.pub4
108. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin. *Arch Neurol.* 2005;62(11):1689. doi:10.1001/archneur.62.11.1689
109. Oates JA, Wood AJJ, Buckley RH, Schiff RI. The use of intravenous immune globulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med.* 1991;325(2):110-117. doi:10.1056/NEJM199107113250207
110. Bril V, Barnett-Tapia C, Barth D, Katzberg HD. IVIG and PLEX in the treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1275(1):1-6. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06767.x
111. Alsheklee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology.* 2009;72(18):1548-1554. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a41211
112. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;55(1):7-15. doi:10.1212/WNL.55.1.7
113. Haran M, Starobin D, Schlesinger I. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(20):2005-2007. doi:10.1056/NEJMc1611704
114. Riley WT, Rothrock N, Bruce B, et al. Patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) domain names and definitions revisions: further evaluation of content validity in IRT-derived item banks. *Qual Life Res.* 2010;19(9):1311-1321. doi:10.1007/s11136-010-9694-5
115. Sánchez Rodríguez A, Gonzalez Marono C, Sanchez Ledesma M. [Chronic fatigue syndrome: a syndrome in search of definition]. *Rev Clin Esp.* 2005;205(2):70-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15766479>.

116. Dantzer R, Heijnen CJ, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue. *Trends Neurosci.* 2014;37(1):39-46. doi:10.1016/j.tins.2013.10.003
117. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci.* 2000;179(S 1-2):34-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054483>.
118. Buchwald D, Herrell R, Ashton S, et al. A twin study of chronic fatigue. *Psychosom Med.* 63(6):936-943. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11719632>.
119. Kroenke K, Price RK. Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity. *Arch Intern Med.* 1993;153(21):2474-2480. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8215752>.
120. Kroenke K, Stump T, Clark DO, Callahan CM, McDonald CJ. Symptoms in hospitalized patients: outcome and satisfaction with care. *Am J Med.* 1999;107(5):425-431. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10569296>.
121. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med.* 1988;108(3):387-389. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2829679>.
122. Avellaneda Fernández A, Pérez Martín Á, Izquierdo Martínez M, et al. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry.* 2009;9(Suppl 1):S1. doi:10.1186/1471-244X-9-S1-S1
123. Harvey SB, Wadsworth M, Wessely S, Hotopf M. Etiology of chronic fatigue syndrome: testing popular hypotheses using a national birth cohort study. *Psychosom Med.* 2008;70(4):488-495. doi:10.1097/PSY.0b013e31816a8dbc
124. Kronik yorgunluk sendromuna güncel bir bakış - A current view to chronic fatigue syndrome. <http://www.ftrdergisi.com/uploads/sayilar/241/buyuk/69-731.pdf>.
125. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ.* 2006;333(7568):575. doi:10.1136/bmj.38933.585764.AE
126. Moss-Morris R, Spence M. To lump, or to split the functional somatic syndromes: can infectious and emotional risk factors differentiate between the onset of chronic fatigue syndrome and irritable bowel syndrome? *Psychosom*

- Med.* 2006;68(3):463-469. doi:10.1097/01.psy.0000221384.07521.05
127. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Chic Ill)*. 2005;55(1):20-31. doi:10.1093/occmed/kqi013
 128. Baker R, Shaw EJ. Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007;335(7617):446-448. doi:10.1136/bmj.39302.509005.AE
 129. Komaroff AL. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A real illness. *Ann Intern Med*. 2015;162(12):871. doi:10.7326/M15-0647
 130. Devasahayam A, Lawn T, Murphy M, White PD. Alternative diagnoses to chronic fatigue syndrome in referrals to a specialist service: service evaluation survey. *JRSM Short Rep*. 2012;3(1):4. doi:10.1258/shorts.2011.011127
 131. Blitshteyn S, Chopra P. Chronic fatigue syndrome: From chronic fatigue to more specific syndromes. *Eur Neurol*. 2018;80(1-2):73-77. doi:10.1159/000493531
 132. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56. doi:10.1038/nrn2297
 133. Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, Capuron L, Irwin MR. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):971-982. doi:10.1200/JCO.2007.10.7805
 134. Bower JE, Lamkin DM. Inflammation and cancer-related fatigue: mechanisms, contributing factors, and treatment implications. *Brain Behav Immun*. 2013;30 Suppl(0):S48-57. doi:10.1016/j.bbi.2012.06.011
 135. Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, et al. Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(5):643-652. doi:10.1016/S0893-133X(01)00407-9
 136. Yount S, Sorensen M V, Cella D, Sengupta N, Grober J, Chartash EK. Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*.

- 25(6):838-846. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173917>.
137. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2006;367(9504):29-35. doi:10.1016/S0140-6736(05)67763-X
 138. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:S210-S212. doi:10.1016/S1353-8020(11)70065-7
 139. Blier P, Briley M. The noradrenergic symptom cluster: clinical expression and neuropharmacology. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7(Suppl 1):15-20. doi:10.2147/NDT.S19613
 140. Hernández-Romero MC, Delgado-Cortés MJ, Sarmiento M, et al. Peripheral inflammation increases the deleterious effect of CNS inflammation on the nigrostriatal dopaminergic system. *Neurotoxicology*. 2012;33(3):347-360. doi:10.1016/j.neuro.2012.01.018
 141. Capuron L, Pagnoni G, Drake DF, et al. Dopaminergic Mechanisms of Reduced Basal Ganglia Responses to Hedonic Reward During Interferon Alfa Administration. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(10):1044. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2094
 142. Paul RH, Cohen RA, Goldstein JM, Gilchrist JM. Fatigue and its impact on patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2000;23(9):1402-1406. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10951443>.
 143. Barnett C, Bril V, Kapral M, Kulkarni A, Davis AM. A conceptual framework for evaluating impairments in myasthenia gravis. Saruhan-Direskeneli G, ed. *PLoS One*. 2014;9(5):e98089. doi:10.1371/journal.pone.0098089
 144. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study Group. Less is more, or almost as much: A 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008;38(2):957-963. doi:10.1002/mus.21053
 145. Wyller VB, Saul JP, Walløe L, Thaulow E. Sympathetic cardiovascular control during orthostatic stress and isometric exercise in adolescent chronic fatigue syndrome. *Eur J Appl Physiol*. 2008;102(6):623-632. doi:10.1007/s00421-007-0634-1

146. Stewart JM. Autonomic Nervous System Dysfunction in Adolescents with Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome Is Characterized by Attenuated Vagal Baroreflex and Potentiated Sympathetic Vasomotion. *Pediatr Res.* 2000;48(2):218-226. doi:10.1203/00006450-200008000-00016
147. Shukla G, Gupta S, Goyal V, Singh S, Srivastava A, Behari M. Abnormal sympathetic hyper-reactivity in patients with myasthenia gravis: A prospective study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(2):179-186. doi:10.1016/j.clineuro.2012.05.013
148. Stoica E, Enulescu O. Deficiency of sympathetic nervous system function in myasthenia. *J Auton Nerv Syst.* 1992;38(1):69-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1588006>. Accessed June 17, 2019.
149. Askmark H, Haggard L, Nygren I, Punga AR. Vitamin D deficiency in patients with myasthenia gravis and improvement of fatigue after supplementation of vitamin D3: a pilot study. *Eur J Neurol.* 2012;19(12):1554-1560. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03773.x
150. Jones S, Sudweeks S, Yakel JL. Nicotinic receptors in the brain: correlating physiology with function. *Trends Neurosci.* 1999;22(12):555-561. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10542436>.
151. Lefvert AK, Pirskanen R. Acetylcholine-receptor antibodies in cerebrospinal fluid of patients with myasthenia gravis. *Lancet (London, England).* 1977;2(8033):351-352. doi:10.1016/s0140-6736(77)91506-9
152. Whiting PJ, Cooper J, Lindstrom JM. Antibodies in sera from patients with myasthenia gravis do not bind to nicotinic acetylcholine receptors from human brain. *J Neuroimmunol.* 1987;16(2):205-213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3624454>.
153. Paul RH, Cohen RA, Zawacki T, Gilchrist JM, Aloia MS. What have we learned about cognition in myasthenia gravis?: a review of methods and results. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001;25(1):75-81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166079>.
154. Sabre L, Evoli A, Punga AR. Cognitive dysfunction in mice with passively induced MuSK antibody seropositive myasthenia gravis. *J Neurol Sci.*

- 2019;399:15-21. doi:10.1016/j.jns.2019.02.001
155. Paul RH, Cohen RA, Gilchrist JM. Ratings of subjective mental fatigue relate to cognitive performance in patients with myasthenia gravis. *J Clin Neurosci*. 2002;9(3):243-246. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12093127>.
 156. Jordan B, Schweden TLK, Mehl T, Menge U, Zierz S. Cognitive fatigue in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2017;56(3):449-457. doi:10.1002/mus.25540
 157. Oliveira EF, Nacif SR, Pereira NA, et al. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(6):2013-2018. doi:10.1589/jpts.27.2013
 158. Culebras A. Sleep disorders and neuromuscular disease. *Semin Neurol*. 2005;25(01):33-38. doi:10.1055/s-2005-867071
 159. Nicolle MW, Rask S, Koopman WJ, George CFP, Adams J, Wiebe S. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 2006;67(1):140-142. doi:10.1212/01.wnl.0000223515.15691.26
 160. Stepansky R, Weber G, Zeithofer J. Sleep apnea and cognitive dysfunction in myasthenia gravis. *Acta Med Austriaca*. 1997;24(3):128-131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9261464>..
 161. Hossain JL, Ahmad P, Reinish LW, Kayumov L, Hossain NK, Shapiro CM. Subjective fatigue and subjective sleepiness: two independent consequences of sleep disorders? *J Sleep Res*. 2005;14(3):245-253. doi:10.1111/j.1365-2869.2005.00466.x
 162. Burns TM, Graham CD, Rose MR, Simmons Z. Quality of life and measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2012;46(1):9-25. doi:10.1002/mus.23245
 163. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008;37(2):141-149. doi:10.1002/mus.20950
 164. Richards HS, Jenkinson E, Rumsey N, Harrad RA. The Psychosocial Impact of Ptosis as a Symptom of Myasthenia Gravis: A Qualitative Study. *Orbit*. 2014;33(4):263-269. doi:10.3109/01676830.2014.904375
 165. Basta IZ, Pekmezović TD, Perić SZ, et al. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). *Neurol Sci*.

- 2012;33(6):1375-1381. doi:10.1007/s10072-012-1170-2
166. Leonardi M, Raggi A, Antozzi C, et al. The relationship between health, disability and quality of life in myasthenia gravis: results from an Italian study. *J Neurol.* 2010;257(1):98-102. doi:10.1007/s00415-009-5279-z
 167. Ambrosio L, Senosiain García JM, Riverol Fernández M, et al. Living with chronic illness in adults: a concept analysis. *J Clin Nurs.* 2015;24(17-18):2357-2367. doi:10.1111/jocn.12827
 168. Chen YT, Shih FJ, Hayter M, Hou CC, Yeh JH. Experiences of Living With Myasthenia Gravis. *J Neurosci Nurs.* 2013;45(2):E3-E10. doi:10.1097/JNN.0b013e31828291a6
 169. Lee I, Kaminski HJ, Xin H, Cutter G. Gender and quality of life in myasthenia gravis patients from the myasthenia gravis foundation of America registry. *Muscle Nerve.* 2018;58(1):90-98. doi:10.1002/mus.26104
 170. Jeong A, Min J-H, Kang YK, et al. Factors associated with quality of life of people with myasthenia gravis. Soundy A, ed. *PLoS One.* 2018;13(11):e0206754. doi:10.1371/journal.pone.0206754
 171. Kluger BM. Fatigue in Parkinson's Disease. In: *International Review of Neurobiology.* Vol 133. ; 2017:743-768. doi:10.1016/bs.irn.2017.05.007
 172. Bushnik T, Englander J, Wright J. The experience of fatigue in the first 2 years after moderate-to-severe traumatic brain injury: a preliminary report. *J Head Trauma Rehabil.* 2008;23(1):17-24. doi:10.1097/01.HTR.0000308717.80590.22
 173. Cumming TB, Packer M, Kramer SF, English C. The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2016;11(9):968-977. doi:10.1177/1747493016669861
 174. Ramirez C, Pimentel Piemonte ME, Callegaro D, Almeida Da Silva HC. Fatigue in amyotrophic lateral sclerosis: Frequency and associated factors. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008;9(2):75-80. doi:10.1080/17482960701642502
 175. Tersteeg IM, Koopman FS, Stolwijk-Swüste JM, Beelen A, Nollet F, CARPA Study Group. A 5-year longitudinal study of fatigue in patients with late-onset sequelae of poliomyelitis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(6):899-904. doi:10.1016/j.apmr.2011.01.005

176. Latash M, Kalugina E, Nicholas J, Orpett C, Stefoski D, Davis F. Myogenic and central neurogenic factors in fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1996;1(4):236-241. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9345441>.
177. Chaudhuri A, Behan PO. Neurological Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr.* 2000;6(3-4):51-68. doi:10.1300/J092v06n03_05
178. Bagert B, Camplair P, Bourdette D. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: natural history, pathophysiology and management. *CNS Drugs.* 2002;16(7):445-455. doi:10.2165/00023210-200216070-00002
179. Bruno RL, Galski T, DeLuca J. The neuropsychology of post-polio fatigue. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993;74(10):1061-1065. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8215857>.
180. Van Zandvoort MJ, Kappelle LJ, Algra A, De Haan EH. Decreased capacity for mental effort after single supratentorial lacunar infarct may affect performance in everyday life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(5):697-702. doi:10.1136/jnnp.65.5.697
181. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, et al. Clinical, neuropsychological, and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17(2):366-371. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11921125>.
182. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1988;45(4):435-437. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3355400>.
183. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1984;65(3):135-138. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6703889>.
184. Iriarte J, Subirá ML, Castro P. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult Scler.* 2000;6(2):124-130. doi:10.1177/135245850000600212
185. Comi G, Leocani L, Rossi P, Colombo B. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2001;248(3):174-179. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11355149>.
186. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, et al. Reduced glucose metabolism in

- the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology*. 1997;48(6):1566-1571. doi:10.1212/wnl.48.6.1566
187. Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain*. 2003;126(Pt 2):433-437. doi:10.1093/brain/awg038
 188. Kaynak H, Altıntaş A, Kaynak D, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2006;13(12):1333-1339. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01499.x
 189. Friedman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease. *Neurology*. 1993;43(10):2016-2018. doi:10.1212/wnl.43.10.2016
 190. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, et al. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PDStudy). *Mov Disord*. 2015;30(2):229-237. doi:10.1002/mds.26077
 191. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):57-64. doi:10.1016/S1474-4422(14)70287-X
 192. Skorvanek M, Gdovinova Z, Rosenberger J, et al. The associations between fatigue, apathy, and depression in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(2):80-87. doi:10.1111/ane.12282
 193. van Hilten JJ, Hoogland G, van der Velde EA, Middelkoop HA, Kerkhof GA, Roos RA. Diurnal effects of motor activity and fatigue in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(8):874-877. doi:10.1136/jnnp.56.8.874
 194. Olsson M, Stafström L, Söderberg S. Meanings of fatigue for women with Parkinson's disease. *Qual Health Res*. 2013;23(6):741-748. doi:10.1177/1049732313482398
 195. Brodtmann A, van de Port IGL. Fitness, depression, and poststroke fatigue: Worn out or weary? *Neurology*. 2013;81(18):1566-1567. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a9f59b
 196. Glader E-L, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke*. 2002;33(5):1327-1333.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11988611>.

197. Lynch J, Mead G, Greig C, Young A, Lewis S, Sharpe M. Fatigue after stroke: the development and evaluation of a case definition. *J Psychosom Res.* 2007;63(5):539-544. doi:10.1016/j.jpsychores.2007.08.004
198. Naess H, Lunde L, Brogger J. The effects of fatigue, pain, and depression on quality of life in ischemic stroke patients: The Bergen Stroke Study. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:407. doi:10.2147/VHRM.S32780
199. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology.* 2000;55(1):16-23. doi:10.1212/wnl.55.1.16
200. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB. Construction of an efficient evaluative instrument for Myasthenia Gravis: The MG composite. *Muscle Nerve.* 2008;38(6):1553-1562. doi:10.1002/mus.21185
201. Burns TM, Conaway M, Sanders DB, MG Composite and MG-QOL15 Study Group. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology.* 2010;74(18):1434-1440. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dc1b1e
202. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology.* 1999;52(7):1487-1487. doi:10.1212/WNL.52.7.1487
203. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study Group. Less is more, or almost as much: A 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008;38(2):957-963. doi:10.1002/mus.21053
204. Taşçılar NF, Saraçlı Ö, Kurçer MA, Ankaralı H, Emre U. Reliability and validity of the Turkish version of myastheniagravis-quality of life questionnaire-15 item. *Turkish J Med Sci.* 2016;46(4):1107-1113. doi:10.3906/sag-1504-97
205. Vries J, Michielsen H, Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: The Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol.* 2004;9(3):279-291. doi:10.1348/1359107041557048
206. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the

- functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis*. 1994;18 Suppl 1:S79-83. doi:10.1093/clinids/18.supplement_1.s79
207. Armutlu K, Keser İ, Korkmaz N, et al. Psychometric study of Turkish version of Fatigue Impact Scale in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2007;255(1-2):64-68. doi:10.1016/j.jns.2007.01.073
208. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13688369>.
209. Tegin B. Depresyonda bilişsel süreçler: Beck modeline göre. *Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Psikol Bölümü*. 1980.
210. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540
211. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2008;12(2):161-168. doi:10.1007/s11325-007-0145-7
212. Liu Y, Tang X. Depressive syndromes in autoimmune disorders of the nervous system: Prevalence, etiology, and influence. *Front Psychiatry*. 2018;9:451. doi:10.3389/fpsy.2018.00451
213. Stojanov A, Milošević V, Đorđević G, Stojanov J. Quality of life of myasthenia gravis patients in regard to epidemiological and clinical characteristics of the disease. *Neurologist*. 2019;24(4):115-120. doi:10.1097/NRL.0000000000000238
214. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res*. 2004;19(2):265-269. doi:10.1359/jbmr.2004.19.2.265
215. Alekseeva TM, Kreis OA, Gavrilov Y V., Valko PO, Weber KP, Valko Y. Impact of autoimmune comorbidity on fatigue, sleepiness and mood in myasthenia gravis. *J Neurol*. 2019;266(8):2027-2034. doi:10.1007/s00415-019-09374-1

EKLER

Ek-1

Bilgilendirilmiş Onam Formu

Miyastenia Graviste Fiziksel ve Mental Yorgunluk Sıklığının ve Bunun Diğer Motor ve Nonmotor Semptomlar ile İlişkinin Belirlenmesi

Miyastenia Gravis (MG), çizgili kas-sinir bileşkesini etkileyen bir hastalıktır. Çizgili kaslar, vücudumuzda istemli olarak hareket ettirebildiğimiz (kol, bacak, yüz kasları gibi) kaslardır. Çizgili kaslar, sinir uçlarından salınan ‘nörotransmitter ‘ denilen uyarıcı moleküllerin kas hücre zarında bulunan ‘reseptörlere ‘ (almaç) bağlanmasıyla kasılırlar ve istenilen hareketi gerçekleştirirler. MG’de kas hücre zarına karşı oluşan ‘otoantikolar’ hastalığa sebep olmaktadır. Otoantikolar, vücutta normal doku bileşeni olarak bulunan antijenlere karşı kendi bağışıklık sistemimiz tarafından oluşturulan proteinlerdir, yani kendi savunma sistemimizin yine kendi dokularımıza saldırmasına neden olarak otoimmün hastalıkların oluşmasına neden olurlar. Değişkenlik gösteren, egzersizle artan, ağrısız ve geri dönüşümlü kas güçsüzlüğü hastalığın en önemli belirtisidir. Hastalık genellikle göz kapağı düşüklüğü veya çift görme gibi göz ile ilgili belirtilerle başlar. Klinik, nörolojik muayene, elektrofizyolojik bulgular ve hastalığa özgü otoantikoların tespiti ile tanı konulabilir.

MG’de tipik olarak aktiviteyle gelişen veya kötüleşen kaslarda yorgunluk görülürken, fiziksel ve zihinsel yorgunluk, kas gücünden bağımsız olarak da görülebilir. Öznel ve nonspesifik olduğu için yorgunluğun değerlendirilmesi ve tespiti zordur. Ayrıca ‘yorulma’ ve ‘yorgunluk hissetme’ arasındaki ayrımı yapabilmekte zorluk yaşanmaktadır çünkü hastalığın sakin seyrettiği dönemde bile yorgunluk görülebilir.

Çalışmamızda amacımız hastalığın sakin döneminde olan veya kas gücü normal sınırlarda olan MG hastalarında yorgunluk şikayet sıklığını araştırılması ve depresyon, anksiyete, uykululuk gibi belirtilerle ilişkisinin belirlenerek yorgunluğun

günlük yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirilmesidir. Bu sayede MG hastalarında günlük yaşam kalitesinin arttırılmasını hedefledik.

Çalışma için detaylı nörolojik muayeneniz yapıldıktan sonra yakınmalarınız ‘Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği’, ‘Miyastenia Gravis Günlük Yaşam Kalitesi Anketi’ ve ‘Beck Depresyon Ölçeği’ gibi anketler ile sorgulanacak, yorgunluk şikayetiniz ve bunun günlük yaşam aktivitesine etkisi ve depresyonla ilişkisi analiz edilecektir. Aynı zamanda yorgunluğunuzun almakta olduğu ilaçlarla olan ilişkisine bakılacaktır. Çalışmada aynı zamanda minimum 50 sağlıklı gönüllü de aynı ölçeklerle değerlendirilecektir.

Araştırmaya katılmak için herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz, ayrıca tarafınıza da bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırma süresince ve sonrasında kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

İstedığınız zaman çalışmaya katılmaktan vazgeçebilirsiniz. Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük esasına bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde takip ve tedavinizde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Bu formu imzalamadan önce araştırma ile ilgili sorularınız varsa lütfen Dr. Ayşegül Akkan Suzan’a sorunuz.

Ek-2

Gönüllü Onay Formu

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

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

Ek-3

Miyastenia Gravis Amerika Vakfı (*Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA*) sınıflandırması

Sınıf 1	Göz kaslarında az ya da çok zayıflık Göz kapatma da zayıf olabilir Diğer tüm kaslar normal
Sınıf 2	Göz kasları dışındaki kaslarda hafif güçsüzlük. Ayrıca göz kasları da az ya da çok zayıf olabilir
2A	Ekstremiteler ve/veya aksiyal kaslarda hakim Orofarinjeal kaslar da tutulmuş olabilir, ama daha hafif derecede
2B	Solunum ve/veya orofarinjeal kaslarda hakim Ekstremiteler ve/veya aksiyal kaslarda yukarıdakilerle aynı derecede ya da daha hafif tutulmuş olabilir
Sınıf 3	Göz kasları dışındaki kaslarda orta derecede güçsüzlük Göz kasları da az ya da çok tutulmuş olabilir
3A	Ekstremiteler ve/veya aksiyal kaslarda hakim Orofarinjeal kaslar da tutulmuş olabilir, ama daha hafif derecede
3B	Solunum ve/veya orofarinjeal kaslarda hakim Ekstremiteler ve/veya aksiyal kaslar da yukarıdakilerle aynı derecede ya da daha hafif tutulmuş olabilir
Sınıf 4	Göz kasları dışındaki kaslarda ağır derecede güçsüzlük Ayrıca göz kasları da az ya da çok tutulmuş olabilir
4A	Ekstremiteler ve/veya aksiyal kaslarda hakim Orofarinjeal kaslar da tutulmuş olabilir, ama daha hafif derecede
4B	Solunum ve/veya orofarinjeal kaslarda hakim Ekstremiteler ve/veya aksiyal kaslar da yukarıdakilerle aynı derecede ya da daha hafif tutulmuş olabilir
Sınıf 5	Mekanik ventilasyon gerektiren ya da gerektirmeyen (ve cerrahi işlem sırasındaki rutin entübasyonun dışında yapılan) entübasyon ile tanımlanır. Entübe edilmeden beslenme sondası kullanılan hasta Sınıf IVb ye girer.

Ek-4

Miyastenia Gravis Amerika Vakfı (*Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status, MGFA-PIS*) sınıflandırması

Tam Stabil Remisyon (CSR)	Hasta, bir yıldan bu yana MG bulgu ve işaretlerine sahip değil ve bu süreç içerisinde herhangi bir MG tedavisi almamış. Nöromusküler hastalıklar alanında uzman kişilerce yapılan dikkatli bir muayenede herhangi bir kas güçsüzlüğü yok. Göz kapaklarını kapatmayla ilgili izole bir kas güçsüzlüğü kabul edilebilir.
Farmakolojik Remisyon (PR)	Hastanın MG ile ilgili bazı tedavileri almaya devam etmesi dışında CSR ile aynı kriterler. AChEİ alan hastalar bu kategori dışında tutulur çünkü bunlar kas güçsüzlüğünün varlığı durumunda kullanılır.
Minimal Belirtiler (MM)	Hastanın MG'den kaynaklanan herhangi bir bulgu ya da fonksiyonel kısıtlaması yoktur fakat yapılan muayenelerde bazı kaslarda güçsüzlük vardır. Bu kategori ancak dikkatli bir muayene ile ortaya konabilen kas güçsüzlüğü varlığını, aksi takdirde CSR ve PR sınıflamasına girebilecek olanları tanımlar
MM-0	En az bir yıldır MG tedavisi almamış hasta
MM-1	Bazı immünsüpresif formlarda tedavi alan fakat hiçbir AChEİ veya diğer semptomatik tedavi almayan hasta
MM-2	En az bir yıldan beri sadece düşük doz (günlük < 120mg piridostigmin) AChEİ alan hasta
MM-3	Geçen yıl içinde kolinesteraz inhibitörü veya diğer semptomatik tedavi ve bazı immünsüpresiflerle tedavi almış hasta

Ek-5

Miyastenia Gravis Bileşik Ölçeği (MG Composite Scale, MGC)

Yukarı bakışta artan pitoz (fizik muayene)	>45 saniye=0	11-45 sn=1	1-10 sn=2	Spontan = 3
Sağa veya sola lateral bakışta çift görme (fizik muayene)	>45 saniye=0	11-45 sn=1	1-10 sn=3	Spontan=4
Göz kapama (fizik muayene)	Normal=0	Hafif güçsüzlük (eforla açmaya zorlanabilir)=0	Orta güçsüzlük (kolaylıkla açmaya zorlanabilir)=1	Şiddetli güçsüzlük (göz kapalı tutulamaz)=2
Konuşma (hasta öyküsü)	Normal=0	Aralıklı peltek veya nazal konuşma=2	Sürekli peltek veya burundan konuşma fakat anlaşılabilir=4	Konuşmanın anlaşılmasında güçlük=6
Çiğneme (hasta öyküsü)	Normal=0	Katı gıdalarda yorulma=2	Yumuşak gıdalarda yorulma=4	Gastrik tüp=6
Yutma (hasta öyküsü)	Normal=0	Nadir boğulma epizodu=2	Sıklıkla boğulma, zorunlu diyet değişikliği=5	Gastrik tüp=6
Solunum (MG tarafından neden olduğu düşünülen)	Normal=0	Eforla nefes darlığı=2	Dinlenirken nefes darlığı=4	Ventilatöre bağımlılık=9
Boyun fleksiyon veya ekstansiyonu (en güçsüz olan) (fizik muayene)	Normal=0	Hafif güçsüzlük=1	Orta güçsüzlük=3	Şiddetli Güçsüzlük=4
Omuz abdüksiyonu (fizik muayene)	Normal=0	Hafif güçsüzlük=2	Orta güçsüzlük=4	Şiddetli güçsüzlük=5
Kalça fleksiyonu (fizik muayene)	Normal=0	Hafif güçsüzlük=2	Orta güçsüzlük=4	Şiddetli güçsüzlük=5
Total skor	0			50

Ek-6**Miyastenia Gravis Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (MG-Activities of Daily Living Profile, MG-ADL)**

Derece	0	1	2	3
Konuşma	Normal	Aralıklı peltek veya nazal konuşma	Sürekli peltek veya nazal konuşma ancak anlaşılır	Anlaşılması zor konuşma
Çiğneme	Normal	Katı gıdalarla yorulma	Yumuşak gıdalarla yorulma	Gastrik tüp
Yutma	Normal	Nadir öksürme	Diyette değişiklik gerektiren sık öksürme	Gastrik tüp
Solunum	Normal	Egzersizle nefes darlığı	Dinlenirken nefes darlığı	Ventilatör bağımlı
Diş fırçalama ve saç fırçalamada bozulma	Yok	Fazladan efor gerekli ancak dinlenmeye ihtiyaç yok	Dinlenme periyotlarına ihtiyaç var	Yapamaz
Sandalyeden kalkmada bozulma	Yok	Hafif, bazen kolları kullanır	Orta, sürekli kolları kullanır	Ağır, yardım gerektirir
Çift görme	Yok	Olur ancak her gün değil	Her gün olur ancak sürekli değil	Sürekli
Göz kapağı düşmesi	Yok	Olur ancak her gün değil	Her gün olur ancak sürekli değil	Sürekli

Ek-7**Miyastenia Gravis Yaşam Kalitesi Anketi (MG Quality of Life-15, MGQoL-15)**

Lütfen aşağıdaki seçeneklerden sizin için doğru olanı işaretleyiniz (Son 1 ay için)

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

Ek-8

Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (*Fatigue Assessment Scale, FAS*)

Aşağıdaki on ifade sizin genellikle nasıl hissettiğinizi anlamak için verilmiştir. Her ifade için “hiçbir zaman” ve “her zaman” arasında değişen beş cevaptan birini seçebilirsiniz. Lütfen her cümle için size uygun olan cevabı seçin. Şimdiki durumda herhangi bir yakınmanız yoksa bile, lütfen her soruya bir cevap verin.

1. Hiçbir zaman
2. Bazen (ayda bir veya daha az)
3. Genellikle (yaklaşık olarak ayda birkaç kez)
4. Sıklıkla (hemen her hafta)
5. Her zaman (hemen her gün)

	Hiçbir zaman	Bazen	Genellikle	Sıklıkla	Her zaman
1. Yorgunluktan dolayı rahatsızım					
2. Çok çabuk yorulurum					
3. Gün boyunca fazla bir şey yapmıyorum					
4. Günlük yaşam için yeterli enerjim var					
5. Bedensel olarak tükenmiş hissediyorum					
6. Bir şeye başlamakta sorun yaşıyorum					
7. Berrak düşünmede sorunlarım var					
8. Hiç bir şey yapmak için istek duymuyorum					
9. Zihinsel olarak tükenmiş hissediyorum					
10. Bir şey yaparken oldukça iyi odaklanabiliyorum					

Ek-9

Yorgunluk Etki Ölçeği (*Fatigue Impact Scale, FIS*)

Yorgunluk etki ölçeği hastaya ölçeğin uygulandığı gün de dahil olmak üzere aşağıda listelenmiş olan açıklamaları referans alarak geçen bir ay içerisinde ne kadar yorgunluk sorunu yaşadığını sormaktadır. Her soru için hastanın uygun yanıtı yuvarlak içine istenir.

0 - Sorun yok

1 - Küçük bir sorun

2 - Büyük sorun

3 - Çok büyük sorun

Her cümleden sonra parantez içerisinde yazılı olan sayılar bu cümlenin yorgunluk etki ölçeğinde hangi sırada sunulduğunu göstermektedir.

Bilişsel Boyut

Yorgunluğum yüzünden:

- Kendimi daha az uyanık hissediyorum (1)
- Uzun süre dikkatimi toplamakta zorluk çekiyorum (5)
- Net bir şekilde düşünemediğimi hissediyorum (6)
- Daha fazla unutkan olduğumu hissediyorum (11)
- Karar vermekte güçlük çekiyorum (18)
- Düşünmeyi gerektiren herhangi bir şeyi yapmak için kendimi daha az motive olmuş hissediyorum (21)
- Düşünmeyi gerektiren görevleri tamamlamayı daha az başarıyorum (26)
- Evde veya işte iş yaparken düşüncelerimi organize etmek zor geliyor (30)
- Düşüncemin yavaşladığını hissediyorum (34)
- Konsantre olmakta güçlük çekiyorum (35)

Fiziksel Boyut

Yorgunluğum yüzünden :

- Daha sakar ve dağınığım (10)
- Fiziksel aktiviteleri düzenlemekte daha dikkatli olmalıyım (13)
- Fiziksel efor gerektiren herhangi bir işi yapmaya daha az istekliyim (14)
- Fiziksel gücümü uzun süre korumakta zorluk çekiyorum (17)
- Kaslarım olması gerekenden çok daha zayıf (23)
- Fiziksel rahatsızlığım arttı (24)
- Fiziksel aktivite gerektiren görevleri tamamlamayı daha az becerebiliyorum (31)
- Diğer insanlara nasıl görüldüğüm konusunda endişeliyim (32)
- Fiziksel aktivitelerimi kısıtlamak zorundayım (37)
- Daha sık aralıklarla veya daha uzun süreyle dinlenmek zorunda kalıyorum (38)

Sosyal Boyut

Yorgunluğum yüzünden:

- Kendimi sosyal ilişkilerden daha fazla soyutlanmış hissediyorum (2)
- İş yükümü veya sorumluluklarımı azaltmak zorundayım (3)
- Daha huysuzum (4)
- Ev içerisinde veya dışarıda daha az etkin çalışıyorum (7)
- Bana yardım etmeleri veya benim işimi yapmaları amacıyla başkalarına daha fazla bel bağlamak zorunda kalıyorum (8)
- Daha öfkeliyim ve kolay sinirlenebiliyorum (12)
- Sosyal etkinliklere katılmak için daha az istek duyuyorum (15)
- Evimin dışında çok az sosyal ilişkim var (19)
- Normal günlük olaylar bana stres veriyor (20)
- Bana stres verecek durumlardan kaçınıyorum (22)
- Yeni bir şeyle ilgilenmek zor geliyor (25)

- İnsanların benden taleplerini karşılayamıyorum (27)
- Kendim ve ailem için maddi destek sağlamakta zorlanıyorum (28)
- Daha az seksüel aktiviteye giriyorum (29)
- Duygusal konularla daha az ilgilenebiliyorum (33)
- Aile etkinliklerine tam olarak katılmakta güçlük çekiyorum (36)
- Aileme olması gerektiği kadar duygusal destek veremiyorum (39)
- Küçük zorluklar gözümde büyüyor (40)
- Yorgunluğumdan etkilenebilme olasılığı olduğundan önceden plan yapmakta zorluk çekiyorum (9)
- Yorgunluk evimin dışında yolculuk yapmamı zorlaştırıyor (16)

Ek-10

Beck Depresyon Ölçeği (*Beck Depression Inventory, BDI*)

Aşağıda gruplar halinde bazı cümleler ve önünde sayılar yazılıdır. Her gruptaki cümleleri dikkatle okuyunuz.

BUGÜN DAHİL, GEÇEN HAFTA İÇİNDE kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçin ve yanındaki KUTUCUĞU işaretleyin. Seçiminizi yapmadan önce gruptaki cümlelerin hepsini dikkatle okuyunuz ve yalnızca bir maddeyi işaretleyin.

1. (0) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
2. (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek hakkında karamsarıyım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
3. (0) Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
(1) Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
(2) Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.
4. (0) Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Eskiden olduğu gibi herşeyden hoşlanmıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.

5. (0)Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
6. (0)Kendimden memnunum.
(1) Kendi kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime çok kızıyorum.
(3) Kendimden nefret ediyorum.
7. (0)Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1)Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
(2)Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum.
(3)Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.
8. (0)Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
(1)Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor, fakat yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3)Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
9. (0)Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
(1)Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
10. (0) Şimdi her zaman olduğumdan sinirli değilim.
(1)Eskisine kıyasla daha kolay kızıyorum.
(2) Şimdi hep sinirliyim.
(3)Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
11. (0)Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

- (1)Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
(2)Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim.
(3)Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.
12. (0)Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum.
(1)Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
(3)Artık hiç karar veremiyorum.
13. (0)Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum.
(1) Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
(2)Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
14. (0) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
(1)Birşeyler yapamak için gayret göstermek gerekiyor.
(2)Herhangi birşeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
(3) Hiçbir şey yapamıyorum.
15. (0) Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.
(1)Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
(2)Her zamankinden bir-iki saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
(3) Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
16. (0) Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.
(1) Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
(2)Yaptığım hemen herşey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
17. (0)İştahım her zamanki gibi

- (1) İştahım eskisi kadar iyi değil
(2)İştahım çok azaldı.
(3)Artık hiç iştahım yok.
18. (0)Son zamanlarda kilo vermedim.
(1) İki kilodan fazla kilo verdim.
(2)Dört kilodan fazla kilo verdim.
(3)Altı kilodan fazla kilo verdim.
19. (0)Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
(1)Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor.
(2)Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zorlaşıyor.
(3)Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
20. (0)Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim.
(1) Cinsel konularda eskisinden daha az ilgiliyim.
(2) Cinsel konularda şimdi çok daha az ilgiliyim.
(3)Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.
21. (0) Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.
(1)Cezalandırılabilceğimi seziyorum.
(2)Cezalandırılmayı bekliyorum.
(3) Cezalandırıldığımı hissediyorum.

Toplam BECK-D skoru:.....

Ek-11

Epworth Uykululuk Ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale, ESS*)

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkla uykularsınız (buradan yorgun hissetmek değil, uyuklamak veya uyuyakalmak anlaşılmalıdır)? Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz. Ölçekteki her bir DURUM için, aşağıdaki ifadelere karşılık gelen sayılardan, sizin için en uygununu işaretleyiniz.

0 = hiçbir zaman uyuklamam

1 = nadiren uyuklarım

2 = zaman zaman uyuklarım

3 = büyük olasılıkla uyuklarım

DURUM		Uyuklama olasılığım			
1.	Oturmuş bir şeyler okurken	0	1	2	3
2.	Televizyon seyrederken	0	1	2	3
3.	Toplum içinde hareketsizce otururken (örneğin, herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)	0	1	2	3
4.	Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken	0	1	2	3
5.	Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken	0	1	2	3
6.	Birisiyle oturmuş konuşurken	0	1	2	3
7.	Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	0	1	2	3
8.	İçinde olduğum araba, trafikte bir kaç dakika için durduğunda	0	1	2	3

Toplam ESS skoru:.....

