



**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI MİYASTENİYA GRAVİS HASTALARININ
KLİNİK VE LABORATUVAR SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Anar TAĞIYEV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA 2018



**T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI MİYASTENİYA GRAVİS HASTALARININ
KLİNİK VE LABORATUVAR SONUÇLARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Anar TAĞIYEV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. BANU ANLAR**

**ANKARA
2018**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında bana danışmanlık yapan, çalışma şartlarımı oluşturan ve çalışmalarımın her aşamasında bana yol gösterici ve destekleyici olan, her alanda emeğini hiçbir şekilde esirgemeyen Dr. Bahadır Konuşkan' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında bana yardımcı olan, her konuda desteğini esirgemeyen Hacettepe Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Haluk TOPALOĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



Dr. Anar TAĞIYEV

ÖZET

Jüvenil miyasteni (JM) otoimmün bir nöromüsküler kavşak hastalığıdır. Patogenezi asetilkolin reseptörlerine (AKR) ve daha az oranda kas-spesifik kinaza (muscle-specific kinase, muSK) karşı gelişen otoantikörlerin nöromüsküler kavşak iletiminde yaptıkları değişikliklere dayanır. JM'nin tanısı ve ayırıcı tanısındaki özellikler klinik önem taşımakta, tanı güçlükleri ve gecikmeleri sık görülmektedir. Bu çalışmada JM tanısı konulan 50 hastanın yaş-cins dağılımı, başlangıç belirtileri, serolojik profilleri, görüntüleme ve elektrofizyolojik değerlendirme sonuçları ve tedaviye yanıtları incelenmiştir. Hastalığın ortanca (median) başlama yaşı 107.8 ay (24-180 ay) olup olguların çoğunluğu 10 yaş altı erkek ve 15 yaş üzeri kızlar olmak üzere iki grupta yoğunlaşmaktaydı. Erkek/kız oranı 10 yaş altında 1.4:1, 10 yaş üstünde 1:1.4 şeklindeydi. Tutulum paterni 26 hastada (%52) saf okuler, 7 hastada (%14) okuler+bulbar, 17 (%34) hastada ise generalize biçimdeydi. Destekleyici laboratuvar tahlillerinden 48 hastada (%96) AKR antikoru bakılmış ve bunların 27'sinde (%56.25) pozitif bulunmuş; anti-MuSK antikoru toplam 12 hastada bakılmış ve 6'sında (%50) pozitif saptanmıştı. Elektromiyografi yapılan 31 hastadan 25'inde (%80.6) hastalıkla uyumlu sonuçlar elde edilmişti. Tüm hastalar antikolinesteraz ilaçlarla tedavi aldı. Bu tedaviye en iyi yanıt verenler, erkek ve saf oküler tutulumu olan hastalardı. Kortikosteroid tedavisinin okuler+bulbar tutulumu olan ve puberte yaş grubunda olan hastalarda daha fazla kullanılmış olduğu görüldü. Diğer tedaviler; 10 hastada intravenöz immünoglobülin ve 2 hastada da plazmaferez idi. Serimizin sonuçlarına göre JM'nin tanısında klinik bulgulara ek olarak kullanılan serolojik ve elektrofizyolojik tetkiklerden en az bir tanesi pozitif bulunmaktadır. Tedavide antikolinesteraz inhibitörleri ve steroidler hastaların çoğunluğunda iyi klinik sonuçlar vermektedir. Tüm tedavilere dirençli olup belirtileri kontrol altına alınamayan, miyastenik krize giren hastamızın bulunmayışı, JM'nin seyrinin genellikle iyi olduğunu ortaya koymakta, çocuk hekimlerinin JM'yi tanımalarının hastaları doğru bilgilendirmek ve tedaviyi sürdürmek açısından yararlı olacağını düşündürmektedir.

Anahatar sözcükler: Juvenil Miyasteni, asetilkolin reseptörü, kas-spesifik kinaz.

ABSTRACT

Juvenile myasthenia (JM) is an autoimmune disorder of the neuromuscular junction caused by autoantibodies against acetylcholine receptors (AChR) and muscle-specific kinase (MuSK). Pediatricians' knowledge about the characteristics of JM is important for diagnosis and differential diagnosis. We reviewed our cases of JM (n=50) for their age of onset, sex, presenting symptoms, antibody profile, electrophysiological evaluation and response to treatment. Median age at onset was 107.8 (24-180) months. Cases clustered in two age groups: boys under age 10 and girls over age 15 years. Male/female ratio was 1.4: 1 in patients <10 years and 1: 1.4 in those >10 years. Muscle weakness was affecting extraocular muscles only in 26 patients (52%), ocular and bulbar muscles in 7 patients (14%) and generalized weakness was observed in 17 patients (34%). AChR antibodies were measured in 48 patients (96%) of whom 27 (56.2%) were positive. Anti-MuSK antibodies, tested in 12 patients, returned positive in 6 (50%) patients. Electromyography was performed in 31 patients (62%) and showed diagnostic findings in 25 (80.6%). Of 10 patients who underwent thymectomy, 8 had thymic hyperplasia, 1 had atrophy, 1 patient had a thymic cyst. All patients received anticholinesterase therapy. Treatment response was best in boys and purely ocular JM patients. Steroids were given to patients with ocular-bulbar involvement and in the puberty age group. Other treatment modalities were intravenous immunoglobulin in 10 patients and plasmapheresis in 2 patients. This series shows paraclinical tests usually contribute to the diagnosis of JM, with at least one test being positive. Anticholinesterase medications and steroid were effective in the majority of JM patients. No patient went into myasthenic crisis or refractory disease. Physicians' awareness of the course of JM is important for their management of JM cases as well as delivering appropriate information to patients and parents.

Key words: Juvenile Myasthenia, acetylcholine receptor, muscle-specific kinase

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
GRAFİK DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Miyasteniya Gravis tanımı	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Miyastenide sınıflandırma	4
2.4. Etiyoloji ve patofizyoloji	7
2.4.1. Nöromusküler kavşağın presinaptik yüzeyi	7
2.4.2.Sinaptik yarık	8
2.4.3. Postsinaptik membran	9
2.4.4. Asetilkolin reseptörleri	9
2.4.5.Nöromusküler kavşak ve kas spesifik kinaz	10
2.4.6.Nöromusküler iletim için güvenlik faktörü	10
2.5. İmmunopatoloji	10
2.5.1.MG'de otoantikolar	11
2.5.2. Hücresel otoimmünite	12
2.5.3. Sitokinlerin rolü	12
2.5.4. MG'de Timusun rolü	13
2.5.5. MG'de kas tutulumu	13
2.6. Klinik özellikleri ve tipleri	14
2.6.1. Geçici neonatal miyasteni	14
2.6.2.Konjenital Miyastenik sendromlar (KMS)	14
2.6.3. Juvenil miyasteni	16
2.7.Tanısal yaklaşım	17

2.7.1. Farmakolojik testler	19
2.7.2. Elektrofizyolojik çalışmalar	20
2.8. Miyasteni tedavisi	21
2.8.1. Asetilkolinesteraz inhibitörleri	21
2.8.2. İmmunomodulatör tedaviler	22
2.8.3. Cerrahi tedavi	27
2.9. Ayırıcı tanı	29
3. ÇALIŞMANIN AMACI	31
3.1. Hastalar ve yöntem	31
3.2. Çalışmaya alma ölçütleri	31
3.3. Çalışma dışı tutma ölçütleri	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	45
7. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

AK	: Asetilkolin
AKE	: Asetilkolin esteraz
AKR	: Asetilkolin reseptörü
AKR Ak	: Asetilkolin reseptör antikoru
AKEİ	: Asetilkolin esteraz inhibitörü
ARA	: Akut revmatizmal ateş
MG	: Miyasteniya gravis
GNMG	: Geçici neonatal miyasteniya gravis
JM	: Juvenil miyasteni
HLA	: İnsan lökosit antijeni
MHC	: Majör histokompetilibite kompleksi
MuSK	: kas spesifik kinaz
KMG	: konjenital miyasteniya gravis
MGFA	: Miyasteniya gravis Amerika Vakfı
NMK	: Nöromuskuler kavşak
EOK	: Ekstraoküler kaslar
KMS	: Konjenital miyastenik sendrom
EMG	: Elektromiyografi
İM	: İmmünmodulatör
BT	: Bilgisayar tomografi
İVİG	: İntravenöz immünoglobulin
TLEMG	: Tek lif elektromiyografisi
İmM tedavi	: İmmünomodulatör tedavi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Asetilkolin ve kas-spesifik kinaz reseptörleri	3
Şekil 2.	Nöromuskuler kavşak	7
Şekil 3.	Sinaptik yarık	9
Şekil 4.	AKR antikorları	11



GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. JMG hastalarının 1.ve 2. dereceli akrabalarında otoimmün hastalıkların dağılımı	32
Grafik 2. Başvuru semptomlarının cins dağılımı	33
Grafik 3. Yaş gruplarına göre hastaların KS alma oranları	38
Grafik 4. Yaş gruplarına göre İVİG alma durumu	39



TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Klinik sınıflama	5
Tablo 2.	MG'de MGFA 1997 sınıflama	6
Tablo 3.	Konjenital Miyastenik sendromların özellikleri	15
Tablo 4.	JM'nin pre ve postpubertal özelliği	16
Tablo 5.	MG için tanısal testler	20
Tablo 6.	JM kliniğine göre tedavi seçenekleri	27
Tablo 7.	JM ayırıcı tanısı	30
Tablo 8.	Hastaların cins ve yaş dağılımı	32
Tablo 9.	Başvuru semptomların yaş dağılımı	33
Tablo 10.	AKR AK bakılmasının yaş grupuna göre dağılımı	34
Tablo 11.	AKR AK değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	34
Tablo 12.	AKR AK ve başvuru semptomlarının ilişkisi	34
Tablo 13.	Anti-MuSK antikoru ve başvuru semptomlarının ilişkisi	34
Tablo 14.	AKR AK ve Anti-MuSK antikorlarının cins dağılımı	35
Tablo 15.	Anti-MuSK antikor değerinin yaş grupları üzere dağılımı	35
Tablo 16.	EMG'nin cinsler üzere dağılımı	35
Tablo 17.	Yaş gruplarına göre EMG paterni	36
Tablo 18.	EMG paterni ve başlangıç bulguların dağılımı	36
Tablo 19.	Göğüs BT sonuçlarının cins dağılımı	36
Tablo 20.	BT çekilme durumunun yaş dağılımı	36
Tablo 21.	BT çekilme durumunun hastaların başvuru şikayetine göre dağılımı	37
Tablo 22.	AKE tedavisine yanıtın cinsler üzere dağılımı	37
Tablo 23.	Antikolinesteraz tedavisine yanıtın başvuru semptomları üzere dağılımı	38
Tablo 24.	KS alan hastaların cins'ler arası dağılımı	38
Tablo 25.	İVİG alma durumunun başvuru semptomları ile ilişkisi	39
Tablo 26.	Timektomi ve yaş dağılımı	40
Tablo 27.	Timektomi ve başvuru şikayetleri arasında ilişki	40

1. GİRİŞ ve AMAC

Miyasteni gravis (MG), nöromusküler bileşkenin antikorlar tarafından hasarlandığı otoimmün bir hastalık olup, sıklığı 100 000'de 2-10 arasında bildirilmektedir. Çoğunlukla erişkin dönemde görülür. Tüm olguların %10-20 kadarı çocukluk çağında görülmekte ve Juvenil Miyasteni (JM) olarak adlandırılmaktadır. [1] Hastalığın klinik özelliği gün içerisinde dalgalanma gösteren kas güçsüzlüğü ve yorgunluktur. Çocukluk çağında MG genel olarak üç grup altında ele alınıyor: geçici neonatal miyasteni, konjenital miyastenik sendromlar ve juvenil miyasteni gravis. Geçici neonatal MG vakalarında miyastenili anneden transplental yolla geçen antikorlar sonucu yenidoğanda emmede zayıflık, yaygın kuvvet azlığı görülür, genellikle 2 ay sonra bebek normale dönür. Konjenital miyastenik sendromlar nöromusküler kavşağı oluşturan yapıların genlerindeki mutasyonlar sonucunda nöromusküler iletimin bozukluğuna bağlı kalıtsal hastalıklardır. Genellikle ilk yaş içinde okuler ve ekstraokuler kaslarda kuvvetsizlik, çabuk yorulma şikayetleri ile başvururlar. [2] JM çocukluk yaşlarında başlar, genellikle göz kaslarını etkileme eğilimindedir. Kalıtsal özellik göstermez ve ailesel MG vakalarının sıklığı %3-7 arasındadır. [3] Bu çalışmamızda genel olarak JM vakaları ele alınmıştır.

Miyasteni otoimmün nörolojik hastalıklar içinde antijeni, antikor, patogenezi en iyi bilinenidir. Antikor yanıtının hedeflediği antijene göre sınıflandırılabilir: asetilkolin reseptörü (AKR), kas-spesifik kinaz (MuSK), lipoprotein reseptör ilişkili protein 4 (Lrp4) gibi. Çoğu vakalarda AKR antikorları saptanır Patogenezinde AKR antikorlarının (AKRAk) AKR'ne bağlanıp kompleman aracılı hasar oluşturarak nöromusküler kavşakta düzleşmeye ve iletim bozukluğuna yol açması sorumludur. [4] Genetik yatkınlık insan lökosit antijeni (HLA) kompleksi ile ilişkilidir.[5] Klinik bulgularda tipik olarak gün içinde, hareketle artan ve dinlemekle düzelen güçsüzlük tanımlanır. Hastalarda göz semptomları (pitozis, diplopi, oftalmopleji), iskelet kaslarında zayıflık, bulbar semptomlar (yüz zayıflığı, çiğneme ve yutma güçlüğü) olabilir. Serumda AKRAkları spesifik bir bulgu olup tüm hastalar arasında %50-69 oranında, sadece göz tutulumlu hastalarda %50 civarında bulunur. [6] JM'de tanı belirti ve bulgulara dayanır; laboratuvar ve elektrofizyolojik çalışmalar destekleyici ve doğrulayıcı niteliktedir. Çocuklarda timoma seyrek olmakla birlikte, JM teşhisi konduktan sonra timus görüntülemesi

gerekir (genellikle BT ile). Timik kist, lipom ve hiperplazi gibi primer timik lezyonlar mediastinal tümörlerin yalnızca %2,5'ini temsil ederken, timomalar yaklaşık %1'ni temsil ederler. [7] JM'nin ayırıcı tanısı konjenital miyopatiler, konjenital miyastenik sendromlar, toksik ajan etkileri, hipotiroid, mitokondriyal miyopati, multipl skleroz ve beyin sapı tümörleri ile yapılmalıdır.

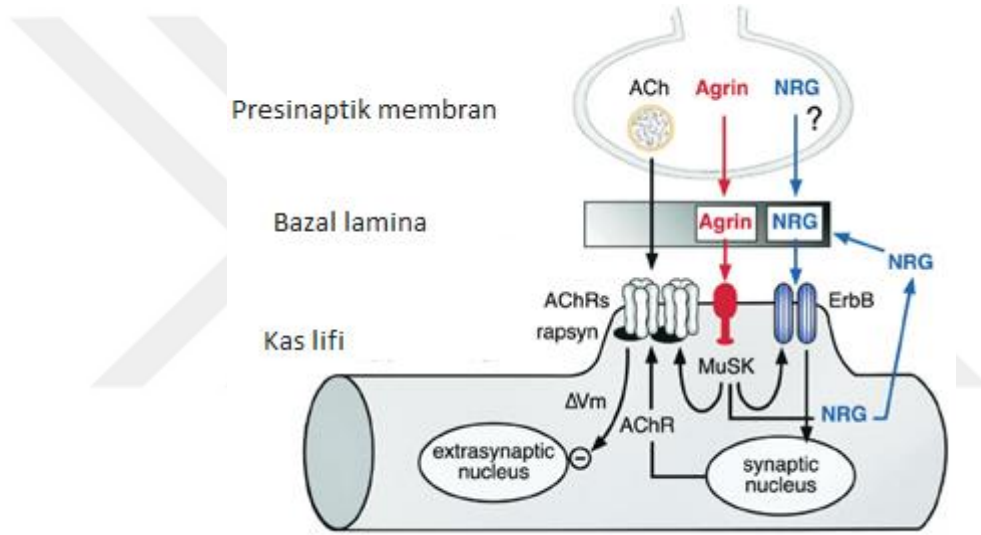
Tedavi akut kriz tedavisi ve uzun süreli tedavi olarak düşünölmelidir. Akut tedavide intravenöz immunoglobulin (İVİG), plazmaferez ve steroidler kullanılır. Uzun süreli tedavisinde en başta antikolinesteraz enziminin inhibitörleri (AKEİ) gelir. Kas-sinir kavşığında asetilkolin miktarını arttıran bu ilaçlar, örneğın piridostigmin, tüm miyasteni alt gruplarındaki kas güçsüzlüğünü düzeltir. İlaça yanıt, bazen tanısız olarak da kullanılabilir. MuSK antikoru ile ilişkili miyastenili hastalarda asetilkolinesteraz inhibitörleri daha az etkilidir ve sık yan etkilere neden olurlar. Semptomatik tedaviden yeterli fayda görmeyen hastalarda immunosupressif tedaviler kullanılır: prednizon ya da prednizolon, azatiyoprin, mikofenolat mofetil, rituksimab ve takrolimus gibi ilaçlarda kullanılmaktadır.

Çocukluk çağında az görülmesiyle, özellikle başlangıçtaki belirtilerinin diğer kas hastalıkları ile karışabilmesiyle JM, tanı ve tedavi konusunda zorluklar yaratabilen bir hastalıktır. Literatürde JM'nin klinik ve laboratuvar bulgularını gösteren serilerinde az sayıda olduğu görölmektedir. Bu çalışmamız JM hastalarının başlangıç yaşı, başlangıç belirtileri, antikor pozitifliği, tedaviye yanıt, hastalığın seyri açısından özelliklerini araştırmağı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Miyasteniya Gravis tanımı

Miyastenia gravis (MG) nöromüsküler bileşkede kas hücresi yüzeyindeki AKR'ne otoantikorların bağlanmasıyla kas tarafındaki membranın ve bunun sonucu nöromüsküler iletimin bozulması, bu bozulma sonucu göz, yüz, bulber, vücut kaslarının çabuk yorulması ve tükenmesi ile karakterize olunan otoimmün bir hastalıktır. Postsinaptik AKR dışında,kasa spesifik tirozin kinaz'a (muscle-specific kinase, muSK) karşı oluşmuş antikorlarla da meydana gelebilir (Şekil 1).



Şekil 1. Asetilkolin ve kas-spesifik kinaz reseptörleri [8].

2.2. Epidemiyoloji

Tüm miyastenilerin %10-20'si çocukluk çağında, %4ü 10 yaş altı çocuklarda görülmektedir: Çin'de yapılan bir çalışmada MG, hastalarının %50'sinde 14 yaş altında [9], Japonya'da geniş bir seride %10'unda 0-4yaşta başlamıştır. [10] MG'in Avrupa'da insidansı yılda yaklaşık 30/1,000,000;çocuk ve adolesanlarda (0-19 yaş) ise 1-5/1,000,000'dır. Avrupa dışındaki insidansını inceleyen diğer birkaç çalışmada yılda 3 ila 9/1.000.000 insidans ortaya konmuştur (ülkelere şunlar dahildir: Tanzanya, Hong Kong, Japonya, Kuzey Amerika, Küba, Curacao ve Aruba). [11] Hastalığın klinik formu, özellikle ilk belirtilerin dağılımımetnik bir özelliğe

göstermektedir: Asya populasyonlarında JM insidansının 2-4 yaşlar arasında yüksek olduğu,cinsiyet dağılımında hiçbir fark görülmediği, %70'den fazla olguda okuler semptomlarla sınırlı ve benign bir seyir gösterdiği bildirilmektedir.[12] Beyaz ırkta benign seyirli olarak nitelendirile bilecek grup, prepubertal yaşta sadece göz semptomları ile başvuran ve sık olarak (%15-35) spontan remisyon gösteren hastalardır. Prepubertal çocuklarda bazı yayınlara göre cinsiyet baskınlığı yoktur, bazılarında ise prepubertal dönemde kızların daha baskın olduğunu gösteren yazılar vardır. [13] Postpubertal çocuklarda,otoimmün bozukluklarda olduğu gibi kızlar yüksek orandadır. [14] Afrikalı Amerikalılar arasındaki JM seyrinde görülen özellik, timektomiye beyaz ırka göre daha az yanıt vermeleri, daha düşük oranda remisyon göstermeleridir. [15] Postpubertal çocuklarda klinik seyir erişkin başlangıçlı MG'ye benzer. Başlangıçta göz semptomları siktir; yaygın kas güçsüzlüğü hastalık seyrinde giderek artar. Postpubertal hastalar, otoimmün tiroid hastalığı, juvenil dermatomyozit veya romatoid artrit gibi diğer otoimmün bozukluklarla da birliktelilik gösterebilir. Yakın zamanda, MG ve nöromyelitis optika arasındaki ilişki de bildirilmiştir.[16] Etnik kökenle ilişkiyi HLA grupları belirler: Japonlarda DRw9 ve DRw13, Çinli hastalarda Bw46DR9, beyaz ırkta DQ8 ve DR3 ve Afrikalı-Amerikalı çocuklarda DR5'in baskın olduğu gösterilmiştir. [17]

2.3. Miyastenide sınıflandırma

Miyasteni başlangıç yaşı, belirtilerin dağılımı ve şiddetine göre alt gruplara ayrılır. Başlangıç yaşına göre yenidoğanın geçici miyastenisi özel bir yer alır. Annede aktif ya da remisyonda MG bulunması halinde %21 olguda plasentadan geçen antikolar bebeği etkiler ve doğumda başlamak üzere 2-3 hafta süreyle emmeme, kas zayıflığı, solunum zorluğu ortaya çıkar. [18] Konjenital miyastenik sendrom (KMS) çoğu otozomal resesif geçişli, başlama yaşı değişken, ancak genellikle yaşamın ilk yıllarında olan ve hayat boyu süren bir hastalıktır.Otoimmün miyasteni antikor aracılıklı bir hastalıktır. Başlangıç yaşı 18 yaştan önce olan hastalar için JM terimi kullanılır. İlk belirtilerin görülmesine göre prepubertal (≤ 11 yaş) ve peripubertal (≥ 12 yaş) olarakalt gruplara ayrılabilir. Prepubertal hastalarda sadece oküler başlangıçsık olup, erişkin MG'nin aksine, jeneralize forma ilerleme eğilimi göstermezler. [19] Bir diğer özellik erken çocuklukta JM'de serumda AKR antikor

titrelerinin negatif ya da hafif yükselmiş olabilmesidir. Bu nedenle bu hasta grubunda tanı sıklıkla gecikir veya hastalara ilk olarak miyopati, Guillain-Barré sendromu, beyin sapı ensefaliti tanıları konulabilir. [11] Antikor-negatif hastalar konjenital miyastenik sendrom tanısı alabilir. Klinik sınıflama, yetişkinlerde beş grup oluşturur: göz kaslarına sınırlı miyasteni, hafif/orta/ şiddetli güçsüzlük/ mekanik ventilasyon veya entubasyon gerektiren çok şiddetli formlar (Tablo1). [20]

Tablo 1. Klinik sınıflama

Tutulum	Derecesi (grade)
Okuler	1.
Okuler dışındaki kaslar	2.
Hafif	
Orta derecede kas zayıflığı	3.
Ciddi kas zayıflığı	4.
Mekanik ventilasyon/entubasyon gerektiren ağır güçsüzlük	5.

Sonradan tedaviye yanıtın izlenmesi için geliştirilen bazı sınıflamalarda kas tutulumun şiddeti ya da başlangıç yaşı esas alınmakta ya da kol abduksiyon süresi ve vital kapasite gibi belirli kas işlevlerinin kantitatif ölçümlerini içermektedir. Ancak genel olarak bu sınıflamalar subjektif değerlendirmelere dayanmaktadır. Örneğin bir hekimin "hafif" olarak nitelendirdiğini diğeri "orta" ya da "ağır" olarak düşünebilir. Semptomların dalgalanma göstermesi, katılan kas gruplarının değişken olması da sınıflandırmayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca bazı yazarlar orofaringeal tutulumun daha tehlikeli olduğunu ve sınıflandırmada öncelikle yer almasını önermektedirler. Tedaviye yanıtın değerlendirildiği araştırmalarda kullanılan kantitatif skorlama sisteminde orofaringeal ve tüm vücut kaslarının işlevleri farklı testlerle değerlendirilerek saniye cinsinden belirtilir; erkek ve kadınlarda farklı süreler kullanılır. Miyasteniya Gravis Amerika Vakfı (MGFA) 1997'de MG'i etkilenme yeri ve şiddetine göre alt gruplara ayırmağa başlamıştır. Kabul gören sınıflamardan biri de Osserman'ın modifiye sınıflamasıdır. Bu sınıflamada okuler tutulum ve genel kas zayıflığı şeklindedir. Genel kas tutulumu kasların etkilenme şiddetine göre kendi içinde hafif, orta ve ağır şeklinde altgruplara ayrılır. (Tablo 2) [21] Bu skorlama sistemi genel olarak araştırma amaçlı kullanılır

Tablo 2. MG'de MGFA 1997 sınıflama

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.

Hastaların cinsiyet, ırk, başlangıç yaşı ve güçsüzlüğün kaslara dağılımı, tedaviye cevabı değerlendirmede önemli parametrelerdir. Yaşa göre alt gruplara ayırırken, çocukluğun ve ergenliğin yaş sınırlarının evrensel olarak kabul gören rakamlar bulunmadığından “pre-/post-pubertal” yerine yaş aralıklarının verilmesi

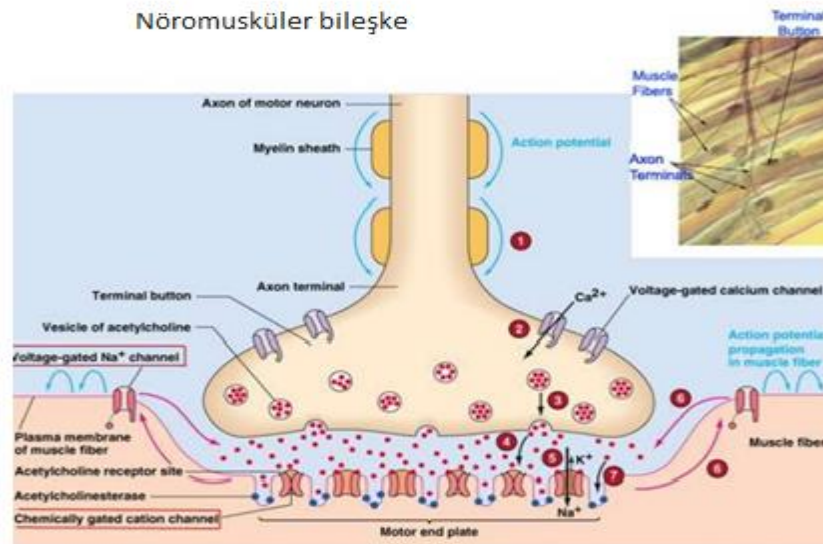
daha uygundur. Genel olarak yaş gruplamasının on yıllarla (örneğin <10 yaş, 11-20 yaş, 21-30 yaş gibi) oluşturulması önerilebilir.

2.4. Etiyoloji ve patofizyoloji

Jüvenil miyastenide sinir-kas bileşkesine karşı oluşan antikorlar postsinaptik reseptörleri etkileyerek kas güçsüzlüğüne neden olur. Vakaların çoğunda antikorlar bulunsada yaklaşık %10-15 hastada serumda antikor saptanmayabilir. [22] MG patofizyolojisini anlamak için, nöromusküler kavşağın (NMK) yapısı ve normal nöromusküler iletim göz önüne alınmalıdır. NMK'nın ve sinir-kasarası sinyal geçişinin fizyolojisi uzun zamandır bilinmekle birlikte son on yılda bu konuda yeni veriler elde edilmiş, böylece postsinaptik membranda fonksiyon bozukluğuna neden olan olayların, otoimmün patogenezin daha iyi değerlendirilmesi mümkün olmuştur.

2.4.1. Nöromusküler kavşağın presinaptik yüzeyi

Motor sinir aksonu kaslara yaklaştıkça dallanır, innerve ettiği birçok kas lifinin her birine terminal sağlar. NMK'da, akson ucunda, sinaptik veziküllerde depolanmış asetilkolinin (AK) salınımı için "aktif bölgeler" olarak adlandırılan serbest salınım bölgelerinde kalsiyum kanalları paralel iki sıra halinde düzenlenir.

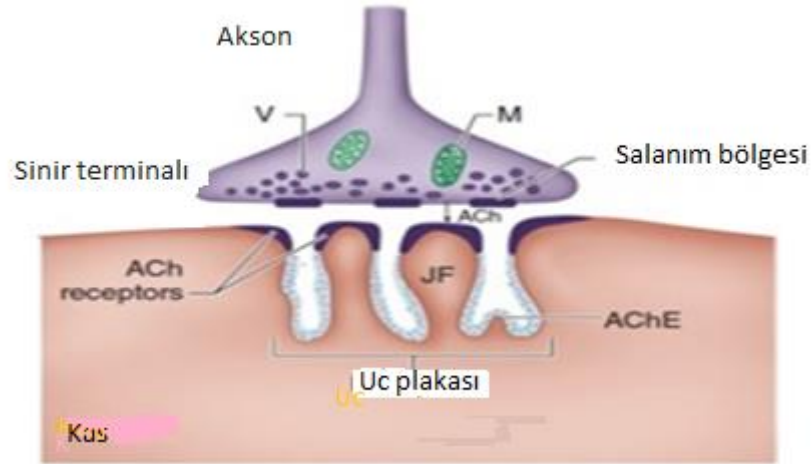


Şekil 2. Nöromusküler kavşak (<https://teesneuro.org>)

Bir aksiyon potansiyeli sinir terminaline ulaştığında P/Q-türü kalsiyum kanallarını etkinleştirir, kalsiyum presinaptik terminale girer, o bölgede yerel kalsiyum konsantrasyonunun yükselmesi sinaptik vezikül membranlarında ve sinir terminalinin membranı üzerindeki birçok proteinde yapısal değişikliklere neden olur. Sinaptik veziküller önce sinir terminal ucuna yaklaşır, 'yerleşme' (docking) durumuna geçerek kalsiyum sinyaline yanıt vermeye hazır olur. Yerleşme kompleksini plazma membranında iki (syntaxin ve sinaptik vezikül ile ilişkili protein 25, veya SNAP 25) ve sinaptik vezikül zarında bir (sinaptobrevin) olmak üzere üç proteinin oluşturduğu düşünülmektedir. Kalsiyumun sinaptotagmin denilen proteine bağlanması sonucu sinaptik veziküller akson membranıyla birleşir ve vezikül içeriği AK sinaptik boşluğa salınır. [23]

2.4.2.Sinaptik yarık

Bu bölge sinir ucu ve kas membranı arasında kalan 50 nm genişliğinde bir boşluktur. Asetilkolin esteraz (AKE) enzim konsantrasyonunu düzenleyen proteinlerde burada bulunur. Sinaptik yarığa salınan AK bu yarığın dar olması nedeni ile hızla postsinaptik membrandaki reseptörlere bağlanır. Postsinaptik zarın bazal laminasında bulunan AKE AK'ni hidrolize eder. Ayrıca AK yarık dışına difüze de olur. Bu nedenle sinaptik aralıkta, AK konsantrasyonu hızla düşer. Piridostigmin ve edrophonium gibi AKE inhibitörleri, AK'nin hidrolizini yavaşlatarak AK'nin postsinaptik membran üzerindeki etki süresini uzatır. AKE'lerin nöromusküler geçiriciliğin bozulmasına neden olan postsinaptik hastalıklarda kullanımı ve etkisi buna dayanır. Sinir terminalini çevreleyen Schwann hücrelerinin de, sinaptik yarıқта AK'nin etkin konsantrasyonunu düşürebilen ve nöromusküler iletim modülasyonunda rol oynayan bir AK bağlayıcı protein (AKBP) salgıladığı bulunmuştur. [24]



Şekil 3. Sinaptik yarık [25]

2.4.3. Postsinaptik membran

Asetilkolin sinaptik aralıktan geçtikten sonra, kas membranının aktif bölgelerinde bulunan AKR'ne bağlanır. Bu bağlanma, AKR iyon kanalının açılmasına, başta sodyum olmak üzere katyonların kas içine girmesine ve böylece postsinaptik membranda uyarılma potansiyeli üretilmesine neden olur. Belli bir eşik depolarizasyonu sağlandığında, postsinaptik kıvrımların tabanındaki voltaj kapılı sodyum kanalları açık kalarak, daha fazla sodyum iyonu girmesine ve kas hareket potansiyelinin ve kasılmanın oluşmasına izin verir. [26]

2.4.4. Asetilkolin reseptörleri

Asetilkolin reseptörleri dört alt birimden oluşur ve iki izoformda bulunur. Yetişkin AKR, iki adet α , birer adet β -, δ - ve γ altbiriminden oluşurken, fetal AKR'nin bir ϵ altbirimi vardır. Sadece memelilerde erişkin yaşlarda da ekstraoküler kaslarda fetal AKR bulunur. Erişkin ve fetal AKR'nin elektrofizyolojik özellikleri farklıdır: erişkin kanalların ortalama açık kalma süreleri kısa, iletkenlikleri daha fazladır. Erişkin ve fetal AKR kanalları arasındaki bu farklar, ϵ alt biriminin yerini γ alt biriminin almasından kaynaklanmaktadır. AKR antikorları α alt biriminde, AK'in bağlandığından farklı bir bölgeye (epitop bölgesine) bağlanırlar.

2.4.5.Nöromuskuler kavşak ve kas spesifik kinaz

Kasa özgü kinaz (kas-spesifik kinaz, MuSK) reseptör kompleksinin bir bileşenidir. NMK'da AKR de dahil olmak üzere önemli postsinaptik proteinleri kümelediği düşünülmektedir. [27] MuSK'dan yoksun olan fareler nöromusküler sinapslar oluşturmazlar ve sonuç olarak, hareket etmede veya nefes alma sorunları nedeniyle doğuştan ölürlür. Anti-MuSK antikoru AKR'nın postsinaptik membranda kümeleşmesini azaltarak fonksiyonel AKR'nın sayısını azaltır. Anti-MuSK antikoru AKR Ak'dan farklı olarak IgG4 yapısındadır ve kompleman aktiveedici etkileri yoktur. (AKR Ak IgG1 ve IgG3 yapısındadır). Anti-MuSK antikor sentezinde timusun rolünün olmadığı düşünülür. Anti-MuSK antikor saptanan hastalarda kas zayıflığının ve atrofisinin nedeni henüz açıklanamamıştır. Bu hastalardan yapılmış kısıtlı sayıda kas biyopsilerinde AKR Ak'nın sayısında azalma olduğu görülmüştür. [28]

2.4.6.Nöromusküler iletim için güvenlik faktörü

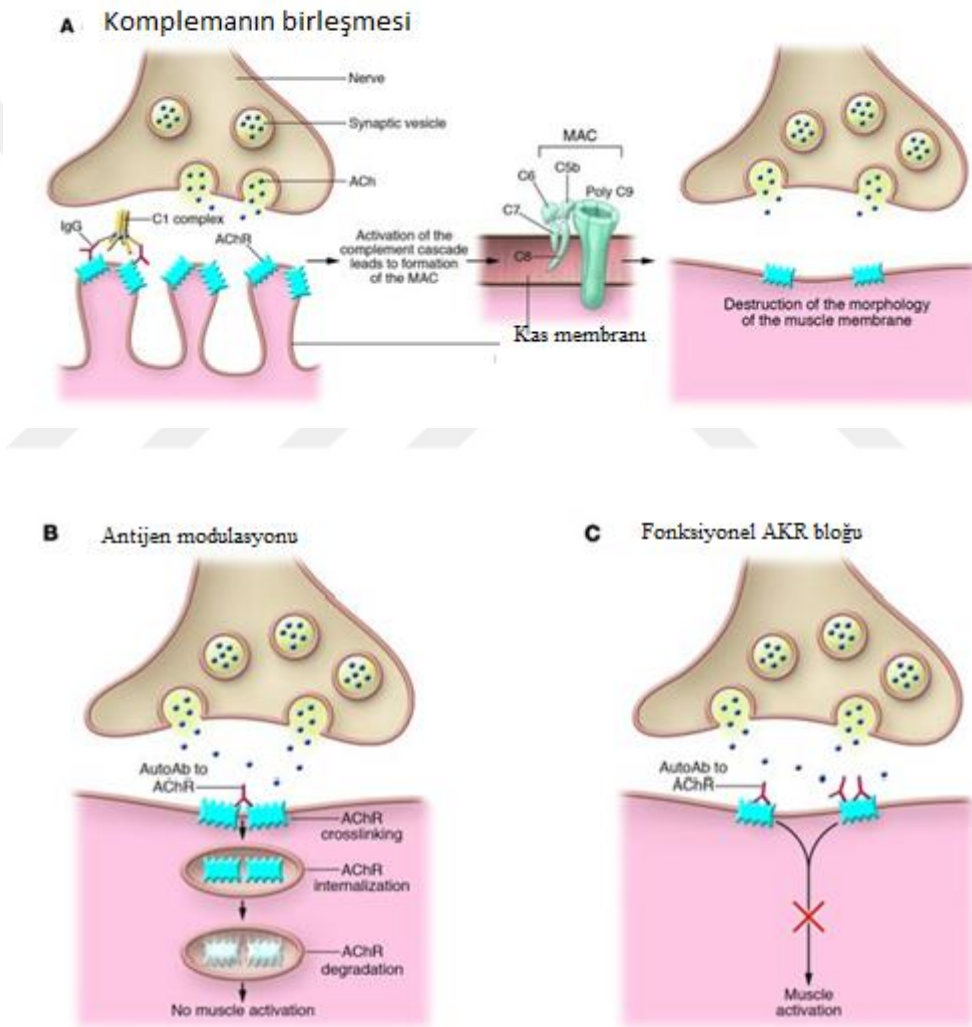
Güvenlik faktörü NMK hastalıklarında oldukça önemli role sahiptir. Sinir terminalinden salınan AK miktarı, aksiyon potansiyeli başlatmak için gerekenden daha fazladır. Bu pay, ya da yedek AK miktarı “güvenlik faktörü” olarak adlandırılır. Güvenlik faktörünü oluşturan, sinaptik yüzeydeki sodyum kanalı konsantrasyonunun aksiyon potansiyeli eşğine ulaşmayı kolaylaştırması, ve ayrıca sinaptik membrandaki akımın sodyum kanalları üzerinde yoğunlaşmasına izin veren yapısal özelliklerdir.

2.5. İmmünopatoloji

Otoimmün nörolojik hastalıklar içinde MG, antijen-antikor ilişkisi en iyi tanımlanmış ve ispatlanmış olanıdır: AKR'ye karşı gelişen antikoru hastaların %80-90'da saptanabilir, İgG NMK'a depolanır, deney hayvanlarına MG hastalarından alınmış İgG verildiğinde hastalığın klinik özellikleri hayvanda oluşturulabilir, AKR reseptörleriyle immünize edilen deney hayvanlarında hastalık oluşur, AKR Ak'larını azaltan tedavilerle kas güçsüzlüğü azalır. Tüm bunlar hastalıktan AKR sorumlu olduğunu desteklemektedir. [29]

2.5.1.MG'de otoantikorlar

AKR antikorları poliklonal olup, hafif zincir kompozisyonu ve alt sınıf yapısı bakımından değişiklikler gösterir ve hedef aldıkları antijenik bölge (epitop) hastalar arasında değişir. [30]AKR antikorları, nöromusküler iletimi üç farklı mekanizma ile bozabilir (Şekil3) : (1) NMK'ta AKR'ne bağlanır, Fc kısmı ile de komplemanı bağlar ve aktive eder, (2) AKR'nün işlevini “antijen modülasyonu” ile bozar; (3) AKR'nü fonksiyonel olarak bloke edebilir. (Şekil4) [31]



Şekil 4. AKR antikorları

Bu mekanizmalardan en sıklıkla etkili olanı ilki, antikor aracılı kompleman aktivasyonudur. Hastaların ve deneysel otoimmün MG oluşturulmuş hayvanların

NMK'larında C3 aktivasyon fragmanları, C9 ve membran atak kompleksi tespit edilmiştir. Kompleman sistemini blok eden veya düzeyini azaltan ilaçlar hastalığın kliniğinde iyileşme sağlar. Doğrudan AK bağlanma alanına bağlanarak resptörü modüle ya da bloke eden antikorlar bazı MG hastalarının serumunda bulunur ve miyastenik krize neden olabilirler. [32] Çizgili kasa karşıolan bu antikorların çoğunun kastaki bir yapısal protein olan titin'e, daha az oranda da rıyanodin reseptörü, miyozin, tropomiyozin, troponin, a-aktinin ve aktin gibi diğer iskelet kası proteinlerine karşı olabildiği saptanmıştır. [33] Bu antikorların patojenik önemi bilinmemekle birlikte, rıyanodin antikorlarının kas kontraktilesini etkiledikleri *in vitro* olarak gösterilmiştir. Bu bilgiler, MG hastalarının antikor profilinin heterojen olabildiğini ve immünopatogeneizde farklılıklar bulunabileceğini göstermektedir.

2.5.2. Hücrel otoimmünite

Miyastenideki otoantikor üretimi T-hücre sine bağımlı, AKR'ne spesifik CD4+ T yardımcı hücrelerinin, B hücrelerini aktive etmeleri ve yüksek afiniteli, spesifik IgG sentezi yaptırmaları ile oluşan bir süreçtir. O halde MG'de birincil anormallik T hücrelerinin kendi antijenlerine karşı toleranslarının bozulmasıdır. MG patogeneğinde anti-AKR antikorlarının üretimini destekleyen CD4 + T hücreleri kadar antikor üretimini azaltabilen supresör T hücrelerinin yetersizliği de rol oynar. [34]

2.5.3. Sitokinlerin rolü

Sitokinler, lokal ve sistemik immunolojik olayları ve inflamatuvar biyolojik süreçleri düzenleyen, hücreler arası sinyal sağlayan peptidlerdir. MG patogeneğinde antijenle uyarılmış, aktifleşmiş CD4 + T yardımcı hücre alt grupları tarafından salgılanan sitokinler önemli rol oynamaktadır. [34] Th1 hücreleri, interferon- γ , interlökin-2 ve tümör nekroz faktörü (TNF) - α gibi proinflamatuvar sitokinleri; Th2 hücreleri ise interlökin-4 ve interlökin-10 başta olmak üzere anti-inflamatuvar/düzenleyici sitokinleri salgılar ve sağlatırlar. MG hastalarında hücrel sitokin salgısını konu alan çalışmalar, hem Th1 hem de Th2 hücrelerinin hastalıkla ilişkili olduğunu göstermiştir. [35]

2.5.4. MG'de Timusun rolü

Timus, kişinin kendi antijenlerine toleransını ve yabancı antijenlere karşı cevap vermesini sağlar. İmmün sistemin gelişimi sırasında gelen kemik iliğinden genç T hücreleri timik kortekste seçilerek kendi doku (HLA) antijenlerini tanıyanlar timik medullaya geçerken, tanımayanların çoğu elimine edilir. Medulla'yı takiben, T hücreleri yardımcı (helper) ve supresör hücrelere ayrılır ve dokulara gider. Timusun MG patogenezinde yer aldığını gösteren bulgular MG'li hastalarda timusta patolojik değişikliklerin, özellikle lenfoid folliküler hiperplazi ve timomaların sık görülmesi, miyastenik hastalardaki timusun ve timomaların AKR-reaktif T hücreleri açısından zengin olması, hastalardan alınan timus doku parçalarının nakl edildiği immün yetersizlikli farelerin AKR Ak üretmeye başlamaları ve MG hastalarında timektominin klinik iyileşme sağlamasıdır. [36].

2.5.5. MG'de kas tutulumu

Tutulan kas grupları hastalar arasında farklılık göstermektedir. Göz kasları: ekstraoküler kaslar (EOK) ve levator palpebra hastaların hemen tümünde başlangıçta görülür ve hastaların %10- 15'inde, JM'de daha sık olarak, bu kaslarla sınırlı kalabilirler. [37] Hastalar çift görme ya da göz kapağı düşüklüğünü iskelet kaslarındaki hafif bir zayıflığa göre daha çabuk fark edebilirler. Bunda, göz kaslarındaki zayıflığın daha zor telafi edilmesi de rol oynar: okülomotor nöronlardan inerve edilen NMK'da sinyal oluşma hızı 400-500Hz olduğu için sinyal iletimi bozukluklarında hemen etkilenir. EOK'daki liflerin tekli innervasyon özelliği de onları nörotransmisyon bloğuna, AKR konsantrasyonunun azalmasına duyarlı hale getirir. [38] Levator NMK'da motor plaktaki katlantılar EOK'da olduğu gibi seyrek. Ayrıca AKR sayısı ve güvenlik faktörü daha düşüktür. Oküler miyasteni hastalarının otoimmün süreçleri de jeneralize hastalığı olanlardan farklıdır. AKRAk daha az oranda pozitif bulunur. AKR epitoplarına T hücre yanıtları jeneralize hastalığı olanlardan daha zayıf ve zaman içinde dalgalanma gösterir. Ayrıca EOK'larda "kompleman düzenleyici proteinler" in ifadesi de düşük seviyelerde olduğundan MG gibi kompleman aracılıklı bir hastalıkta bu kasların hasar görme olasılığı daha yüksek olabilir. Öte yandan, levator palpebra tutulumunun nedenleri tam olarak anlaşılammıştır. Bu kas, EOK'dan çok diğer iskelet kaslarına benzer.

Levator kas lifleri, seyirme özelliklerine sahiptir. Bazıları, histolojik görünümlerine göre, yorulmaya karşı çok dirençlidir ancak çok innervasyonlu lifleri yoktur: fizyolojik olarak nöromusküler iletim bozukluklarına yatkındır. Ayrıca levator lifleri, uyku hali dışında sürekli nöronal uyarım altındadır. Bu, diğer iskelet kaslarına göre daha fazla kas yorgunluğu anlamına gelebilir. [39]

2.6. Klinik özellikleri ve tipleri

Ptozis, oftalmopleji, dizartri (nazone), disfaji ve ekstremitte zayıflığı miyasteninin tipik özellikleridir. Zayıflığın dağılımı miyasteninin alt tipine göre değişmekle birlikte ptozis hemen her hastada vardır.

2.6.1. Geçici neonatal miyasteni

Bu, annedeki AKR Aklarının plasentadan geçişi sonucu yenidoğanda nöromusküler iletim bozukluğu oluşması olarak tanımlanan nadir bir durumdur. Bu annelerin hepsinde serumda AKR Akları saptanamadığından patogenezi tam anlaşılmamıştır: annesinde MG, kendi kanlarında AKR Ak olan bebeklerin yarısından azı semptomatiktir; etkilenmiş ve etkilenmemiş bebeklerin ve annelerinin kanındaki AKR Ak'larının özellikleri, özgüllükleri farklı değildir, ve AKR Ak'ın plasentayı geçmesi deneysel MG oluşturulamaz. GNMG'nin HLA DQ β geniyle ilişkisinin oluşu, araştırmacıları konağın immün sisteminin de rolünün bulunduğu görüşüne yöneltmiştir. [18] Klinik olarak bebek doğumda genellikle normaldir, ancak daha sonra zayıf ağlama, emme bozukluğu, hipotoni, hareketlerde azalma, pitozis ve yüz kaslarında zayıflık gibi bulgular gelişir ve solunum desteği gerektirebilir. Antikolinesterazlarla kısa süreli tedavi genellikle etkilidir.

2.6.2. Konjenital Miyastenik sendromlar (KMS)

Bu kalıtsal sendromların birçok genetik formu tanımlanmıştır. Çoğu doğumda veya erken bebeklik döneminde hipotoni, oftalmopleji, pitozis, yutma güçlüğü, zayıf ağlama, yüzde güçsüzlük, kolay kas yorgunluğu, sık solunum yolu enfeksiyonu, ve hafif enfeksiyonla bile tetiklenen solunum yetersizliği şeklinde başlar. Epizodik apne ile giden bir tipi vardır. Çoğu otozomal resesif, yavaş kanal sendromu ise otozomal dominant olarak aktarılır. Patogenezinde tanımlanmış olan beş tip postsinaptik defekt

olguların %85'inden sorumludur. Batı Avrupa ülkelerinde *Rapsyn* gen mutasyonları, ülkemizde AKR ϵ altbirim mutasyonları en sık görülen tipleridir. AKR genlerinde 60'dan fazla genetik mutasyon tanımlanmıştır. Serumda AKRAk ve anti-MuSK bulunmaz [40] Tedavide AKEİ ilaçlar çoğunda olumlu bir etki yapmakla birlikte bazı formlarda belirti ve bulguları kötüleştirebilir.

Tablo 3. Konjenital Miyastenik sendromların özellikleri

	Patoloji	Klinik özelliği	Tedavi
AChR eksikliği	AKR ekspresyonu düşük	Erken başlangıç, şiddetli oftalmopleji	Piridostigmin, 3,4-DAP
Rapsin eksikliği	AKR kümelenmesi eksik	Artrogriposis multiplex kongenita, apne epizodları, konjenital şaşılık, yaşla artış	Piridostigmin, 3,4-DAP
DOK-7 sinaptopati	Yetersiz sinaptogenez	Konjenital stridor, "limb girdle" paterninde güçsüzlük, konuşmada azalma	Efedrin veya salbutamol+3,4-DAP
Yavaş kanal sendromu	AK yanıtıyla kanal uzun süre açık	Değişik şiddet ve başlama yaşı, distal güçsüzlük, orta derecede oftalmopleji, kas güçsüzlüğü, OD katılım	Fluoksetin veya kinidin
Hızlı kanal sendromu	AK yanıtına kanal açıklığı kısa	Doğumdan sonra solunum yetmezliği, çocukluk boyunca şiddetli ve ani krizler, şiddetli oftalmopleji	Piridostigmin, 3,4-DAP
Asetilkolinesteraz eksikliği	Sinaptik aralıktan AK geri dönüşü az	Erken bebeklikte aksiyel ve solunumsal kaslarda zayıflık, pupil refleksinde yavaşlama	Efedrin
Kolinasetiltransferaz eksikliği	AK sentez bozukluğu	Bebeklik döneminde apne epizodları, 10Hz stimülasyonla EMG'de dekrement cevap	Piridostigmin

AKR-antikolinesteraz reseptörü; AK-asetilkolin; AKE- asetilkolinesteraz; 3,4-DAP- 3,4 Diaminopiridin

2.6.3. Juvenil miyasteni

Otoimmün miyastenia gravis 18 yaşından önce başladığında JM olarak tanımlanır. Nadir görülen bir hastalıktır; insidansı ve prevalansı coğrafi olarak değişmekle birlikte yaklaşık 1-5/1,000,000 olupbeyaz ırkta tüm MG vakalarının %10-15'ini temsil eder. [41] Doğu Asya'da beyaz ırka göre daha yaygındır. Çin'deki MG vakalarının %50'sini çocuklukta, 5-10 yaş arasında pik yapan, çoğunlukla oküler formda JM oluşturur. [9] Beyaz ırkta özellikle prepubertal yaşta spontan remisyon oranı Afrikalı-Amerikalı çocuklara göre daha yüksek, timektomi yanıtı daha iyidir. [42] Beyaz ırkta prepubertal grupta cinsiyet oranı eşit, ergenlik ve sonrasında kızlar çoğunlukta iken, Afrikalı-Amerikalılar arasında kızlar her yaş grubunda daha fazladır.[15] JM, başlangıç yaşına göre prepubertal ve postpubertal tiplere ayrılarak incelenir. Bazı yazarlar peripubertal çocukları üçüncü bir grup gibi tanımlamaktadır. Postpubertal grup, genç yetişkin grubun epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerini paylaşmasına rağmen prepubertal grupta bazı özellikler vardır: (1) seronegatiflik oranı (% 36-50), (2) oküler olguların sıklığı (3) özellikle oküler form için daha yüksek remisyon oranı ve (4) eşit cinsiyet oranı. [43, 44] Bununla birlikte, şiddetli seyreden bazı prepubertal hastalara da rastlanır. Oküler başlangıç sık, oküler başlayıp generalize tutulumla ilerleme JM'de erişkin hastalardan çok daha azdır. Oküler form JM vakalarının %10-15'ini temsil eder, ancak prepubertal çocuklarda daha yüksektir (%26). Remisyon oranı % 13 - 24 arasında değişir. [45, 46]

Tablo 4. JM'nin pre ve postpubertal özelliği [47]

	Prepubertal	Pubertal	Postpubertal/Erişkin
Erkek kız oranı	M=F	F > M 4.5:1	F > M 4.5:1
Generalize hastalıkta AKR-antikorları saptanan hastalar	%50-71	%68-92	%80-90
Oküler prezentasyon			
Beyaz ırkta	%40	%9-16	%28
Çinlilerde	%75		
Oküler MG'nin generalizeye dönüşümü	%8-15	%23-43	%79
Remisyon (spontan veya tedaviyle)	%42-60	%26	%38

Generalize JM'de, yüz kasları, dizartri ve disfaji ile birlikte boyun kasları, proksimal ekstremite kasları ve solunum kasları etkilenir. Solunum kaslarının tutulumu noninvazif veya invaziv destekler (entubasyon) gerektiren, hayati tehlike taşıyan **miyastenik kriz**'ler şeklinde görülebilir. Hastalığın başlangıç şekli akut veya subakut olabilir. Bulbar tutulumu olan hastalar çiğneme ve yutma zorluğu belirtirler. Sık öksürük şikayeti olan hastalarda aspirasyondan şüphelenilmelidir. Sistemik veya generalize tutulumu olan hastalar uzun süre yürümede, koşmada, merdiven çıkmada zorlanırlar. Üst ekstremiteler etkilendiğinde bazı günlük kişisel işlerde (diş fırçalama, saçlarını tarama) zorlanırlar. Hafif ya da nispeten iyi kontrol edilen miyastenik hastalarda bazan güçsüzlük rutin muayenede farkedilemeyip, hastanın kolunu abduksiyonda tutması istenerek deltoid ya da en az bir dakika yukarı bakması istenerek levator palpebra gibi spesifik kaslar yorulduğunda saptanabilir. Hastalar uzun süre konuştuklarında konuşma gitgide anlaşılmaz hale gelir. Derin tendon refleksleri ve duyu muayenesi genellikle normaldir.

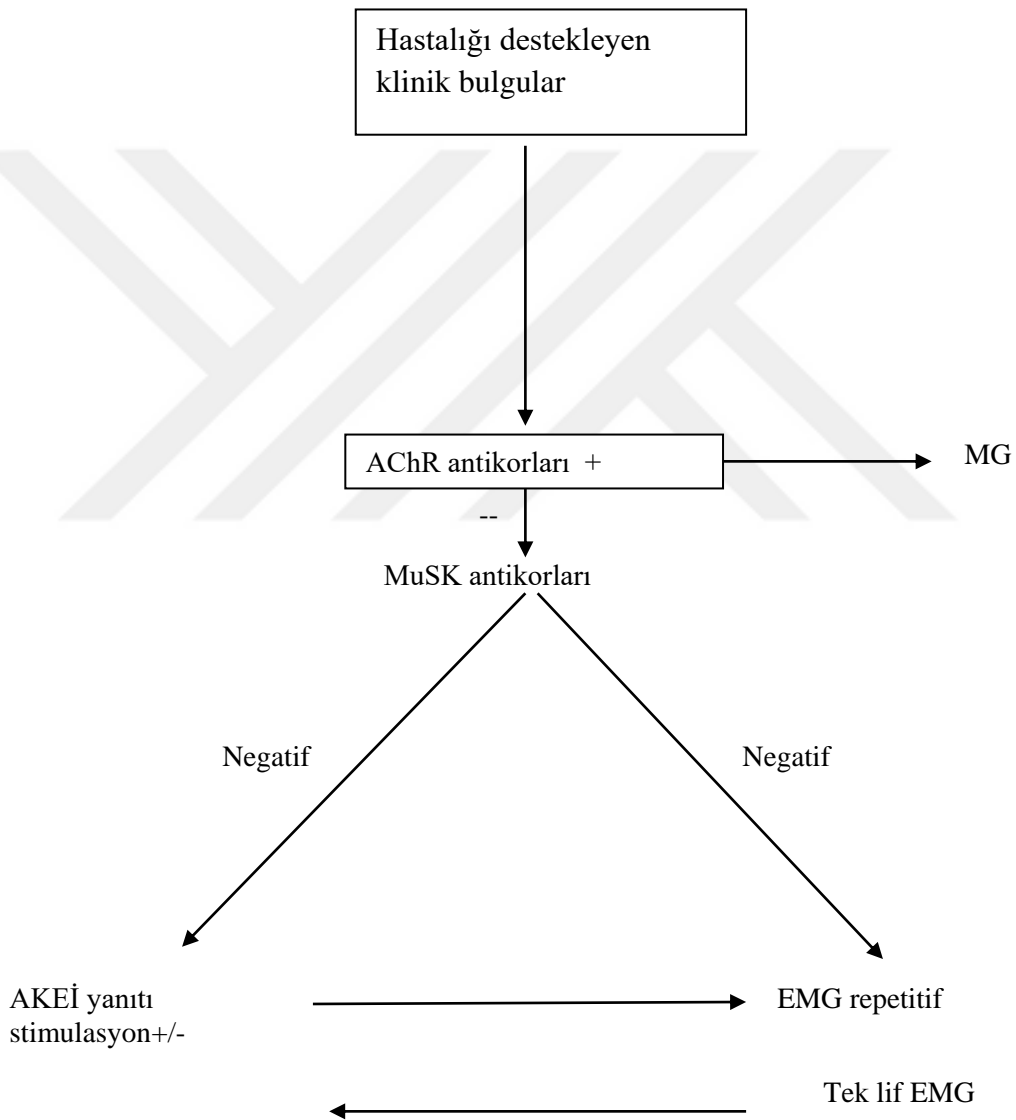
Seyir, remisyon ve nüks ataklarıyla giden kronik biçimdedir. Hastaların semptomları belirli etkilerle kötüleşebilir: herhangi bir sistemik hastalık, enfeksiyon, mens dönemi, hipertermi, hiper-hipotiroidi, ve bazı ilaçlar nöromusküler iletimi azaltabilir, hızlı ilerleyen bulbar ve solunum yetmezliği semptomları ile miyastenik krize sokabilir. JM hastaları D-pensilinamin, aminoglikozidler, siprofloksasin, tetrasiklin, eritromisin, klindamisin, interferon alfa, beta blokerler, nöromusküler bloke edici ajanlar, statinler, fenitoin ve litium gibi ilaçlardan uzak durmalıdırlar. Bazen hastalarda AKE ilaçların yüksek doz kullanımı sonrası 'kolinerjik kriz'ler görülebilir. Bunda bronş sekresyonunda artma, kas seyirmesi, derinin sıcak olması, bradikardi ve ishal bulguları olabilir. Bazen bu iki krizi ayırmak zor olabilir. Ancak ayırım yapmaktan çok, destek tedavisi önem taşır: solunum desteği sağlanmalı, aldığı her türlü ilaç kesilmelidir.

2.7. Tanısal yaklaşım

Tanı tipik klinik özelliklerin yanısıra, antikolinesteraz (AKE) ilaçlara klinik yanıtın görülmesine, EMG'de tekrarlayıcı sinir uyarımına dekremental yanıtın ve serumda antikörlerin gösterilmesine dayanır. [48] Pozitif tanı testleri uygun klinik bağlamda tanıyı desteklerken negatif test sonuçları tanıyı kesinlikle dışlamamaktadır:

JM esas olarak klinik bir tanıdır. AKR ve muSK antikorları JM'de ergenlik çağlarında, özellikle daha büyük genç kızlarda görülür. Genelde muSK antikorlu miyasteni tedaviye kötü yanıt verir, remisyon hızı düşük olup çoğu zaman uzun süre immunomodülatör tedavi gerektirir.[49] Başlangıçta AKRAk pozitif olan ve daha sonra muSK antikor geliştiren az sayıda çocuk bildirilmiştir. [50]

Şema 1 MG tanı algoritmi



Serolojik tetkikler. AKR'ye karşı antikorların saptanması JM'nin teşhisini desteklemekte, ancak negatif olması dışlamamaktadır. Antikorların negatif olduğu küçük çocuklarda bu, KMS'den ayırt edilmesinde zorluklar yaratabilir.

AKR antikorları bulunamayan MG hastalarının değişken bir yüzdesinde (% 0-49) başka bir nöromusküler bileşke proteine karşı antikor, kas spesifik kinaz (MuSK) saptanır. [51] MuSK pozitif JM, nadir görülür. MuSK antikorları belirgin yüz ve bulber zayıflığı ve sık görülen solunum krizleri ile birlikte daha şiddetli bir klinik seyir sergilemektedir. [52] Serokonversiyon, AKR seropozitif MG için timektomiden sonra MuSK antikorları geliştiren birkaç çocuk vakasında tanımlanmıştır. [53] Geniş kullanılmamakla birlikte bazen Titin antikorlarına da bakılabilir. Bu antikorlar genellikle Timomalı vakalarda saptandığı için çocukluk yaş grubunda son derece nadir görülür. Arefleksi ile alt ekstremitelerde predominant proksimal zayıflık vakalarında, voltaj kapılı kalsiyum kanal antikorları da tespit edilmiştir. Nadiren, otoimmün karaciğer hastalığı, sistemik lupus, inflamatuvar nöropati, amiyotrofik lateral sikleroz, penisilamin alan romatoid artrit, MG'siz timoma hastalarında nadiren yanlış pozitif sonuçlar bildirilmiştir. [54] MG'li erişkin hastalarda lipoprotein reseptor ilişkili protein-4 antikorları bildirilmiştir. Bu antikorlar sadece uzmanlaşmış laboratuvarlarda ölçülebilir ve ancak farklı klinik belirtileri ve anormal nörofizyolojik bulguları olan seronegatif JM hastalarında bakılmalıdır. [55]

2.7.1. Farmakolojik testler

Edrofonium (Tensilon®) hızlı, kısa etkili bir kolinesteraz inhibitörü olup intravenöz verilerek test amaçlı kullanılır. [6] Hastanın daha önce disfoni, ptozis gibi klinik semptomları gözlemlenir, kısa video kayıt alınır. Edrophonium'dan sonra iyileşme, KMS, Lambert-Eaton miyastenik sendromu, motor nöron hastalığı, beyin sapı lezyonları, ve oküler kası etkileyen kas hastalıklarında da görülebilir. [56] Bu test riskli bir test olduğu için pediatrik resüstasyon yapabilecek deneyimli bir doktor tarafından yapılmalıdır. Test sırasında bradikardi, mide bulantısı ve aşırı salivasyon gözlemlenebileceğinden atropin hazır bulundurulmalıdır. Günümüzde pek kullanılmamakta, bunun yerine oral AKEİ'lerin klinik gözlem altında birkaç günlük kullanımı farmakolojik test yerine geçmektedir.

2.7.2. Elektrofizyolojik çalışmalar

Nöromüsküler iletim defektlerinde tekrarlayan sinir uyarımı yapıldığında, 4. veya 5. uyarıyla bileşik motor aksiyon potansiyeli amplitüdü %10'dan fazla azalma gösterecektir. Bu testte genellikle düşük 3Hz frekansında tekrarlanan uyarımlar kullanılır. Genellikle median, ulnar veya daha proksimal sinirler aracılığı ile yapılır. Hastanın yaşına ve uyumuna bağlı olarak değişir. Tek lif EMG (TLEMG), tutulmuş kasta yapıldığında duyarlılığı %97'dir. İki kas lifi arasındaki latans farkı ölçülür, bu latans farklılıkları ne kadar yüksekse hastanın MG olma olasılığı o kadar yüksektir. Teknik zorluğu ve küçük yaş grubundaki hastalarda rahatsızlık yaratması tek lif EMG'nin dezavantajlarıdır. İşlem sırasında lokal anestetik veya sedasyon gerekebilir. [57]

Tablo 5. MG için tanısal testler

Test	Duyarlılık	Açıklama
<u>Klinik testler</u>		
Edrofonium	MG hastalarında %80-90 tanısaldır	Yan etkileri nedeniyle alternatif nonfarmakolojik testler geliştirilir
Uyku testi	Kriteriler iyi tanımlanmamıştır	
Buz paketi testi	Kriteriler iyi tanımlanmamıştır	
<u>Serum antikorları</u>		
AKR Ak	Jeneralize MG %80-90+ Okuler MG %30-50+	Lambert-Eaton hastalığında, Timomalarda, motor nöron hastalıklarında, tiroid hastalıklarında, MG hastalarının akrabalarında da pozitif olabilir
Anti-MuSK	Jeneralize AKR Ak (-) %30-40+ Okuler MGde nadirdir	
Anti-striational protein	Timik patoloji MG %80+ Normal timus MG %30+	Genel olarak yaşlı hastalarda görülür, duyarlılık azdır
<u>Elektrodiagnostik Testler</u>		
Periferik sinir repetitif uyarım	Jeneralize MG %90 + Okuler MG %30-60+	Tek lif EMG çok duyarlı ancak yapan kişinin tecrübesine ve hastanın uyumuna dayalı
Tek lif EMG	MG'de %95-99+	Motor nöron, kas ve sinir hastalıklarında da anormal sonuçlar olabilir

Görüntülemenin amacı timusun incelenmesi ve steroid veya immunsupressif tedavisi öncesinde tuberkuloz gibi hastalıkların ekarte edilmesidir. Bu amaçla akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır. JM vakalarında nadiren timoma veya timus hiperplazisi bulunabildiği için genelde timus BT görüntülemesi yapılır. Özellikle AKR antikör pozitif vakalarda timusta histopatolojik veya morfolojik değişiklikler saptanır: bunlar çocukluk yaş grubunda genellikle timus hiperplazisi olup, timoma bu yaş grubunda çok seyrek görülür. [6, 58]

2.8. Miyasteni tedavisi

Tedavinin amacı nöromusküler bileşkede asetilkolin düzeyini artırarak, immun cevabı düzenleyen ilaçlar veya ameliyatla anormal antikör üretimini baskılayarak NMK'da iletimi sağlamaktır. JM tedavisinde tedavi seçenekleri üç ana başlık altında ele alınır: antikolinesteraz inhibitörleri, immünmodülör tedavi ve cerrahi tedavi. [6, 59]. Prepubertal çocuklarda tedavi kararı verilirken büyüme ve bağışıklık sisteminin gelişimi göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca JM nadir görülen bir hastalık olduğu için tedavi seçeneklerini karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle genel olarak geriye yönelik çalışmalardan ve bir ölçüde de yetişkinlerde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler uygulanır, ancak çocuk popülasyonundaki spesifik farklılıklar göz önüne alınmalıdır. Remisyon sağlama döneminde, büyüyen organizma üzerinde olası uzun süreli yan etkileri nedeniyle immünosupresif ve immünomodülör tedavi kullanımında bir denge olmalıdır.

2.8.1. Asetilkolinesteraz inhibitörleri

Miyastenia gravis için asetilkolin esteraz inhibitörlerinin ilk kullanımı 1934 yılında başlamıştır. [60] AKEİ'leri sinaptik boşlukta kolinesteraz düzeyini yükseltmekle NMK'da iletimi artırarak kas gücünde geçici güclenme sağlar. Piridostigmin (Mestinon), daha iyi yan etki profili ve daha uzun etki süresi nedeniyle neostigmin (Prostigmin) ve ambenonyum klorid (Mytelase)'e tercih edilir. Çocuklarda piridostigmin için başlangıç dozu her 4-6 saatte 1 mg/kg'dır. Daha büyük çocuklar yetişkin dozu (60 mg, 6-8 saatte bir) kullanabilir. Doz ayarlamaları hastalığın şiddetine ve hastanın günlük aktivitesine göre değişir. Bu konuda

ebeveynin ve büyük çocuklarda hastaların kendisinin gözlemleri göz önünde bulundurulmalıdır. Yetişkinlerde önerilen maksimum doz her 3 saatte 120 mg'dır. Çocuklarda maksimal doz hakkında yeterli veriler henüz yoktur. Yüksek dozların herhangi bir yararlı etki yaratması pek olası değildir. Pıridostigmin genellikle çocuklar tarafından iyi tolere edilir; Bununla birlikte, ailelere, karın krampları ve diyare gibi muskarinik yan etkilerin yanı sıra aşırı kolinerjik senaryo konusunda bilgi verilmesi gerekir. En olası yan etkileri bulantı, terleme, pupillerde daralma, ishal, hipersalivasyon, hipotansiyon ve bradikardidir. Yan etki görüldüğünde ilacın dozu azaltılır, bazen de ilaç tamamen kesilebilir. AKE inhibitörleri genel olarak tedavide ilk seçenektir. Hastalığın saf okuler formunda bazı hastalar AKE inhibitörlerinin tekbaşına kullanımından fayda görürken hastalığın jeneralize formunda çoğu hasta ek tedaviye gerek duyabilirler. Bu hastalarda, daha etkili tedaviyi erteleyebileceği için, AKEİ'lerle uzun süre beklemek yerine diğer tedavi seçeneklerinin denenmesi önerilir. [61] Anti-muSK antikoru pozitif miyasteni hastaları AKEİ'lere daha az cevap verir, bazıları klinik kötüleşme ve yan etkiler gösterebilir. [62]

2.8.2. İmmunomodulatör tedaviler

Miyastenide kullanılan standart immünmodulatör (İmM) tedaviler kortikosteroidler, intravenöz immüoglobülinler, plazmaferez ve steroidden koruyucu immünosupresanlardır. İmM tedavinin etkinliği çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir. [63, 64]

Plazmaferez

Plazmaferez veya intravenöz immünglobulin (IVIG) ile immüno-modülasyon klasik olarak, timektomiden önce major alevlenme, miyastenik kriz, preoperatif ve postoperatif optimizasyon veya immünsüpresif ilaçları tolere edemeyen veya yanıt vermeyen çocuklarda uygulanır. [65] Erişkin popülasyonlarında plazmaferez ve IVIG etkinliklerini karşılaştıran randomize klinik çalışmalarda, etkinlikleri, fayda süreleri ve güvenlik profilleri bakımından benzer oldukları gösterilmiştir.[66] Bu konuda pediatrik popülasyonda çalışma azdır. Bir Cochrane incelemesi (2011) jeneralize MG olan 148 erişkin vakasını içeren 4 randomize kontrollü çalışmayı araştırdı. Birçok olgu sunumunda plazmafarenin özellikle miyastenik krizde faydalı

olduğunun bildirilmesine rağmen, plazmaferez tedavisinin faydalı olduğu 3 çalışmada zayıf statistik güçle gösterildi. Bir çalışmada ise İVİG ve plazmaferez arasında anlamlı bir fark olmadığı ortaya kondu. Plazmaferezde dolaşımdaki otoantikörler, dolaşımdan geçici olarak çıkarılan kan filtreleme yoluyla fiziksel olarak uzaklaştırılır. İki büyük damar yolu veya venöz erişimi iyi olmayan hastalarda santral bir kateterle uygulanır. Tipik bir tedavi süresince, yaklaşık toplam vücut hacmi plazma süzülür ve protein kaybı, insan serum albumininin (veya koagülopatilere ilişkin bir endişe olduğunda taze dondurulmuş plazma) enfüzyonu ile yerine konulur. Daha küçük yaştaki çocuklarda ve periferik erişim yoluyla plazmaferezisi alamayan diğer kişilerde, İVİG gibi diğer İmM tedavilerin kullanılması tercih edilebilir. Plazmaferez için merkezi hatların kullanımı sepsis riski taşımaktadır. Özel tasarlanmış port kullanımı enfeksiyon riskini azaltmakta yararlıdır. Plazmaferez ile başlangıç tedavisi, iki günde bir aralıklarla toplam üç ila beş değişim gerektirir. Miyastenik kriz vakalarında, gerektiğinde art arda yapılabilir. Tedavi yanıtına bağlı olarak bazen hastalar haftada bir veya 4-6 hafta aralıklarla ayaktan tedavi alabilirler. Plazma değişimi aşamalı olarak azaltılır. Çocuklar bu tedaviyi genel olarak iyi tolere eder. Kronik kullanımda görülen en sık yan etki anemidir. Daha az görülen yan etkileri ise hipotansiyon, hipoalbuminemi, hipokalsemi ve koagülopatidir. Plazma değişiminin, muSK antikoru pozitif miyastenili hastalarda hem akut hem de kronik tedavi olarak yararlı olduğu kanıtlanmıştır. [49]

İntravenöz immünoglobulin tedavisi

İntravenöz immunoglobulin tedavisi çocuklarda çeşitli otoimmün nörolojik ve non nörolojik hastalıklarda başarıyla kullanılır. Her yaştan JM hastalarında da başarıyla kullanılmıştır. Genel olarak plazmaferez için optimal damar yolu bulunmayan hastalarda ilk tercih İmM tedavi yöntemidir. Genellikle iyi tolere edilmekle birlikte bulantı, kusma, baş ağrısı, aseptik menenjit ve nadir de olsa böbrek yetmezliği gibi yan etkileri vardır. [22] İgA eksikliği olanlarda şiddetli allerjik reaksiyon geliştirir. Başlangıç dozu 2gr/kg olup 2-5 gün süreyle damardan verilir. İdame tedavisinde 4hafta arayla 2 gün içinde 1gr/kg verilir. Etkisi ilk hafta görülmekle birlikte 2-6 hafta sürebilir. Cochrane çalışmalarında etkisinin plasebodan

üstün, plazmaferezle aynı olduğu gösterilmiştir. Erişkinlerde yapılan randomize çalışmalarda 2gr/kg 2günlük tedaviyle, 1gr/kg 1 günden fazla verilen tedavi rejimleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. [67] İVİG tedavisi muSK Ak pozitifliği olan MG hastalarında (immunosupresif tedavi ile birlikte) hem akut hem de kronik dönemlerde etkilidir. Hafif ve okuler MG hastalarında kullanımı kesin değildir. Akut olmayan durumlarda genel olarak refrakter MG'de ya da diğer immunsupresif tedavilere kontrendikasyon olan durumlarda tercih edilir. Klinik araştırmaların İVİG ve Plazmaferez tedavi etkinliğinin miyastenik krizde aynı olduğunu göstermesine rağmen bu yöndeki uzman görüşlerine göre miyastenik krizde plazmaferez hem etkinlik hem de daha hızlı etki açısından İVİG'e göre daha üstündür. [68] Bu iki tedavi seçeneği kararı hastaların komorbidite durumuna (plazmaferez sepsiste, İVİG böbrek yetmezliğinde, hiperkoagulopati durumunda ve İVİG'e karşı allerji durumlarında kontrendikedir) ve ulaşılabilirliğine göre verilir.

İmmünosupresif tedavi seçenekleri

Steroidler. Otoimmünite MG hastalarının patofizyolojisinin esasını oluşturduğu için immunsupresif tedavisini mantıklı olarak gündeme getirir. MG tedavisinde çeşitli immunsupresif ajanlar kullanılmakla birlikte steroid tedavisi en fazla kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Refrakter olgularda diğer seçenekler de kullanılır. Erişkinlerde yapılan retrospektif çalışmalarda oral steroidlerin hastaların %80.2'de belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir. [69] Aynı çalışmada tedaviye yanıtın ilk 2-3 haftada başladığı, maksimum etkininse birkaç ay içerisinde görüldüğü belirtilmiştir. Çocuklarda yapılan bir retrospektif çalışmada prednizolonun %60 hastada etkili olduğu gösterilmiştir. [44] Steroid tedavisi alan hastalarda yan etki olarak kas güçsüzlüğünün ilk 3 haftada geçici olarak kötüleşmesi, hatta entübasyon gerektiren solunum yetmezliği görülmesi mümkünse de çocuklarda ve başlangıç dozu yüksek tutulmadığında nadirdir. Generalize JM hastaları oral steroid tedavisinden fayda görürler. Bu nedenle AKEİ başlanan hastalarda yanıt yetersizse tedaviye steroid eklenir. Bazi yazarlar timektomi sonrası oral steroid başlamayı tercih ederler. [44] Timektomi öncesi hastanın klinik durumunu iyileştirmek, timektominin faydasını beklerken o sürede semptomları kontrol altına almak amacıyla oral steroidler verilir. Oral steroid tedavisi timektomiden sonra remisyon ihtimalini artırmaz. Doz,

değişmektedir: bazı yazarlar prednizolon başlangıç dozunu 'yüksek doz' olarak başlamayı (1-2mg/kg/gün maksimum 60-80mg/gün), diğerleri ise 'düşük doz' (0.2-0.5mg/kg/gün) olarak başlayıp klinik yanıtı göre kademeli olarak artırmayı önerirler. Yüksek doz oral steroid başlandığı durumlarda hastanın yan etkiler açısından yatırılarak izlenmesi gerekir. Üç-6 hafta sonra yanıt alındığında güneşli rejime geçilir. Düşük dozla güneşli rejimle uzun süre tedavide yan etki günlük ve yüksek dozlu rejimlerle kıyasla daha azdır. Düşük doz steroid tedavisinin amacı semptomları kontrol altına alabilen minimum dozun bulunmasıdır. [70] Oral steroidlerin okular MG'de özellikle prepubertal hastalarda kullanımı tartışmalıdır. Prepubertal yaşta hastalığın spontan remisyon ihtimalinin yüksek, jeneralize forma ilerleme riskinin düşük olması nedeniyle steroid kullanılmaması tercih edilir. Steroid tedavisinin uzun süreli kullanımı büyüme geriliği, kilo alma, hipertansiyon, katarakt gibi yan etkilere yol açar. Bunun dışında steroidle "pulse" terapinin çocuklarda etkileri hakkında yeterli veri olmamasından dolayı ancak kriz hallerinde verilir. [71]

Azatiopirin. Purin analogu olup B ve T hücre proliferasyonunu baskılar. Tek başına, steroid veya diğer immunsupresif tedavilerle birlikte kullanılabilir. JM'de sitotoksik ilaçlar içerisinde sık kullanılan ilaçlardan biri olup başlangıç dozu 0.5-1mg/gün'dür. Doz dört haftalık aralıklarla 0.5mg/kg/gün artırılarak 2.5mg/kg/gün (maksimum 150-200mg/gün) hedef dozuna çıkılır ve total doz gün içerisinde ikiye bölünerek verilir. [72, 73] Çoğu zaman terapötik etki 4-12 ay içerisinde görülür. Olası yan etkileri grip benzeri semptomlar, mide-bağırsak rahatsızlığı, pankreatit, karaciğer enzimlerinde yükselme, lökopeni, anemi, trombositopeni ve saç dökülmesidir. Yan etkileri nedeniyle 1-2 yıldan fazla kullanımı önerilmez. [59]

Siklosporin A. Azatiopirine intolerans veya cevapsızlık durumunda ikinci sıra ilaç gibi kullanılabilir. JM vakalarında kullanımına dair az sayıda veri vardır. Yan etkileri saç dökülmesi, bulantı, kusma, kemik iliği baskılanması, sistit ve malignansidir. Cochrane verilerine göre tekbaşına veya steroidle birlikte kullanıldığında bir yıl içerisinde MG hastalarında iyileşme görülebilir. [74]

Mikofenolat mofetil. Purin sentezini blok ederek selektif olarak B ve T hücre proliferasyonunu baskılar. Tek başına veya kortikosteroidlerle birlikte kullanılabilir. Maksimum etkisini bir yıl sonra gösterir. [75]

Takrolimus. Etkisi mekanizması interlökin 2'yi baskılamaktır. Etkinlik çalışmaları, yetişkinlerde ve postpubertal çocuklarda takrolimus ile semptomların erken ve devamlı düzeldiğini göstermiş, prednizolonun dozunun azaltılmasına ve bazende tamamen kesilmesine olanak bulunmuştur. Etkisini genel olarak 6ay içerisinde gösterir. [76] Üç yaşında bir kız çocuğunda refrakter saf oküler miyastenide takrolimusun yardımcı tedavi olarak başarılı bir şekilde kullanıldığı bir olgu bildirilmiştir [77]. Takrolimus'un çocuklarda güvenliği soru işaretlidir. Yan ilaç düzeyinin yakın takib edilmesi gerekir: çocuklar için 5ng/mL gibi ortalama serum konsantrasyonunun güvenilir ve tehlikesiz olduğu kabul edilmiştir. Uzun süreli ilaç kullanımı ile enfeksiyon riski artabileceğinden, hepatit, tüberküloz, HIV enfeksiyonu veya mantar enfeksiyonu gibi her türlü ciddi enfeksiyon, ilacın kullanımını kısıtlar. Yapılan çalışmalarda hafif başdönmesi ve gastroentestinal yan etkileri bildirilmiştir.

Ritüksimab. Hastalığın patogenezinde B hücrelerin ürettiği antikolar önemli rol aldığı için kimerik anti CD-20 antikoru olan Ritüksimab AKRAk pozitif MG vakalarında kullanılır. Aynı zamanda Rituximab, seronegatif hastalara da başarıyla uygulanmış ve tam klinik remisyona götürmüştür. [78, 79]JM'de ritüksimab kullanımı konusundaliteratürdeki veriler sınırlıdır. Bununla birlikte, rapor edilen tüm vakalar, AKR veya muSK'a karşı antikoları olan genç kızlardı.Rituximab'ın MGde uygulanması için genel kabul görmüş protokol yoktur. En yaygın protokol, onaylanmış lenfoma rejimi gibi, 4 ardışık hafta boyunca haftada bir kez infüzyonu (375 mg / m²) içerir. Literatürde bildirilen juvenil miyasteni gravis vakalarının tümü bu rejim ile tedavi edilmiştir. JM vakalarında uzun süreli rituximab kullanımı ile değişik veriler vardır.Wylam ve ark. 1aylık Ritüksimab kullanımı sonrasında hastaların iyileştiğini ve daha ileri tedavi desteği olmaksızın steroid tedavisini kestiklerini bildirmişlerdir. [80]Lindberg ve Bokawera, ritüksimab kullanan birkaç hastada tedaviye 8ay devam ettiklerini, sonrasında hastanın solunum fonksiyonlarında ve kas gücünde iyileşme olduğunu bildirmişlerdir. [81]Genel olarak ritüksimab iyi tolere edilir, ciddi yan etkileri yoktur ve hemen hemen tüm MG vakalarında belirgin klinik düzelme sağlar. İzlemde ilacın etkinliği, otoantikor seviyelerinin azalması ölçülerek gösterilebilir.JM tedavi seçenekleri hastalığın klinik formuna göre aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. [11]

Tablo 6. JM kliniğine göre tedavi seçenekleri

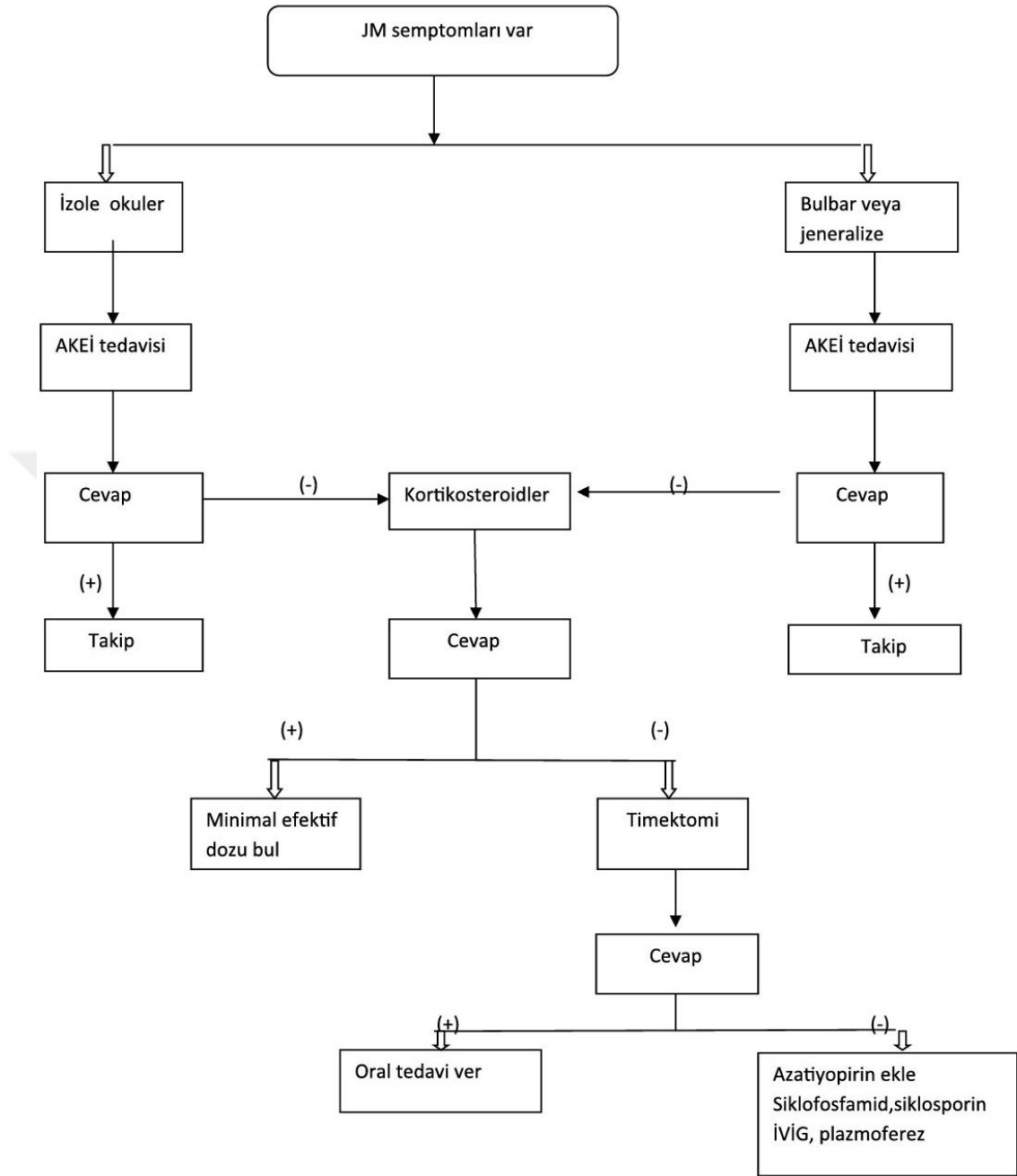
Klinik özelliği	1. sıra tedavi seçeneği	Ek tedavi	Açıklama
İzole okuler	Piridostigmin	Aralıklı steroid tedavisi	Timusta patoloji varsa veya uzun dönem immunsupresan gerekiyorsa timektomi düşün
Jeneralize kas zayıflığı	Piridostigmin+steroid	Uzun süreli immunsupresan ekle	Timektomiye hazırlan
Orta-şiddetli bulbar semptomlar veya solunum yetmezliği	Piridostigmin+steroid+ Plazmaferez/IVIG	Uzun süreli immunsupresan ekle	Timektomiye hazırlan

2.8.3. Cerrahi tedavi

Blalock ve ark. 1939'da kistik bir timik tümörün çıkarılmasından sonra 21 yaşında bir kızda jeneralize MG'nin remisyona girdiğini bildirdi. Daha sonra, Blalock ve ark., timoması olmayan MG hastalarında timektomi yaparak, timus bezlerinde hiperplazi buldular ve hastalarının en az yarısında iyileşme bildirdiler. Bu raporlardan sonra timoma olsun ya da olmasın, timektomi MG için bir tedavi şekli olarak yaygın kabul gördü. Timus'un JM'nin etiopatojenezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Timik germinal merkezlerin kaybolması antikor üretimini ve çeşitlendirmeyi durdurduğundan, timektomi geçerli bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır. [58] JM hastalarının %83'de timik hiperplazi, %3.8'de ise timoma saptandığını gösteren çalışmalar vardır. [13] Literatürde prepubertal JM hastalarında timektomi sonrası hastalığın remisyona girdiğini destekleyen araştırmalar mevcuttur. [82, 83] Erişkin hastalarda timektomi hastalığın başlangıcından sonraki ilk bir yılda yapıldığında remiyon oranları yüksek olmaktadır. [82, 83] Bu nedenle, generalize hastalık durumunda timektomi mümkün olduğu kadar erken önerilir. Ancak erken çocukluk döneminde MuSK antikor pozitif MG'li olgularda timektomiden açık bir yarar olduğu ispatlanmamış, hatta timektomiden sonra semptomlarda daha da bozulma olduğu bildirilmiştir. [53, 62] Seronegatif MG ve özellikle JM'de timektominin yeri tartışmalıdır. Timektomiden önce hastalar klinik olarak stabil olmalı, aksi takdirde postoperatif komplikasyonlar beklenmelidir. Timektomi sonrası

prepubertal çocuklarda uzun süreli takip çalışmaları halen devam etmektedir. Prepubertal hastalarda, cerrahi tedavi olmadan spontan remisyon oranı daha yüksek olduğu ve timusun immüniteye etkisi daima bir soru işareti yarattığı için, timektomi için doğru zamanı belirlemek zor olmaktadır. Açık kalp ameliyatı nedeniyle bebeklik döneminde timektomi yapılan çocuklarda aşı sonrası antijenlere bağışıklık cevabı gecikmektedir. [84] Erişkinlerde yapılan 15 çalışmadan 7'sinde timektomi sonrasında hastaların ilaçsız takip edildiği, 12 çalışmada timektomi sonrasında ilaçlı veya ilaçsız asemptomik hastalık, yine 13 çalışmanın 8'inde hastalarda iyileşmenin olduğu görülmüş ve timektomi ile olumsuz bir gözlem yer almamıştır. Kontrollü çalışmalara dayanarak timektomi yapılan MG hastalarında ilaçsız remisyona girme oranında 2 kat, asemptomik olma oranı 1.6kat, iyileşme oranlarının da 1.7 kat arttığı gösterilmiştir. [85] Mantegazza ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada farklı cerrahi tekniklerle yapılan timektomi sonrasında sonuçlara bakılmış. transsternal ve transservikal teknikler karşılaştırılmış, transservikal tekniğin daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. [86] Timektominin komplikasyonlarına bakıldığında 1970 öncesinde perioperatif komplikasyon %5-15 arası iken, sonrasında %1'lerin altına inmiştir. [87] Cerrahin deneyimine bağlı olarak, torakoskopik teknikler veya genişletilmiş transsternal yaklaşım kullanılır. İlk sırada torakoskopik teknikler önerilir, ancak bunlar uzmanlaşmış merkezlerle yapılmalıdır. [88, 89]

Şema 2 JMG'nin tedavi şeması



2.9. Ayırıcı tanı

Çocukluk çağında JM'yi kalıtsal nöromusküler hastalıklardan ayırmak gerekir. Erişkinlerle kıyasla JM'de yönlendirmeler ve teşhis hataları daha fazla görülmektedir. Çocuklarda KMS, Mitokondrial sitopatiler, Miyopatiler, nörotoksin maruziyeti, Guillain-Barre sendromu, Multiple Skleroz, Akut Dissemine Enfalomiyelit, hipotiroidi, beyin sapı tümörleri ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Hastalığın çoğu zaman bilateral veya tek taraflı pitozisle başlaması, intrakraniyel basınç artışı semptomlarının olmaması, kas güçsüzlüğünün gün içerisinde dalgalanma göstermesi, antikor pozitifliği, elektrofizyolojik çalışmalar, kraniyel görüntülemelerin normal olması, göğüs tomografisinde timus bulgularının olması ile diğer nedenlerden ayırt edilebilir. Şüpheli vakalarda AKEİ'lerle deneme tedavisi yapılabilir.

Tablo 7. JM ayırıcı tanısı [11]

Hastalık	Ayırıcı tanı
Konjenital Miyastenik sendrom	Genellikle erken çocuklukta görülebilir Ailesel özellikler, eklem kontraktürleri, ateşli enfeksiyon dönemlerinde apne KMS için genetik testler
Mitokondriyal sitopatiler	Genellikle diğer sistem semptomları, mental belirtiler veya epileptik nöbetler görülür Kas biyopsisi
Miyopatiler	Konjenital miyopatiler ve muskuler distrofiler. Belirgin kas zayıflığı miyopati ve distrofilerin diğer özellikleri mevcuttur CK ve kas biyopsisi
Nörotoksinler	Botulizm, venom. Ayırıcı tanı bazen zor olabilir
Guillain-Barre sendromu	Semptomların distalden başlayıp yukarı doğru çıkması, istirahatle kas yorgunluğunun geçmemesi BOS'ta tetkikler
Kronik progressif bulbar paralizi (Fazio-Londe hastalığı)	Diğer kraniyel sinir tutulumu Genetik tahliller
Akut Dissemine Ensafalomyelit	Ensefalopati, kraniyal MRG bulguları
Multipl Skleroz	Klinik özellikleri, kraniyal MRG bulguları
Beyin tümörleri	İntrakraniyel basınç artışı, göz dibi, kraniyal görüntüleme bulguları
Hipotiroidi	Klinik bulgular, Tiroid fonksiyon testleri

3. ÇALIŞMANIN AMACI

3.1. Hastalar ve yöntem

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun, 06.02.2018 tarih ve GO 18/119 sayılı karar numaralı yazısı ile onay alınmıştır. Çalışmanın olgularını HÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk nöroloji Bilim Dalı'na 2010 Ocak-2017 Kasım ayları arasında başvuran 2-18 yaş arasında JM hastaları oluşturmaktadır. Çalışma retrospektif nitelikte olup hastaların demografik verileri, klinik-laboratuvar bulguları dosyalarından alındı. Bu dosyalar sorumlu ve yardımcı araştırmacılar tarafından incelenerek JM kriterlerini karşılayan hastalar seçildi. JM tanısı olan toplam 50 hasta ele alındı. Hastalığın başlangıç semptomları okuler, okuler-bulber (kraniyel kasları tutan) ve sistemik (generalize-tüm kasları tutan) şeklinde düzenlendi.

3.2. Çalışmaya alma ölçütleri

- 2-18 yaş aralığında olmak
- Juvenil Miyasteni hastalığı olmak

3.3. Çalışma dışı tutma ölçütleri

- 2 yaşın altında olmak
- 18yaştan büyük olmak
- Konjenital MS tanısı bulunmak

Araştırma verisi “SPSS (Statistical PackageforSocialSciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)”aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi (Fisher's Exact Test) uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında 25'i kız (%50), 25'i erkek (%50) toplam 50 hasta incelendi. Yaş dağılımında 26 hasta (%52) 10 yaşından küçük, 10 hasta 15 yaşından büyük olup bu 3. grupta kız hastalar çoğunlukta idi. (Tablo8). Hastaların 7'sinde (%14) anne-babada akrabalık öyküsü, 15 hastada (%30) birinci/ikinci dereceden akrabalarında otoimmün hastalık öyküsü vardı: 8 (%53) otoimmün tiroidit, 3 (%20) romatoid artrit, 2 (%13) Akut Romatizmal Ateş (ARA), 2 (%13) miyastenia gravis (Grafik 1). Hastaların çoğunluğu termde doğmuştu (n=48, %96), ve sadece 3'ü bir başka sağlık sorunu taşımaktaydı (ARA, otoimmün tiroidit, obezite).(Grafik 1).

Tablo 8. Hastaların cins ve yaş dağılımı

Bakılan parametre	Sayı (%)
Erkek	25 (50)
Kız	25 (50)
<10yaş	26 (52)
Erkek	15 (57.7)
Kız	11 (42.3)
10-15yaş	19 (38)
Erkek	9 (47.4)
Kız	10 (52.6)
>15yaş	5 (10)
Erkek	1 (20)
Kız	4 (80)

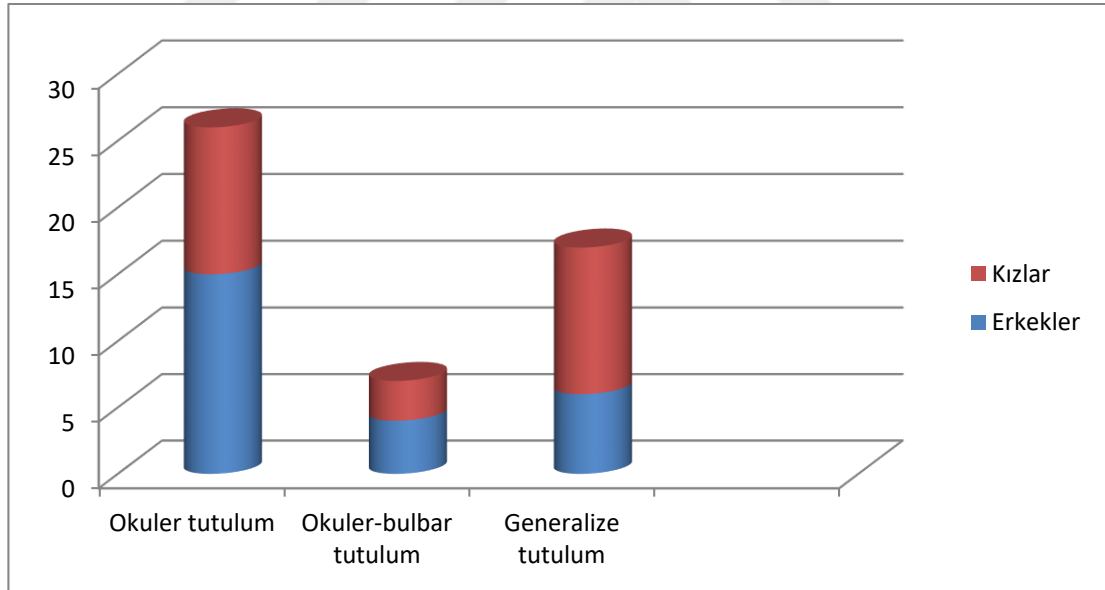


Grafik 1. JMIG hastalarının 1.ve 2. dereceli akrabalarında otoimmün hastalıkların dağılımı

Hastalığın median başlama yaşı 107.84 ay (24-180 ay) idi. Tutulum paterni 26 hastada (%52) saf okuler, 7 hastada (%14) okuler+bulbar, 17 (%34) hastada ise generalize biçimdeydi. Tablo 9'da görüldüğü gibi 10 yaş altı hasta grubunda daha çok okuler tutulum olup, okuler + bulbar tutulumu olan tüm hastalar 10 yaş üstü gruptaydı ($p<0.0002$). Hastaların başvuru semptomlarının cins dağılımı Grafik 2'de verilmiştir.

Tablo 9. Başvuru semptomların yaş dağılımı

Hastaların yaş dağılımı	Okuler		Okuler-Bulbar		Generalize	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<10 yaş	20	76.9	-	-	6	23.1
10-15 yaş	5	26.3	9	47.4	5	26.3
>15 yaş	1	20	2	40	2	40



Grafik 2. Başvuru semptomlarının cins dağılımı

Antikor paneline bakıldığında toplam 48 hastada (%96) AKR AK'na bakıldı. Bunlardan 27 (%56.25) hastada pozitif, 21 hastada (% 43.75) ise negatif olarak geldi. AKR AK' sonuçlarının yaş gruplarına göre sonuçları Tablo 10'da özetlenmiştir. Kanda Anti-MuSK antikoruna bakılmış olan 12 hastanın 6'sında (%50)

pozitif bulunmuştu; anti-MuSK antikor pozitifliği kız-erkek farkı göstermiyordu(bakılan 6erkek hastanın 3'ü, 6kız hastanın da 3'ünde pozitif).

Tablo 10. AKR AK bakılmasının yaş grupuna göre dağılımı

Yaş grupları	AKRAK			
	Bakıldı		Bakılmadı	
	sayı	%	sayı	%
10 yaştan küçük	26	100	-	-
10-15 yaş arası	17	89.5	2	10.5
15 yaştan büyük	5	100	-	-

Tablo 11. AKR AK değerlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	AKR AK sonucu			
	pozitif		Negatif	
	sayı	%	sayı	%
10 yaştan küçük	14	53.8	12	46.2
10-15 yaş arası	11	64.7	6	35.3
15 yaştan büyük	2	40	3	60

AKR Ak ve Anti-MuSK antikorlarının her ikisi de pozitif çıkan vaka saptanmadı. AKR Ak'u negatif saptanan ve aynı zamanda Anti-MuSK antikor düzeyi bakılan 6 hastada Anti-MuSK pozitif bulundu. AKR AK ve Anti-MuSK antikorlarının hastalığın başvuru semptomları ile ilişkisi aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Tablo 12. AKR AK ve başvuru semptomlarının ilişkisi

AKR AK	Okuler		Okuler-Bulbar		Generalize	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Pozitif	12	50	3	42.9	12	70.6
Negatif	12	50	4	57.1	5	29.4

Tablo 13. Anti-MuSK antikoru ve başvuru semptomlarının ilişkisi

Anti-MuSK	Okuler		Okuler-Bulbar		Generalize	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Pozitif	4	80	2	50	-	-
Negatif	1	20	2	50	3	100

Tablo 14. AKR AK ve Anti-MuSK antikorlarının cins dağılımı

Cins	AKR AR		Anti-MuSK	
	Sayı	%	sayı	%
Erkekler				
Bakıldı	23	92	6	24
Pozitif	13	56.5	3	50
Negatif	10	43.5	3	50
Bakılmadı	2	8	19	76
Kızlar				
Bakıldı	25	100	6	24
Pozitif	14	56	3	50
Negatif	11	44	3	50
Bakılmadı	-	-	19	76

Tablo 15. Anti-MuSK antikor değerinin yaş grupları üzere dağılımı

Yaş grupları	Anti-MuSK antikoru			
	Pozitif		Negatif	
	sayı	%	sayı	%
10 yaş altı	3	75	1	25
10-15 yaş arası	-	-	5	100
15 yaş üstü	3	100	-	-

Anti-MuSK antikoru 10 yaş altı ve 15 yaş üstü hastalarda pozitif saptandı

Hastaların 31'ne (%62) tanı sırasında EMG yapılmış, 19'na (%38) yapılmamıştır. EMG yapılan hastaların 6'sının (%19.4) EMG sonucu normal, 25 hastanın (%80.6) ise hastalıkla uyumlu olarak sonuçlanmıştır. Tablo16

Tablo 16. EMG'nin cinsler üzere dağılımı

Elektromiyografik özellik	Erkek		Kızlar	
	Sayısı	%	sayısı	%
Yapıldı	16	64	15	60
Normal	4	25	2	13.33
MG ile uyumlu	12	75	13	86.67
Yapılmadı	9	36	10	40

Yaş gruplarına göre hastaların EMG paterni Tablo 17'de verilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi büyük yaş grubunda olan tüm hastalara EMG yapılmış ve tümünde hastalıkla uyumlu bulunmuştur.

Tablo 17. Yaş gruplarına göre EMG paterni

EMG yapılma durumu	10 yaş altı		10-15yaş arası		15yaş üstü	
	Sayı	%	sayı	%	sayı	%
EMG Yapıldı	14	53.8	12	63.2	5	100
Normal	5	35.7	1	8.3	-	-
Hastalıkla uyumlu	9	64.3	11	91.7	5	100
EMG Yapılmadı	12	46.2	7	36.8	-	-

EMG paterninin hastalığın başvuru semptomlarına göre dağılımı tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. EMG paterni ve başlangıç bulguların dağılımı

EMG paterni	Okuler		Okuler-Bulbar		Generalize	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Normal	4	33.3	1	16.7	1	7.7
Hastalıkla uyumlu	8	66.7	5	83.3	12	92.3

Göğüs BT çekilme oranı, cins ve yaş dağılımları Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. Göğüs BT sonuçlarının cins dağılımı

Göğüs BT	Erkekler		Kızlar	
	Sayı	%	sayı	%
Çekildi	14	56	17	68
Normal	8	57.1	13	76.5
Timik patoloji	6	42.9	4	23.5
Çekilmedi	11	44	8	32

*Patoloji saptanan hastalar: 8 (%80) hiperplazi, 1(%10) atrofi, 1(%10) kist.

Tablo 20. BT çekilme durumunun yaş dağılımı

BT çekilme durumu	10yaş altı hastalar		10-15yaş arası		15 yaştan büyük	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Çekildi	14	53.8	15	78.9	2	40
Normal	11	78.6	9	60	1	50
Timik patoloji	3	21.4	6	40	1	50
Çekilmedi	12	46.2	4	21	3	60

Hastaların klinik durumunda göre göğüs BT çekilmesi durumu aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. (Tablo 21)

Tablo 21. BT çekilme durumunun hastaların başvuru şikayetine göre dağılımı

BT çekilme durumu	Okuler		Okuler-Bulbar		Jeneralize	
	sayısı	%	sayısı	%	sayısı	%
Çekildi	13	50	5	71.4	13	76.5
Normal	10	38.5	2	28.6	9	52.9
Hiperplazi	2	7.7	3	42.9	3	17.6
Atrofi	1	3.8	-	-	-	-
Kist	-	-	-	-	1	5.9
Çekilmedi	13	50	2	28.6	4	23.5

Tedavi yanıtları açısından, 50 hastanın 16'sında (%32) antikolinesterazlara yanıt alındığı, 34 (%68) hastada ise alınmadığı görüldü. Yaş grupları bakımından 1. grupta (<10 yaş) toplam 10 (%38.5) hastada, 2. grupta (10-15 yaş) 4 hastada (%21.1) ve 3. grupta (>15 yaş) 2 hastada (%40) antikolinesteraz tedavisine yanıt alındı. Cinslere göre dağılım Tablo 22' de verilmiştir.

Tablo 22. AKE tedavisine yanıtın cinsler üzere dağılımı

AKE tedavisine yanıt	Erkekler		Kızlar	
	sayı	%	sayı	%
Hasta sayısı	25	100	25	100
Tedaviye yanıt				
Alındı	12	48	4	16
Alınmadı	13	52	21	84

Antikolinesteraz tedavisine yanıt erkeklerde ve saf okuler şikayetlerle başvuran hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.014$ ve $p<0.0082$).

Antikolinesteraz tedavisine yanıtla hastaların başvuru semptomları arasındaki ilişki tablo 23'te özetlenmiştir.

Tablo 23. Antikolinesteraz tedavisine yanıtın başvuru semptomları üzere dağılımı

Antikolinesteraz yanıtı	Okuler		Okuler-Bulabr		Jeneralize	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Oldu	12	46.2	1	14.3	3	17.4
Olmadı	14	53.8	6	85.7	14	82.4

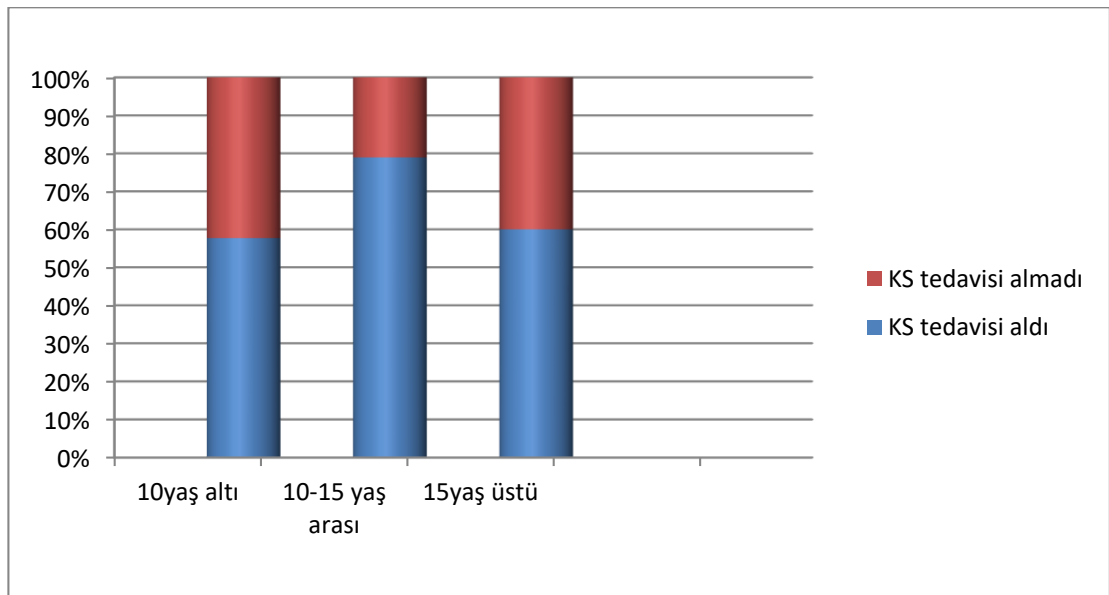
Kortikosteroid (KS) tedavisine bakıldığında, 50 hastanın 33'ü (%66) KS tedavisi almış, 17'si (%34) almamıştı. KS tedavisi alan hastaların cinslere göre dağılımı Tablo 24'de gösterilmiştir.

Tablo 24. KS alan hastaların cins'ler arası dağılımı

KS tedavisi	Erkekler		Kızlar	
	sayı	%	sayı	%
Aldı	12	48	21	84
Almadı	13	52	4	16

Çalışmadaki kız ve erkek hasta sayılarının eşit olduğunu göz önünde bulundurursak, kızların KS alma oranı erkeklere kıyasla daha fazla idi ($p < 0.006$).

Yaş gruplarına göre hastaların KS tedavisi alma yüzdeleri Grafik 3'de gösterilmiştir. KS alma oranı 10 yaş üstü hastalarda daha fazladır

**Grafik 3.** Yaş gruplarına göre hastaların KS alma oranları

Başvuru semptomları ve KS alımını kıyasladığımızda saf okuler semptomlarla başvuran hastaların 13'ü (%50), okuler+bulbar semptomlarla başvuran hastaların 6'sı (%85.7) ve yaygın tutulumla başvuran hastaların 14'ü (%82.4) KS tedavisi almıştı. KS kullanımının saf okuler şikayetlerle başvuranlarda en az olduğu görüldü.

İntravenöz immüoglobülin alan hastalar n=10 (%20) olup, yaş grupları arasında bu bakımdan fark yoktu (Grafik 4). Plazmaferez sadece 2 hastaya (%4) uygulanmıştı. Başvuru semptomları ile İVİG alımı arasındaki ilişkiye bakıldığında saf okuler semptomlarla başvuran hastaların 2'si (%7.7), okuler+bulbar semptomlarla başvuran hastaların 4'ü (%57.1), yaygın belirtilerle başvuran hastaların ise 4'ü (%23.5) İVİG almıştı. Okuler tutulumu olan hastaların İVİG alma oranı anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0.0013$)

Hastaların İVİG almasının yaş ve başvuru semptomları üzere dağılımı Grafi 4 ve tablo 25'te verilmiştir.



Grafik 4. Yaş gruplarına göre İVİG alma durumu

Tablo 25. İVİG alma durumunun başvuru semptomları ile ilişkisi

İVİG durumu	alma	Oküler		Oküler-Bulbar		Jeneralize	
		sayı	%	sayı	%	Sayı	%
Aldı		2	7.7	4	57.1	4	23.5
Almadı		24	92.3	3	42.9	13	76.5

Tablo 25'den görüldüğü gibi en fazla İVİG alan grup oküler-bulbar, en az alan grup ise oküler grup olmuştur.

Timektomi yapılan hasta sayısı 9 (%18, 5 erkek, 4 kız) olup timektomi yapılma oranı cinsler arasında fark göstermiyordu; genelde 10 yaşından büyük çocuklara ve en fazla oküler+bulbar gruba uygulanmıştı uygulanmıştı (Tablo 26 ve 27)

Tablo 26. Timektomi ve yaş dağılımı

Timektomi	10 yaş altı		10-15yaş arası		15yaş üstü	
	sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yapıldı	2	7.7	6	31.6	1	20
Yapılmadı	24	92.3	13	68.4	4	80

Tablo 27. Timektomi ve başvuru şikayetleri arasında ilişki

Timektomi	Oküler		Oküler-Bulbar		Jeneralize	
	Sayı	%'de	Sayı	%'de	Sayı	%'de
Yapıldı	2	7.7	3	42.9	4	23.5
Yapılmadı	24	92.3	4	57.1	13	76.5

Timektomi yapılan hastalardan AKR Ak bakılmış olan 8 vakanın 7'de (%87.5) AKR Ak pozitif, 1 vakada (%12.5) negatif; Anti-MuSKAk bakılan 2 hastadan 1'i pozitif, diğeri negatif idi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada JM tanısı konulan 50 hastanın hastalığının başlama yaşı, cins, hastalığın başlanma semptomlarının, aldığı tedavi, tedaviye yanıtı, antikor profili, görüntüleme ve elektrofizyolojik değerlendirme sonuçları incelenmiştir. Hastalığın ortalama başlama yaşı olan 8yaş 9 ay literatürdeki ortalama ile uyumludur. [47, 90, 91] Literatürde prepubertal dönemde genellikle kızlarda daha fazla görülen JM bizim serimizde erkeklerde fazla görüldü:10 yaş altında erkek/kız oranı 1.4:1, 10 yaş üstünde ise erkek/kız 1:1.4 şeklinde idi. [92, 93] On yaş altında, genel olarak prepubertal olarak adlandırılan grupta erkek çocukların daha fazla olması beklenmeyen bir sonuçtur. Literatüre baktığımızda prepubertal yaşın sınırı çeşitli çalışmalarda 9-12 yaş aralığında değişmektedir. [13, 94, 95] Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların puberteye girip-girmemesini net değerlendiremediğimizden, her iki cins için de geçerli olabilecek 10 yaşı sınır olarak belirledik. İkinci grup, 10-15 yaş arasında olan hastalarda pubertenin başlama olasılığı yüksektir; bu grubu pubertenin erken evresine, 15 üzeri grubu ise “orta pubertal dönem”de düşünmek mümkündür. Pubertal yaş gruplarında kızların sayısının daha fazla oluşu JMG'nin bilinen özellikleri ile uyumlu idi. [91, 96] Hastalığın başlangıç bulgularından saf okuler semptomlarla başvuran hasta sayısı daha fazla idi (tüm hastaların %52'si). Bu da literatür verileriyle uyumlu idi (%26-96). [13, 97] 15 yaşın üstünde saf okuler semptomlarla başvuran çok az hasta vardı. Okuler semptomlarla başvuran hastalar arasında erkeklerin, jeneralize semptomlarla başvuran hastalar arasında kızların daha fazla sayıda olduğu görüldü.

Daha önceki bir çalışmamızda, şimdiki çalışmayla benzer şekilde, saf okuler tutulum başvuran hastaların %50'sinde, AKR AK pozitifliği %40'ında tanımlanmıştıç cinsiyet dağılımında tüm yaş gruplarında kızların sayı daha fazla bulunmuş ancak farklı yaş sınırları alınmıştır. [91]

Tanısal yöntemlerden elektrofizyoloji hastaların %62'ne yapılmıştı; yaş dağılımında 10 yaş üstü hastalarda yapılma oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Teknik zorluklar ve uyum sorunları küçük çocuklara uygulamayı kısıtlamaktadır. Literatürde EMG'nin yapılması ve pozitiflik oranı bizim çalışmamızdakine benzer şekilde pubertal yaş grubunda ve özellikle kızlarda yüksektir. [97] EMG'nin normal olduğu grup,küçük yaş grubu ve erkekler olduğuna

göre bu gruba bu girişimsel ve hastaya acı veren yöntemin hic denenmemesi önerilebilir [98]

Serimizde AKR Ak'larının test edilme oranı yüksektir: 48/50. Pozitiflik oranı (%54), ancak 10-15 yaş arası ve yaygın tutulumu olanlarda sırası ile %64.7 ve %70.6 olup literatürdekine benzer özellikteydi. [9, 99] Pozitiflik oranımızın erkek ve kızlarda yaklaşık eşit olması, 15 yaş üstü hastalarda nisbeten düşük olması ise beklenen sonuçlar değildi. Literatürde JM kızlarda ve büyük yaşlarda daha fazla seropozitifdir (%86.3-100). [13, 97] Büyük yaş grubunda sayımızın az olması bunun bir nedeni olabilir.

Anti-MuSK antikorları toplam 12 hastada bakılmış, oküler tutulumu olan 4 hastada ve oküler+bulber tutulumu olan 2 hastada pozitif saptanmıştı. Literatürde Anti-MuSK antikorları ile ilgili fazla sayıda veri bulunmamaktadır. İlk tanımlandığında Anti-MuSK'nın daha ziyade yüz ve bulbar kasları tuttuğu, Pasnoor ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise jeneralize tutulumu olan hastalarda daha fazla görüldüğü belirtilmektedir; bizim çalışmamızda oküler ve oküler-bulbar tutulumu olan hastalarda daha fazla görüldü. Yine Anti-MuSK-pozitif miyasteninin diğer JM'lere göre ağır seyrettiği ve antikolinesteraz tedavisine dirençli olduğu bildirilmektedir. [52] Literatüre baktığımızda Anti-MuSK antikorunun kız hastalarda daha fazla pozitif geldiğini gösteren yayınlar olmasına rağmen bizim serimizde cinsler arasında dağılım eşitti. [100, 101]

Tanısal tetkikler arasında toraks BT, 31 hastaya yapılmış ve 10 hastada timusda bulgu saptanmıştı: verisi %30 civarında olan bu tetkikin değerli olduğu görülmektedir. Torakal BT en fazla 10-15 yaş gruplarında olan hastalara çekilmiş ve en fazla timik patolojide bu grupta (n=6) saptanmıştı. Ancak büyük yaş grubuna daha fazla BT yapılmış olması gerektiği görülmektedir. Hastalığın başvuru semptomları ve BT sonuçları arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmasa da BT'nin, gereken biçimde, bulguları saf oküler olmayıp daha yaygın olan gruba yapılmış olduğu görülmektedir.

Antikolinesteraz tedavi olarak tüm hastalarımız piridostigmin kullanmıştır. Yanıt baktığımızda AKEİ tedavisinin tek başına olumlu yanıt (toplam 16 hasta olumlu yanıt verdi) oluşturduğu gruplar erkek hastalar, 10 yaş altı ve 15 yaş üstü

hastalar, ve saf okuler gruplardır (12/26). Bu veriler literatürdekilerle benzerdi. [13, 94]

Kortikosteroid tedavisi 50 hastanın 33'üne verilmişti. Bunların 21'i kız olup kız-erkek farkı anlamlıydı. .Bu da kız hastalarda bulguların biraz daha şiddetli olduğunu düşündürmektedir. Steroid alan 33 hastanın 24'ü steroide yanıt vermiş, 9 hasta ise AKEİ+steroid tedavisine yeterli yanıt vermeyerek diğer tedavilere geçilmişti. KS tedavisine yanıt vermeyen 9 hastadan 1'i oküler, 4'ü oküler-bulbar ve 4'ü yaygın tutulumu olan hastalardı. Gerçekten de, oküler-bulbar ve jeneralize tutulumu olan hastalarda KS kullanımı -anamlı olmamakla birlikte- daha fazlaydı. Yaş gruplarına baktığımızda KS alma oranı 10 yaş üstü hastalarda prepubertal hastalarla kıyasladığımızda daha fazla idi. Bu cins ve yaş dağılımı literatürdeki verilerin çoğu ile uyumludur.[72, 92] Serimizde antikolinesteraz ve steroid tedavilerini birlikte kullanan hastaların çoğunlukla stabil seyrettiğini, diğer immunsupressif tedavilere ihtiyaç kalmadığını gördük. Steroid kullanımı, özellikle saf oküler ya da hafif formlarda kullanımı ile ilgili bir fikir birliği bulunmayıp, veriler daha çok erişkin çalışmalarından elde edilmektedir. [102]

Timektomi yapılan hastalara baktığımızda hepsinin 10 yaş üstü olduğunu gördük. Literatürde de timektomi daha fazla pubertal yaş grubunda yapılmıştır. [92] Literatürde minimum yaş sınırı belirtilmemekle birlikte timektomi yapılan en küçük yaşlar 2 ve 7.5 yaş olarak görüldü. [13, 103] BT'de timusunda patoloji saptanan hastalarda timektominin erken yapılması görüşü vardır. Timektomi yapılan 9 hastamızın 7'sinde AKR Ak, 1'inde Anti-MuSK pozitif, 1 hastada ise her iki antikor negatifti. Genel görüş, AKR Ak pozitif ya da tamamen seronegatif hastaların da timektomiye yanıt verebileceği, ancak Anti-MuSK Ak'lu miyasteninin yanıt vermeyeceği şeklinde olduğuna göre bir hastamıza timektominin gerekli olmadan yapıldığı düşünülebilir. Bu hastada Anti-MuSK pozitifliği, timektomiden sonra saptanmıştır. Buna karşılık Anti-MuSK pozitifliği saptanan 5 hastaya, AKRAk pozitif olan 20 hastaya da timektomi yapılmamış olması, bulguları şiddetli olmayan hastalar oluşlarına bağlıdır.

Her iki antikoru (AKR Ak ve Anti-MuSK) negatif gelen hasta sayısı 5'ti. Her iki antikor (AKR Ak ve Anti-MuSK) da negatif olan 5 hasta toplam hastaların %10'nu oluşturdu. Bu seronegatif MG grubunda 5 hastadan 3'de sistemik tutulum

vardı. Literatürde çift seronegatif hastalarla ilgili yayınlarda seronegatiflik oranının %15.2 olan çalışmalar vardır. [104]

İVİg, bekleneceği şekilde, okuler+bulbar ve jeneralize grupta daha fazla kullanılmıştı. Literatürde de genel olarak jeneralize MG olan hastalara kullanılmış. [105]. Miyastenik kriz bu 50 hastanın 2'sinde görülmüş ve bu iki hasta da plazmaferez ile tedavi edilmiştir. Bu iki hastanın 1'de AKR Ak, diğerinde ise Anti-MuSK pozitifliği vardı. Anti-MuSK pozitifliği olan hasta tedavide Mestinon ve steroid gerektirecek şekilde ciddi ve dirençli bulgularla seyretmiştir. Serimizde spontan remisyona gösteren hasta saptanmadı. Spontan remisyona bir anti-MuSK Ak'lu hastamızda 8 yıl süre ile görülmüş, bu olgu daha önce bildirilmiştir. [106] Bunun dışında literatürde MG'de spontan remisyona oranlarının %20 olduğunu gösteren yayınlar da vardır. [107]

6. SONUÇLAR

Literatürdeki birçok seriden daha büyük olan JM serimizin (n=50) incelenmesinde şu sonuçlar çıkarılmıştır:

Juvenil miyasteninin başlama yaşı 10 yaş altında olduğunda erkeklerde, 15 yaş üzerinde ise kızlarda daha sıktır.

On yaş altı erkek çocuklarda belirtiler sıklıkla sadece göz kaslarında tutulumla sınırlıdır; puberte sonrasındaki kız hastalarda ise yaygın kas tutulumu beklenir.

Tüm JM hastalarımızın %54'de AKR antikor, %12'de musK antikor saptandı: ikisi için de seronegatif olan grup hastaların %10'nu oluşturur. Bu son grup genellikle yaygın kas tutulumu gösteren hastalardır.

AKR Ak pozitifliği hastalığın şiddeti ile korele değilken, anti-MuSK antikor bulunan hastalarda immünosupresif tedavi gerektirebilen, görece dirençli bir seyir beklenebilir.

Toraks BT'de timusa ait bulgu saptanma oranları, oküler+bulbar ve yaygın kas tutulumu olan hastalarda çekilmesinin dorğu olacağını düşündürmektedir. Timektomi 9 hastayla, tüm serimizde %18 oranında yapılmıştır.

Tedavide 10 yaş altı ve saf oküler tutulumu olan, özellikle erkek hastalardan oluşan nisbeten benign seyirli grupta piridostigmin yeterli olabilir: bu hastalarda spontan remisyon olasılığı da bulunduğundan agresif tedavi için acele edilmemelidir.

Belirtileri orta/ağır seyreden ve çoğunluğu kız hastalardan oluşan grupta kortikosteroid verilir. Genel olarak hastaların çoğu antikolinesteraz+steroid tedavisi ile kontrol altına alınabilir. Timektomi yapılan hasta sayısının azlığı ve bu hastaların immünomodülatör de almış olmaları, timektomiye yanıtın değerlendirilmesini güçleştirmektedir.

Çalışma retrospektif olduğu için uzun süreli izlem ve tedaviye yanıt bilgileri tam değildir. Bu da çalışmanın önemli bir kısıtlılığını oluşturmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Saltık, S., et al., *Çocukluk çağında Miyasteni gravis Olgu Sunumu*. Türk Pediatri Arşivi, 2004. **39**(3).
2. DEYMEER, F., *Konjenital Miyastenik Sendromlar*. Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics, 2011. **4**(2): p. 110-116.
3. Namba, T., et al., *Familial myasthenia gravis: report of 27 patients in 12 families and review of 164 patients in 73 families*. Archives of neurology, 1971. **25**(1): p. 49-60.
4. Vincent, A., *Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis*. Nature Reviews Immunology, 2002. **2**(10): p. 797-804.
5. Gregersen, P.K., et al., *Risk for myasthenia gravis maps to a 151Pro→Ala change in TNIP1 and to human leukocyte antigen-B* 08*. Annals of neurology, 2012. **72**(6): p. 927-935.
6. Chiang, L.M., B.T. Darras, and P.B. Kang, *Juvenile myasthenia gravis*. Muscle & nerve, 2009. **39**(4): p. 423-431.
7. Kalyan, M., S.A. Kanitkar, and A.N. Gaikwad, *Juvenile myasthenia gravis*. International Journal of Medicine and Public Health, 2014. **4**(4).
8. Naguib, M., et al., *Advances in Neurobiology of the Neuromuscular Junction Implications for the Anesthesiologist*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2002. **96**(1): p. 202-231.
9. Zhang, X., et al., *Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2007. **78**(4): p. 386-390.
10. Murai, H., et al., *Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey*. Journal of the neurological sciences, 2011. **305**(1): p. 97-102.
11. Della Marina, A., et al., *Juvenile myasthenia gravis: recommendations for diagnostic approaches and treatment*. Neuropediatrics, 2014. **45**(02): p. 075-083.
12. Evoli, A., *Acquired myasthenia gravis in childhood*. Current opinion in neurology, 2010. **23**(5): p. 536-540.
13. Evoli, A., et al., *Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset*. Neuromuscular Disorders, 1998. **8**(8): p. 561-567.
14. Ionita, C.M. and G. Acsadi, *Management of juvenile myasthenia gravis*. Pediatric neurology, 2013. **48**(2): p. 95-104.
15. Andrews, P.I., et al., *Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis*. Neurology, 1994. **44**(7): p. 1208-1208.

16. Leite, M., et al., *Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder A multicenter study of 16 patients*. Neurology, 2012. **78**(20): p. 1601-1607.
17. Shinomiya, N., Y. Nomura, and M. Segawa, *A variant of childhood-onset myasthenia gravis: HLA typing and clinical characteristics in Japan*. Clinical Immunology, 2004. **110**(2): p. 154-158.
18. Papazian, O., *Topical Review Article: Transient Neonatal Myasthenia Gravis*. Journal of child neurology, 1992. **7**(2): p. 135-141.
19. Anlar, B., et al., *Myasthenia gravis in childhood*. Acta Paediatrica, 1996. **85**(7): p. 838-842.
20. McGrogan, A., S. Sneddon, and C.S. De Vries, *The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review*. Neuroepidemiology, 2010. **34**(3): p. 171-183.
21. Jaretzki, A., et al., *Myasthenia gravis Recommendations for clinical research standards*. Neurology, 2000. **55**(1): p. 16-23.
22. Liew, W.K. and P.B. Kang, *Update on juvenile myasthenia gravis*. Current opinion in pediatrics, 2013. **25**(6): p. 694-700.
23. Ruff, R.L., *Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2003. **998**(1): p. 1-10.
24. Smit, A.B., et al., *A glia-derived acetylcholine-binding protein that modulates synaptic transmission*. Nature, 2001. **411**(6835): p. 261-268.
25. Morgan, G.E., et al., *Clinical anesthesiology*. Vol. 1. 2002: McGraw-hill New York.
26. Karpati, G., D. Hilton-Jones, and R.C. Griggs, *Disorders of voluntary muscle*. 2001: Cambridge University Press.
27. Ruegg, M.A. and J.L. Bixby, *Agrin orchestrates synaptic differentiation at the vertebrate neuromuscular junction*. Trends in neurosciences, 1998. **21**(1): p. 22-27.
28. Meriggioli, M.N. and D.B. Sanders, *Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity*. The Lancet Neurology, 2009. **8**(5): p. 475-490.
29. Patrick, J. and J. Lindstrom, *Autoimmune response to acetylcholine receptor*. Science, 1973. **180**(4088): p. 871-872.
30. Lindstrom, J.M., *Acetylcholine receptors and myasthenia*. Muscle & nerve, 2000. **23**(4): p. 453-477.
31. Conti-Fine, B.M., M. Milani, and H.J. Kaminski, *Myasthenia gravis: past, present, and future*. The Journal of clinical investigation, 2006. **116**(11): p. 2843-2854.
32. Aarli, J., et al., *Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin*. Clinical & Experimental Immunology, 1990. **82**(2): p. 284-288.

33. Skeie, G.O., et al., *Myasthenia gravis sera containing antiryanodine receptor antibodies inhibit binding of [3H]-ryanodine to sarcoplasmic reticulum*. Muscle & nerve, 1998. **21**(3): p. 329-335.
34. Conti-Fine, B. and H. Kaminski, *Autoimmune neuromuscular transmission disorders: myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome*. Continuum, 2001. **7**: p. 56-93.
35. Yi, Q. and A.K. Lefvert, *Idiotypic and anti-idiotypic reactive T lymphocytes in myasthenia gravis. Evidence for the involvement of different subpopulations of T helper lymphocytes*. The Journal of Immunology, 1994. **153**(7): p. 3353-3359.
36. Schönbeck, S., et al., *Transplantation of thymic autoimmune microenvironment to severe combined immunodeficiency mice. A new model of myasthenia gravis*. Journal of Clinical Investigation, 1992. **90**(1): p. 245.
37. Grob, D., et al., *The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1987. **505**(1): p. 472-499.
38. Porter, J.D., *Extraocular muscle: cellular adaptations for a diverse functional repertoire*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2002. **956**(1): p. 7-16.
39. Kaminski, H.J., et al., *Susceptibility of ocular tissues to autoimmune diseases*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2003. **998**(1): p. 362-374.
40. Kliegman, S. and S.S. Geme, *Nelson Textbook of Pediatrics, 2-Volume Set*. Medicine, 2015.
41. Phillips, L.H., et al., *The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia*. Neurology, 1992. **42**(10): p. 1888-1888.
42. Chiu, H., et al., *Myasthenia gravis Population differences in disease expression and acetylcholine receptor antibody titers between Chinese and Caucasians*. Neurology, 1987. **37**(12): p. 1854-1854.
43. ANDREWS, P., *Treatment Algorithm for Autoimmune Myasthenia Gravis in Childhood*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1998. **841**(1): p. 789-802.
44. Batocchi, A.P., et al., *Early-onset myasthenia gravis: clinical characteristics and response to therapy*. European journal of pediatrics, 1990. **150**(1): p. 66-68.
45. Ortiz, S. and M. Borchert, *Long-term outcomes of pediatric ocular myasthenia gravis*. Ophthalmology, 2008. **115**(7): p. 1245-1248. e1.
46. Pineles, S.L., et al., *Visual and systemic outcomes in pediatric ocular myasthenia gravis*. American journal of ophthalmology, 2010. **150**(4): p. 453-459. e3.
47. Finnis, M.F. and S. Jayawant, *Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective*. Autoimmune diseases, 2011. **2011**.

48. Değerliyurt, A., N. Şenbil, and B. Anlar, *Jüvenil (otoimmün) miyasteni: klinik özellikler ve tedavi sonuçları*. *Coc Sag Hast Derg*, 2005: p. 25-9.
49. Evoli, A., et al., *Response to Therapy in Myasthenia Gravis with Anti-MuSK Antibodies*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2008. **1132**(1): p. 76-83.
50. Saulat, B., et al., *Anti-musk antibody after thymectomy in a previously seropositive myasthenic child*. *Neurology*, 2007. **69**(8): p. 803-804.
51. Vincent, A. and M.I. Leite, *Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis*. *Current opinion in neurology*, 2005. **18**(5): p. 519-525.
52. Pasnoor, M., et al., *Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: A US experience*. *Muscle & nerve*, 2010. **41**(3): p. 370-374.
53. Kostera-Pruszczyk, A. and H. Kwiecinski, *Juvenile seropositive myasthenia gravis with anti-MuSK antibody after thymectomy*. *Journal of neurology*, 2009. **256**(10): p. 1780-1781.
54. Sanders, D.B., et al., *Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG*. *Neurology*, 2003. **60**(12): p. 1978-1980.
55. Pevzner, A., et al., *Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis*. *Journal of neurology*, 2012. **259**(3): p. 427-435.
56. Sanders, D.B. and J.M. Massey, *Clinical features of myasthenia gravis*. *Handbook of clinical neurology*, 2008. **91**: p. 229-252.
57. Pitt, M., *Neurophysiological strategies for the diagnosis of disorders of the neuromuscular junction in children*. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2008. **50**(5): p. 328-333.
58. Hayashi, A., et al., *Heterogeneity of immunopathological features of AChR/MuSK autoantibody-negative myasthenia gravis*. *Journal of neuroimmunology*, 2007. **189**(1): p. 163-168.
59. McMillan, H.J., B.T. Darras, and P.B. Kang, *Autoimmune neuromuscular disorders in childhood*. *Current treatment options in Neurology*, 2011. **13**(6): p. 590.
60. Walker, M.B., *Case showing the effect of prostigmin on myasthenia gravis*. 1935, SAGE Publications.
61. Luchanok, U. and H.J. Kaminski, *Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base*. *Current opinion in neurology*, 2008. **21**(1): p. 8-15.
62. Guptill, J.T., D.B. Sanders, and A. Evoli, *Anti-musk antibody myasthenia gravis: Clinical findings and response to treatment in two large cohorts*. *Muscle & nerve*, 2011. **44**(1): p. 36-40.
63. Selcen, D., et al., *High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis*. *Pediatric neurology*, 2000. **22**(1): p. 40-43.

64. Kaminski, H.J., G. Cutter, and R. Ruff, *Practice parameters and focusing research: plasma exchange for myasthenia gravis*. Muscle & nerve, 2011. **43**(5): p. 625-626.
65. Barth, D., et al., *Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis*. Neurology, 2011. **76**(23): p. 2017-2023.
66. Mandawat, A., et al., *Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis*. Annals of neurology, 2010. **68**(6): p. 797-805.
67. Gajdos, P., S. Chevret, and K.V. Toyka, *Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis*. The Cochrane Library, 2012.
68. Sanders, D.B., et al., *International consensus guidance for management of myasthenia gravis Executive summary*. Neurology, 2016. **87**(4): p. 419-425.
69. Pascuzzi, R.M., H. Coslett, and T. Johns, *Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: Report of 116 Patients*. Annals of neurology, 1984. **15**(3): p. 291-298.
70. Lindberg, C., et al., *Remission rate after thymectomy in myasthenia gravis when the bias of immunosuppressive therapy is eliminated*. Acta neurologica scandinavica, 1992. **86**(3): p. 323-328.
71. Lindberg, C., O. Andersen, and A. Lefvert, *Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study*. Acta neurologica scandinavica, 1998. **97**(6): p. 370-373.
72. Lindner, A., B. Schalke, and K.V. Toyka, *Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: a retrospective study with long-term follow-up of 79 patients*. Journal of neurology, 1997. **244**(8): p. 515-520.
73. Ware, T.L., M.M. Ryan, and A.J. Kornberg, *Autoimmune myasthenia gravis, immunotherapy and thymectomy in children*. Neuromuscular Disorders, 2012. **22**(2): p. 118-121.
74. Hart, I.K., S. Sathasivam, and T. Sharshar, *Immunosuppressive agents for myasthenia gravis*. The Cochrane Library, 2007.
75. Hehir, M.K., et al., *Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: Outcomes in 102 patients*. Muscle & nerve, 2010. **41**(5): p. 593-598.
76. Furukawa, Y., et al., *Clinical efficacy and cytokine network-modulating effects of tacrolimus in myasthenia gravis*. Journal of neuroimmunology, 2008. **195**(1): p. 108-115.
77. Ishigaki, K., et al., *Benefits of FK 506 for refractory eye symptoms in a young child with ocular myasthenia gravis*. Brain and Development, 2009. **31**(8): p. 634-637.
78. Stein, B. and S.J. Bird, *Rituximab in the treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis*. Journal of clinical neuromuscular disease, 2011. **12**(3): p. 163-164.
79. Baek, W.S., A. Bashey, and G.L. Sheean, *Complete remission induced by rituximab in refractory, seronegative, muscle-specific, kinase-positive*

- myasthenia gravis*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2007. **78**(7): p. 771-771.
80. Wylam, M.E., et al., *Successful treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report*. The Journal of pediatrics, 2003. **143**(5): p. 674-677.
 81. Koul, R., A. Al Futaisi, and R. Abdwani, *Rituximab in severe seronegative juvenile myasthenia gravis: review of the literature*. Pediatric neurology, 2012. **47**(3): p. 209-212.
 82. Hennessey, I.A., et al., *Thymectomy for inducing remission in juvenile myasthenia gravis*. Pediatric surgery international, 2011. **27**(6): p. 591-594.
 83. Tracy, M.M., W. McRae, and J.G. Millichap, *Graded response to thymectomy in children with myasthenia gravis*. Journal of child neurology, 2009. **24**(4): p. 454-459.
 84. Zlomy, M., et al., *Antibody dynamics after tick-borne encephalitis and measles–mumps–rubella vaccination in children post early thymectomy*. Vaccine, 2010. **28**(51): p. 8053-8060.
 85. Gronseth, G.S. and R.J. Barohn, *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): p. 7-15.
 86. Mantegazza, R., et al., *A multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia gravis in Italy*. Journal of neurology, 1990. **237**(6): p. 339-344.
 87. Bulkley, G.B., et al., *Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis*. Annals of surgery, 1997. **226**(3): p. 324.
 88. Guillermo, G., et al., *Response of thymectomy: clinical and pathological characteristics among seronegative and seropositive myasthenia gravis patients*. Acta Neurologica Scandinavica, 2004. **109**(3): p. 217-221.
 89. Romi, F., J. Aarli, and N. Gilhus, *Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis*. European journal of neurology, 2005. **12**(6): p. 413-418.
 90. Ashraf, V., et al., *Myasthenia gravis in children: a longitudinal study*. Acta neurologica scandinavica, 2006. **114**(2): p. 119-123.
 91. Değerliyurt, A., N. Şenbil, and B. Anlar, *Jüvenil (otoimmün) miyasteni: Klinik özellikler ve tedavi sonuçları*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2005. **48**(1): p. 25-29.
 92. Popperud, T., et al., *Juvenile myasthenia gravis in Norway: Clinical characteristics, treatment, and long-term outcome in a nationwide population-based cohort*. European Journal of Paediatric Neurology, 2017. **21**(5): p. 707-714.
 93. Castro, D., et al., *Juvenile myasthenia gravis: a twenty-year experience*. Journal of clinical neuromuscular disease, 2013. **14**(3): p. 95-102.

94. Heckmann, J.M., et al., *The characteristics of juvenile myasthenia gravis among South Africans*. SAMJ: South African Medical Journal, 2012. **102**(6): p. 532-536.
95. Andrews, P.I., J.M. Massey, and D.B. Sanders, *Acetylcholine receptor antibodies in juvenile myasthenia gravis*. Neurology, 1993. **43**(5): p. 977-977.
96. Vázquez-Roque, F., et al., *Results of surgical treatment for juvenile myasthenia gravis*. Neurología (English Edition), 2017. **32**(3): p. 137-142.
97. Lee, H.N., et al., *Juvenile Myasthenia Gravis in Korea: Subgroup analysis according to sex and onset age*. Journal of child neurology, 2016. **31**(14): p. 1561-1568.
98. Stålberg, E., J. Ekstedt, and A. Broman, *Neuromuscular transmission in myasthenia gravis studied with single fibre electromyography*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1974. **37**(5): p. 540-547.
99. Snead, O.C., et al., *Juvenile myasthenia gravis*. Neurology, 1980. **30**(7): p. 732-732.
100. Lee, J.-Y., et al., *MuSK antibody-positive, seronegative myasthenia gravis in Korea*. Journal of clinical neuroscience, 2006. **13**(3): p. 353-355.
101. Nemoto, Y., et al., *Patterns and severity of neuromuscular transmission failure in seronegative myasthenia gravis*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2005. **76**(5): p. 714-718.
102. Sathasivam, S., *Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis*. Nature Reviews Neurology, 2008. **4**(6): p. 317.
103. Frist, W.H., et al., *Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factors influencing outcome*. The Annals of thoracic surgery, 1994. **57**(2): p. 334-338.
104. Cortés-Vicente, E., et al., *Clinical characteristics of patients with double-seronegative myasthenia gravis and antibodies to cortactin*. JAMA neurology, 2016. **73**(9): p. 1099-1104.
105. Liew, W.K., et al., *Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis*. JAMA neurology, 2014. **71**(5): p. 575-580.
106. Anlar, B., V. Yilmaz, and G. Saruhan-Direskeneli, *Long remission in muscle-specific kinase antibody-positive juvenile myasthenia*. Pediatric neurology, 2009. **40**(6): p. 455-456.
107. Anlar, B., et al., *Serological follow-up in juvenile myasthenia: clinical and acetylcholine receptor antibody status of patients followed for at least 2 years*. Neuromuscular Disorders, 2005. **15**(5): p. 355-357.