

**T. C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MYASTENİA GRAVİS HASTALARININ KLİNİK VE**  
**LABORATUAR ÖZELLİKLERİ VE EŞLİK EDEN DİĞER OTOİMMUN**  
**HASTALIKLARIN ARAŞTIRILMASI**

**Seçil ŞENER**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof Dr Cavit BOZ**

**TRABZON 2017**

## **ÖZET:MYASTENİA GRAVİS HASTALARININ KLİNİK VE LABORATUAR ÖZELLİKLERİ VE EŞLİK EDEN DİĞER OTOİMMUN HASTALIKLARIN ARAŞTIRILMASI**

**Giriş ve Amaç:**Myastenia gravis nöromusküler bileşkedeki asetilkolin reseptörlerine karşı antikorların neden olduğu, yorulmakla artan ve dinlenmekle kısmen düzelen kas güçsüzlüğü ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün hastalığı olanlarda ikinci bir otoimmün hastalık görülme sıklığının normal popülasyondan daha fazla olduğu bilinmektedir.Biz de çalışmamızda polikliniğimizde myastenia gravis tanısıyla takip ettiğimiz hastalarımızın klinik, laboratuvar ve sosyodemografik özelliklerini ortaya koymak ve myastenia gravis hastalığına en sık eşlik eden otoimmün hastalıkları belirlemek, ve bununla birlikte myastenia gravis hastalığı ile birlikte ek otoimmün hastalığı olan hastaların özelliklerini incelemeyi amaçladık. Ayrıca sağlıklı kontrol grubu ile MG hastaları karşılaştırıldı.

**Bulgular:**Polikliniğimizde 2007-2017 yılları arasında takip edilen, yaşları 16-94 (ortalama 50.65 ) arasında değişen ve 92'si kadın, 67'si erkek olan 159 MG hastasının, 104'ünün otoantikor kan sonuçlarına ulaşılmıştır. Bu nedenle otoimmün hastalık değerlendirmesi 104 hasta üzerinden yapılmıştır. Yaş ve cinsiyet açısından farklılık izlenmeyen kontrol grubunda 157 hasta incelemeye alındı.

Çalışmamızda 104 MG hastasının %46'sında (48 hastada) ve kontrol grubundaki 157 hastanın %16.6'sında (26 hastada) otoimmün hastalık izlenmiştir. Otoimmün hastalıklar içinde en sık olan; MG hastalarında %31.7 (33 hastada), kontrol grubunda ise %12.7 (20 hastada) görülen hashimoto hastalığıdır. Bunun yanı sıra MG hastalarının 8'inde graves hastalığı, 3'ünde SLE, 3'ünde sjögren sendromu, 2'sinde otoimmün gastrit, 2'sinde ankilozan spondilit ve diğer nadir otoimmün hastalıklar izlenmiştir. Eşlik eden diğer otoimmün hastalığı olan MG hastaları daha çok jeneralize MG grubundandır. MG hastalığına eşlik eden otoimmün hastalık; kadın cinsiyette, erken başlangıçlı MG'de ve AChR antikor pozitif olanlarda daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

**Tartışma:**Literatürde MG'e eşlik eden diğer otoimmün hastalıkları inceleyen birçok çalışma ve olgu sunumu vardır. Bu çalışmaların çoğunda en sık eşlik eden otoimmün

hastalığın hastimoto ve ikinci sıklıkla da graves hastalığı olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda MG hastalarında ek otoimmün hastalık sıklığının ve hashimoto hastalığının sıklığının literatürden daha fazla olması dikkati çekmektedir.MG hastalarının klinik bulgusu olmasa dahi, serolojik olarak tiroid fonksiyonlarına ve tiroid otoantikörlerine bakılması, hastaların ilerde gelişebilecek hipotiroidi veya hipertiroidiye karşı önlem alınabilmesini ve klinik kötüleşmeyi engellemeyi sağlayacaktır. Diğer otoimmün hastalıklar da başlangıçta asemptomatik seyredebileceğinden, MG hastalarında sürekli akılda bulundurulmalı ve multidisipliner bir yaklaşımla hastalar takibe alınmalıdır.



## **SUMMARY:INVESTIGATING THE CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF MYASTHENIA GRAVIS PATIENTS AND THE FREQUENCY OF OTHER AUTOIMMUNE DISEASES ACCOMPANYING**

**Introduction and Objective:** Myasthenia gravis is an autoimmune disease characterized by muscle weakness which can increase with fatigue or be partially restored with rest that is caused by antibodies to the acetylcholine receptors in the neuromuscular junction. It is known that the possibility of a second autoimmune disease in patients with autoimmune disease is higher than in the normal population.

We aimed to investigate the clinical, laboratory and sociodemographic characteristics of our patients with myasthenia gravis in our clinic, to identify the most common autoimmune diseases that accompany myasthenia gravis disease and to investigate the features of myasthenia gravis patients with additional autoimmune disease. The control group was compared with MG patients.

**Results:**104 at 159 MG patients' autoantibody results were obtained. 159 MG patients were aged between 16-94 (mean 50.65) and 92 female and 67 male and were followed up between 2007-2017. For this reason, an autoimmune disease evaluation was performed on 104 patients. In the control group consisting of 157 patients, no difference was observed in terms of age and gender. In our study, autoimmune disease was observed in 46% (48 patients) of 104 MG patients and in 16.6% (26 patients) of 157 patients in the control group. The most common autoimmune disease is; Hashimoto's disease as seen in 31.7% (33 patients) of MG patients compared to 12.7% (20 patients) in the control group. Besides MG, 8 patients had graves disease, 3 patients had SLE, 3 patients had sjören's syndrome, 2 patients had autoimmune gastritis, 2 patients had ankylosing spondylitis and other rare autoimmune diseases. MG patients with accompanying autoimmune diseases are more generalized MG group. Autoimmune disease accompanying MG disease; showed no statistically significant differences in female gender, early onset MG and AChR antibody positive cases although it was more frequent in early onset MG and AChR antibody positive cases.

**Conclusion:**There are many studies and case reports in the literature that have examined other autoimmune diseases accompanying MG. In the majority of these

studies, the most common autoimmune disease has been shown to be Hashimoto's and secondly Graves disease. It is notable that the frequency of additional autoimmune diseases and Hashimoto's disease in MG patients is higher in our study than found in the literature. Serologic examination of thyroid functions and thyroid autoantibodies, regardless of clinical findings in MG patients, will enable prevention of future hypothyroidism or hyperthyroidism and prevent clinical worsening. Other autoimmune diseases may also be asymptomatic at baseline, for this reason this should be taken into consideration when following MG patients and should be followed up with a multidisciplinary approach.



## İÇİNDEKİLER:

ÖZET: MYASTENİA GRAVİS HASTALARININ KLİNİK VE LABORATUAR ÖZELLİKLERİ VE EŞLİK EDEN DİĞER OTOİMMUN HASTALIKLARIN ARAŞTIRILMASI.....	i
SUMMARY: INVESTIGATING THE CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF MYASTHENIA GRAVIS PATIENTS AND THE FREQUENCY OF OTHER AUTOIMMUNE DISEASES ACCOMPANYING .....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ:.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ:.....	ix
TABLolar DİZİNİ: .....	x
GİRİŞ VE AMAÇ:.....	1
GENEL BİLGİLER: .....	2
Tanım: .....	2
Tarihçe:.....	2
Nöromusküler kavşak:.....	3
Etyopatogenez: .....	4
MG'de İmmunopatogenez:.....	5
Epidemiyoloji: .....	7
Klinik Belirtiler: .....	8
Sınıflama: .....	9
Oküler/Jeneralize MG:.....	11
Erken başlangıçlı / Geç başlangıçlı MG: .....	11
Anti – AChR Pozitif / Anti - MuSK Pozitif / Seronegatif MG: .....	12
Timomalı/ Timomasız MG: .....	13
MG'DE TANI YÖNTEMLERİ: .....	14
1-Klinik Özellikler:.....	14
2-Elektromyografi (EMG): .....	15

3-İmmunolojik testler: .....	16
4-Timus radyolojik incelemesi: .....	17
TEDAVİ: .....	17
Semptomatik tedavi: .....	17
İmmünsüpresif tedavi: .....	17
Timektomi:.....	19
Myastenik kriz tedavisi:.....	20
MG'de ilaç kullanımı:.....	21
AYIRICI TANI: .....	22
GEREÇ VE YÖNTEM: .....	24
İstatistikler: .....	25
BULGULAR: .....	26
TARTIŞMA: .....	42

## KISALTMALAR DİZİNİ:

ACh	Asetilkolin
AChR	Asetilkolin Reseptörü
ANA	Antinükleer antikor
Anti AChR	Asetilkolin Reseptör Antikoru
Anti MuSK	AntiKasSpesifikTirozinKinaz Antikoru
Anti TG	Anti tiroglobulin antikoru
Anti TPO	Anti tiroid peroksidaz antikoru
AZT	Azotioprin
ASU	Ardışık Sinir Uyarımı
BKAP	Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
BT/CT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca	Kalsiyum
CS	Kortikosteroidler
DM	Diabetes Mellitus
EMG	Elektromiyografi
GH	Graves Hastalığı
HT	Hashimato Tiroidi
IgA	Immünglobulin A
IgG	Immünglobulin G
IgM	Immünglobulin M
İM	İntramüsküler (kas içi)
İV	İntravenöz (damar içi)
İVİG	İntravenöz İmmünglobulin
LRP4	Lipoproteinle ilişkili protein 4
MG	Myastenia Gravis
MM	Mikofenolat Mofetil
MRG	Manyetik Rezonans Görüntülemesi
MuSK	Kas Spesifik Tirozin Kinaz
MUAP	Motor Ünit Aksiyon Potansiyeli
Na	Sodyum
NMK	Nöromusküler Kavşak



P ANCA	Perinükleer anti nötrofilik sitoplazmin antikoru
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid factor
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
ST3	Serbest triiyodotironin
ST4	Serbest tiroksin
SPP	Son Plak Potansiyeli
TLEMG	Tek Lif Elektromiyografisi
TSH	Tiroid uyarıcı hormon
ST3	Serbest triiyodotironin
ST4	Serbest tiroksin
SPP	Son Plak Potansiyeli
VGCC	Voltaja Bağımlı Kalsiyum Kanalları

## ŞEKİLLER DİZİNİ:

Şekil 1-Nöromusküler kavşağın sadeleştirilmiş tasarımı.....	5
Şekil 2- MG ve kontrol grubundaki hastaların kadın-erkek sayısı .....	26
Şekil 3- MG hastalarının hastalık başlangıç şekline göre dağılımı.....	27
Şekil 4-MG hastalarında hastalığın jeneralize olma zamanına göre dağılımı.....	27
Şekil 5-MG hastalarının timus patolojisine göre dağılımı .....	28
Şekil 6-MG hastalarının AChR-Ab ve Anti-MuSK Ab sonuçlarına göre dağılımı ...	29
Şekil 7-AChR-Ab pozitifliği ile jeneralize MG arasındaki ilişki.....	30
Şekil 8-MG hastalarının aldıkları tedavilere göre dağılımı.....	31
Şekil 9-MG ve kontrol grubundaki hastalarının anti-TPO ve anti-TG sonuçlarına göre dağılımı .....	33
Şekil 10-Anti-TPO yüksekliği saptanan MG hastalarının klinik özellikleri.....	33
Şekil 11-Anti-TG yüksekliği saptanan MG hastalarının klinik özellikleri .....	34
Şekil 12-MG ve kontrol grubunun ANA sonuçlarına göre dağılımı.....	35
Şekil 13-ANA pozitifliği saptanan MG hastalarının klinik özellikleri .....	35
Şekil 14-MG ve kontrol grubunda Graves hastalığı oranları .....	37
Şekil 15-Graves hastalığının eşlik ettiği MG hastalarının klinik özellikleri.....	38
Şekil 16-MG ve kontrol grubunda Hashimoto hastalığı oranları.....	38
Şekil 17-Hashimoto hastalığının eşlik ettiği MG hastalarının klinik özellikleri.....	39
Şekil 18 -MG ve kontrol grubunda otoimmün hastalık oranları .....	40
Şekil 19-Eşlik eden otoimmün hastalığı olan MG hastalarının klinik özellikleri .....	41

## **TABLolar DİZİNİ:**

Tablo 1-Osserman sınıflaması.....	9
Tablo 2-Amerika Myastenia Gravis Vakfı (MGFA) klinik sınıflandırması .....	10
Tablo 3-MG’de ilaç kullanımı .....	21



## **GİRİŞ VE AMAÇ:**

Myastenia gravis nöromusküler bileşkedeki asetilkolin reseptörlerine karşı olan otoantikörlerin neden olduğu otoimmün bir hastalıktır. Bozulmuş nöromusküler transmisyon iskelet kaslarında dalgalı seyreden güçsüzlüğe yol açar. Yorulmakla artan ve dinlenmekle kısmen düzelen kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. Hastalığın doğal seyrinde solunum krizi olması nedeniyle mortalitesi yüksektir ancak uygun tedavi ile birlikte hastalar tamamen normal bir yaşam sürebilmektedirler.

Myastenia gravis, nikotinic asetilkolin reseptörü (AChR), kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) veya düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein 4 (LRP4) gibi nöromusküler kavşak proteinlerine karşı antikörlerin neden olduğu nadir bir otoimmün hastalıktır(1). MG'nin seyri, sıklıkla eşlik eden hastalıklar nedeniyle de değişkendir. Nüfusun yaklaşık % 5'i bir veya daha fazla otoimmün hastalığa sahiptir ve prevalans kadınlarda daha fazladır. Bir otoimmün hastalığı olanların, ikinci bir otoimmün hastalık geliştirme riski daha fazladır. MG hastalarında, normal popülasyona kıyasla diğer otoimmün hastalıkların riski artar(2). İkinci bir otoimmün hastalığın sıklığı, MG hastalarında %13-22 arasında değişmekte olup, kadınlarda ve erken başlangıçlı MG'de daha fazladır(2). Sistemik bir derlemede, otoimmün tiroid hastalığı MG hastalarının %10'unda görülmekle birlikte, 23 otoimmün hastalık arasında MG'e en sık eşlik eden otoimmün hastalıktır(3). Sistemik lupus eritematosus (%1-8), romatoid artrit (%4), dermato/polimiyozit ve Addison hastalığı MG'ye sıklıkla eşlik eden diğer otoimmün hastalıklardır (2, 3).

Biz de çalışmamızda; myastenia gravis tanısıyla takip ettiğimiz hastalarımızın klinik, laboratuvar ve sosyodemografik özelliklerini ortaya koymak ve myastenia gravis hastalığına en sık eşlik eden otoimmün hastalıkları belirlemek, ve bununla birlikte myastenia gravis hastalığı ile birlikte ek otoimmün hastalığı olan hastaların özelliklerini incelemeyi ve ayrıca sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladık.

## **GENEL BİLGİLER:**

### **Tanım:**

Myastenia gravis; nöromusküler kavşaktaki asetilkolin reseptörlerine karşı antikoların neden olduğu, bozulmuş nöromusküler transmisyonun neden olduğu, gün içinde dalgalı seyir gösteren güçsüzlükle karakterize otoimmün bir hastalıktır.

### **Tarihçe:**

Myastenik bulber semptomlar ilk kez 1672 yılında Thomas Willis tarafından; başlangıçta rahatlıkla seri konuşan, ancak uzun ve hızlı bir konuşmadan sonra bir kelime bile söyleyemeyen bir kadın hastada bildirilmiştir.

19. yüzyılın sonunda Erb ve Goldflam tarafından; sıklıkla pitozisle birlikte olan diplopi, disfaji, boyun kaslarında güçsüzlük, relaps ve remisyonlarla seyretme gibi miyastenia gravise atfedilen semptomları ilk kez tanımlanmıştır.

Myastenia gravis kelimesi Yunancada kas güçsüzlüğü anlamına gelen “myasthenia” ve Latince şiddetli anlamına gelen “gravis” kelimelerinden oluşmaktadır.

Sinir uçlarından salınan ve kas kasılmasını başlatan kimyasal madde 1930’larda asetilkolin olarak tanımlandı(4, 5). Tedavide en önemli adım 1934’te Mary Walker tarafından myastenia gravis semptomlarının; bir kolinesteraz inhibitörü olan fizostigminle tedavi edilen kürar zehirlenmesiyle benzer olduğunu keşfetmesiyle atıldı. Dr Walker’ın fizostigmin kullanarak myastenik semptomların azaldığını göstermesi, myastenia graviste antikolinesteraz ilaçları temel tedavi haline getirdi.

Timus tümörü veyatimus büyümesi varlığı myastenia gravis hastalarının çoğunda 1936 yılında Norris tarafından tanımlanmıştır. Aynı yıl Blalock şiddetli jeneralize myastenisi olan 19 yaşındaki bir kadından timik tümör çıkardı. Hastadaki belirgin düzelme, timektominin potansiyeli bir tedavi olabileceğini düşündürdü(6). 1944 yılında Blalock ikisinde timüs tümörü olan 20 hastada başarılı operasyonlar bildirdi. Bu adımı Londra ve Mayo klinikte başarılı terapötik sonuçlar elde edilen büyük timektomi serileri izledi.

Myastenia gravisin immün kökeni, myastenik annelerin bazı yeni doğan bebeklerinde geçici myastenia gravis semptomlarının varlığına dayandırılarak 1960larda Simpson tarafından öne sürülmüştür.1959’da nöromusküler geçişi

engelleyen kanda dolaşan faktörlerin varlığı Nastuk ve arkadaşları tarafından, myasteni hastalarının plazma örneklerini kurbağa sıyatik sinir-sartorius kası preparatına uygulamasıyla öne sürülmüştür(7).

AChR'nın hastalıkta rol oynadığı, yılan balığından elde edilen AChR ile immunize edilen tavşanda kas güçsüzlüğü gelişmesi ile gösterildi(8). 1973'te Fambrough bu bulguları myastenia gravis hastalarında AChR sayısında azalma gözlemleyerek doğruladı(9).

Otoantikörlerin MG gelişimindeki kilit rolü, MG hastalarından saflaştırılmış İmmünoglobülin G'lerin (IgG'lerin) aktarıldığı hayvanlarda MG ile benzer semptomların ortaya çıkması ve MG hastalarından alınan IgG'lerle inkübasyon sonrası kas hücre kültürlerinde AChR'lerin azalmasıyla teyit edildi(10). Miyastenik hastaların yaklaşık% 85'inde anti-AChR antikörleri pozitif olduğu gösterilmiştir(11, 12).

1970'lerden itibaren, anti-AChR otoantikörleri bulunduktan sonra nöromusküler kavşak olaylarını araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır(13, 14). Halen bazı MG hastalarının seronegatif olmasına rağmen, son zamanlarda iki yeni antikörün keşfedilmesi (MuSK ve LRP4), bilinen antikörleri olmayan hastaların yüzdesini azaltmıştır.

### **Nöromusküler kavşak:**

Nöromusküler kavşağın elektrofizyolojik fonksiyonu, her bir motor nöronal uyarıya yanıt olarak, transmitter olarak asetilkolin kullanarak kas lifi membranı üzerinde aksiyon potansiyeli yaratmaktır. İskelet kası lifleri omuriliğin ön boynuzunun  $\alpha$ -motor nöronlarından başlayan büyük miyelinli sinir lifleri ile inerve edilir. Tek bir kas lifini bir motor sinir terminali innerve eder. Genellikle her kas lifinde bir adet olan nöromusküler kavşak, motor sinir terminali (presinaptik bölge), kas lifi membranı (postsinaptik bölge, motor son plak) ve aralarındaki bazal laminadan (sinaptik aralık) oluşmaktadır.

Sinir lifi uç kısmında terminal dallara ayrılır ve kas lifi içine doğru girer, fakat lifin plazma membranının dışında kalırlar. Bu yapının tamamına motor son plak adı verilir. NMY'de akson terminali artık miyelin tarafından değil, bunun yerine birkaç adet (genellikle 3-5) perisinaptik Schwann hücresi tarafından çevrilmiştir(15).

Akson terminali ile kas lifi arasındaki boşluğa sinaptik yarık adı verilir. Bu alan 20-30 nanometre genişliğindedir(16).

Kas membranı ise sinir terminali ile bağlantı kurduğu postsinaptik bölgede, kıvrımlar yaparak çok özelleşmiş bir yapı halini alır. Kıvrımların nedeni membranın, bu bölgede alanını çok genişletmesi ve sinir-kas iletiminden, olabilecek en fazla şekilde yararlanmasıdır. Nikotinik tipteki AChR'ler, bu kıvrımların tepelerinde ~10.000 /  $\mu\text{m}^2$ 'lik yüksek yoğunlukta bulunur. Her bir AChR, ligand kapılı bir heteropentamerik katyon kanalı oluşturmak için beş alt birimden oluşur(iki  $\alpha$ , bir  $\beta$ , bir  $\delta$  ve bir  $\epsilon$ ; yetişkin NMK'ta). İki ACh molekülü,  $\alpha$  alt birimlerinin her birine bağlanır ve kanalın açılmasına neden olur.

### **Etyopatogenez:**

NMK'taki sinaptik geçişin altında yatan ana elektrofizyolojik olaylar şu şekildedir:

1) Aksonal bir aksiyon potansiyeli motor sinir terminaline gelir ve Cav2.1 kanallarının açılmasına neden olur. Meydana gelen  $\text{Ca}^{2+}$  akışı, bir miktar ACh ekzositozunu tetikler(17).

2) Serbest kalan ACh, AChR'lerin açılmasını sağlar. Ortaya çıkan içe doğru iyonik son plak akımı, uç tabaka potansiyeli (SPP) olarak adlandırılan zarın lokal bir depolarizasyona neden olur. Kas lifinin istirahat membran potansiyeli -80 mV civarındadır. SPP ise ~ 15-30 mV'dir (kas türüne bağlı olarak). SPP, kıvrımların oluklarındaki yoğun paketlenmiş Nav1.4 tipi  $\text{Na}^+$  kanallarının bir kısmının açılmasına neden olur. SPP amplitüdü, son plak depolarizasyon eşiğine ("ateşleme eşiği") ulaşmak için yeterli ise, daha fazla depolarizasyon ve  $\text{Na}^+$  kanalı açılması için bir  $\text{Na}^+$  akışı ile beslenen pozitif geri besleme döngüsü oluşur. Aksiyon potansiyeli kas lifinin T-tüpüne yayılır, burada eksitasyon-kontraksiyon ikilisinin moleküler mekanizması devreye girer ve birkaç saniye sonra kas lifinin kasılmasıyla sonuçlanır(18).

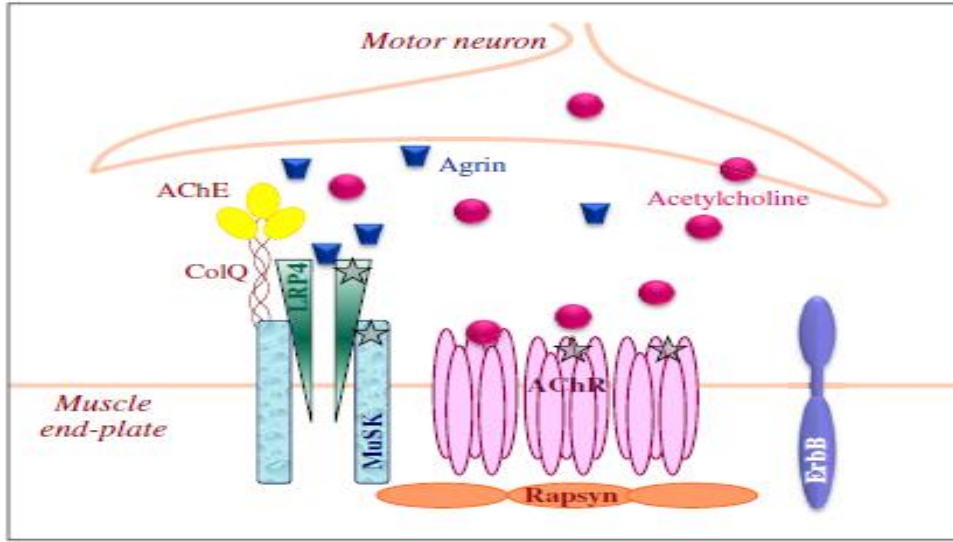
NMK'taki ateşleme eşiği, postsinaptik Nav1.4 kanallarının dansite ve kanal aktivasyon karakteristikleriyle belirlenir. Dinlenme membran potansiyeli -75 mV olup, bir kas lifi aksiyon potansiyelini tetiklemek için SPP'lerin amplitüdü en az 12 mV olması gerektiği anlamına gelir. Böylece, sağlıklı kaslarda önemli bir emniyet faktörü bulunmaktadır(19).

### MG'de İmmunopatogenez:

Miyastenia gravis nöromusküler kavşaktaki postsinaptik kas komponentlerine karşı gelişen antikor bağımlı otoimmün bir hastalıktır. Çoğu vakada nikotinik asetilkolin reseptörüne (AChR)(8) karşı patojenik otoantikorlar bulunmakla birlikte; kas-spesifik reseptör tirozin kinaz (MuSK) (20)veya lipoproteinle ilişkili protein 4 (LRP4)(21)gibi diğer son plak proteinleri de otoimmün MG'de hedef olabilir.

AChR antikorları alt sınıflarında; hafif zincirin tipi, AChR epitoplarına afinite ve özgüllük açısından büyük oranda farklılık gösterebilir(22, 23). AChR antikoru ile ilişkili MG hastalarında, kompleman bağlayıcı IgG1 ve IgG3 tipinde AChR spesifik antikorlar daha baskın olup, IgG2 ve IgG4 daha düşük konsantrasyonlarda bulunur(24).

AChR IgG1 antikor konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı korelasyonolmasına rağmen IgG2, IgG3 ve IgG4 ile aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(24). Rhesus maymunlarında, insan IgG1 anti-AChR antikorlarının pasif transferi MG'e yol açmış olmasına rağmen, IgG4 transferinde aynı etki görülmemiştir(25).



**Şekil 1-**Nöromusküler kavşağın sadeleştirilmiş tasarımı. (AChE = asetilkolinesteraz; AChR = asetilkolin reseptörü; ColQ = AChE'nin kollajen-kuyruk alt birimi; LRP4 = lipoprotein ile ilgili protein 4;MuSK = kas-spesifik kinaz. Gri yıldızlar, MG'deki bilinen hedefleri temsil eder; ana hedef ACHR'dir.). (Şekil Berrih S. ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları yayından alınmıştır (26)



IgG1 ve IgG3 anti-AChR antikorları, üç patojenik mekanizmayı tetiklemektedir:

1) Postsinaptik membranda komplemanı bağlayarak, membran atakompleksinin oluşumuna neden olurlar(25, 27).

2) Postsinaptik AChR'lerini çapraz bağlayarak endositoz artar ve böylece reseptör sayısında azalmaya neden olurlar (antijenik modülasyon)(25, 28).

3) ACh'in AChR'ne bağlanmasını bloke edebilir veya iyon kanalının açılmasını engelleyebilirler(29, 30).

Antijenik modülasyonla birlikte membran atak kompleksinin oluşumu: 1) postsinaptik membran katlanmalarının hasarlanması, 2) AChR'nünuzaklaştırılması ve 3) utrofin, rapsin ve voltaj kapılı sodyum kanalları da dahil olmak üzere AChR ile ilişkili proteinlerin uzaklaştırılmasına neden olur. Sinaptik fonksiyon ya da nöromüsküler kavşağın oluşumu ve korunmasında rol oynayan bu proteinlerin kaybı, miyastenik kas güçsüzlüğünün altında yatan nedendir(31, 32). Örneğin ACR'lerin rapsin ile stabilize edilerek antijen modülasyonunun veya kompleman inhibitörleri kullanılarak kompleman aktivasyonunun engellenmesi ile nöromüsküler kavşak hasarını önenebilir(28, 33).

Anti-MuSK antikor, diğer IgG subgruplarından antiinflamatuvar aktivitesiyle ayrılan IgG4 subtipi ağırlıktadır. IgG4 son plakta kompleman aktivitesine yol açmaz. Üstelik IgG4 posttranslasyonel modifikasyona uğrayarak antijenlerin çapraz bağlanmasını engeller(34). Anti-MuSK antikor patojenitesi üzerine veriler tartışmalıdır. Boneva ve ark.(35), anti-MuSK antikorlarının insan kas hücresi proliferasyonunu inhibe ettiğini ve AChR ve rapsyn ekspresyonunu azalttığını gösterdi. Ayrıca, farelerde yapılan ilk pasif transfer çalışması, MuSK-MG IgG'lerin gerçekten patojen faktör olduğunu göstermiştir(36). MuSK MG ile yapılan bu daha detaylı deneylerden anti-MuSK antikorlarının MuSK'ı aktive edip içine aldığı ve bunun sonucunda NMK'da AChR kümelerinin azaltılmasına ve dağılmasına neden olduğu düşünülmüştür(37).

LRP4 antikorları in vivo membran proteinine bağlanır, agrin-LRP4 etkileşimini bloke eder ve böylece membrandaki AChR kümelemesini de engeller. LRP4 ile aşılana farelerde miyastenia gravis gelişir(38). Böylece, LRP4 antikorları AChR fonksiyonuna müdahale etmesi nedeniyle doğrudan patojendir.

Timus bezi, myastenia gravis patogenezinde önemli bir rolü olan otoreaktif T hücre delesyonunda rol oynadığı düşünülmektedir. Erken başlangıçlı MG'de timus bezi büyüktür ve lenf nodlarına benzer şekilde T ve B hücre bölgelerinden oluşan germinal merkezler içerir(39). Timustan elde edilen B hücreleri kendiliğinden anti-AChR sentezler(40) ve timik T hücreleri klonla sınırlandırılmıştır(41). Timusta üretilen bazı T hücreleri AChR epitoplarına spesifiktir(42). Geç başlangıçlı hastalarda timus genellikle atrofiktir.

### **Epidemiyoloji:**

Miyastenia gravis her yaşta ve her cinsiyette görülebilir. Carr ve arkadaşlarının 44 epidemiyolojik çalışmayı özetleyen derlemesinde insidans, çalışmanın yapıldığı bölgeye bağlı olarak her yıl milyonda 1.7 ila 21.3 arasında değişmektedir ve prevalans milyonda 15 ila 179 arasındadır(43).

MG popülasyonu başlangıç yaşına göre sınıflandırılabilir. 50 yaşından önce geniş hasta serileri üzerinde yapılan çalışmalar, erken başlangıçlı MG'de (EOMG) kadın hakimiyeti (% 60-70) olduğunu, ancak 50 ila 60 yaş arasında cinsiyet farkının olmadığını göstermiştir(43). 60 yaşından sonra başlayan, geç başlangıçlı MG'de erkekler hakimdir(44). İmmun hastalıkların yaşla birlikte artması nedeniyle, bu formun insidansı birkaç yıldır önemli ölçüde artmıştır. Bunun nedeni ise uzun ömürlülüğün artması olabilir. Juvenil MG, Kafkasyadaki MG hastalarının% 10-15'ini oluştururken, Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da nadirdir(45).Doğu Asya'da sık olarak görülen juvenil MG, tüm vakaların % 50'sinde görülürken, 15 yaşından önce başlar ve çoğunda sadece göz semptomları vardır(43).

AChR ilişkili MG insidansı, 30 ve 50 yaşlarında pik yaparak bimodal dağılım gösterir(46).Genç erişkinler arasında, birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi insidans kadınlarda yüksektir. MG görülme sıklığının enfeksiyonlar veya diyet gibi dış etkenlerden etkilendiğine dair bir kanıt yoktur(47).

Jeneralize MG hastalarının yaklaşık %80-85'inde ve saf oküler MG hastalarının yaklaşık %50'sinde asetilkolin reseptörlerine karşı antikolarlar vardır. Jeneralize MG hastalarının yaklaşık %5'inde anti MuSK antikoru vardır(20). AChR antikoru negatif olan hastaların %19'unda LRP4 antikoru pozitif saptanırken, üçte birinde ise anti MuSK antikoları vardır(48, 49). Epidemiyolojik veriler, LRP4 ile ilişkili miyasteni gravis hastalığının, MuSK ilişkili formunun yarısı kadar sıklıkta

olduğunu göstermektedir. MuSK ilişkili MG insidansı her yıl milyonda 0-3 hasta ve prevalansı milyonda 2-9'dur ve güney Avrupa'da kuzey Avrupa'dan daha sık görülür(50).

### **Klinik Belirtiler:**

Kas güçsüzlüğü, myastenia graviste major belirti ve bulgudur. Yorulmakla artan, dinlenmekte kısmen veya tama yakın düzelen kas güçsüzlüğü tanıyı kolaylaştırır. Hastalar belirtilerin sabah düzeldiğini, akşama doğru veya yorulduklarında arttığını ifade ederler(51).

Myastenia gravis'te ekstraoküler, bulber, ekstremitte veya aksiyel kaslarda zayıflık görülebilir. Hastalık en sık oküler belirtilerle başlar. Hastaların % 60'ı ptozis, diplopi veya her ikisi ile başvurur ve hastaların % 20'sinde hastalık oküler miyasteni gravisi ile sınırlı kalır(51-53). Ekstraoküler kas zayıflığı unilateral ve bilateral olabilir ancak neredeyse daima asimetriktir. Orbicularis okuli kas zayıflığı MG hastalarında en sabit bulgulardan biri olmakla birlikte remisyondaki hastalarda da tek muayene bulgusu olabilir. Hastaların çoğunda oküler belirtilere, bulber ve ekstremitte kaslarına ait belirtiler ilave olur. Bulber belirtiler konuşma, yutma ve solunum güçlüğüdür. Ağır hastalarda solunum güçlüğü nedeniyle mekanik ventilasyon ve yoğun bakım desteği gerekebilir. Bulber tutulumu olan hastalarda dil, yumuşak damak ve masseter kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı nazone konuşma görülür(53, 54).

Ekstremitte kaslarındaki güçsüzlük; merdiven veya yokuş çıkmada güçlük, kollarını yukarı kaldırma zorluğu, bir iki el parmağını bir süre kaldıramama şeklindedir. Ekstremitte kaslarındaki güçsüzlük genellikle simetriktir. Kollardaproksimal ve distalkaslarda belirginken, bacaklarda proksimal kaslar ön planda tutulur. Hastalık sıklıkla oküler başlangıç göstermesine rağmen, bulber ve daha nadir olarak da ekstremitte kaslarında güçsüzlük şeklinde de başlayabilir(53).

Hastalığın başlangıcında kısa süreli, nadiren de uzun süreli remisyonlar görülebilse de hastalık genellikle ilerleyicidir. İlk yıllar hastalığın en ağır seyrettiği dönemdir. Hastaların üçte ikisinde ilk 1 yıl hastalığın en şiddetli olduğu dönemdir. MG hastalarının % 85'inde maksimum şiddete 3 yıldan kısa bir sürede ulaşılmaktadır(54). Solunum ve ağır yutma güçlüğü ile giden ve yoğun bakım gerektiren şiddetli form hastaların %20-30'unda görülürken, hastaların %25'inde ise

hafif kalır.MG'nin klinik seyri, birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Viral üst solunum yolu enfeksiyonları, stres, yorgunluk, gebelik, uykusuzluk, karbonhidrattan zengin yiyecekler, alkol kullanımı, immünizasyon, aşırı ısıya maruziyet, menstürasyon, anestezi uygulaması, amonyum bileşimleri gibi bazı ilaçlar, hipotiroidizm veya hipertiroidizm gibi hastalıklar myastenik semptom ve bulguları kötüleştirebilir(55).

İmmunmodülatörlerin yaygın kullanımından önceki tarihlerde MG'deki mortalite %30 iken(56), İmmünoterapi, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımdaki gelişmelere paralel olarak, MG'de mortalite % 5'in altına düşmüştür(53).

### **Sınıflama:**

Kas güçsüzlüğü ve yorgunluğunun ön planda olduğu myastenia gravis hastalığında, pitoz, diplopi, yutma güçlüğü ve solunum güçlüğü görülebilir. Bu bulgularda yola çıkarak Osserman ve Genkins 1971 yılında myastenia gravis hastalığını şiddetine göre dört gruba ayırmıştır;

**Tablo 1-Osserman sınıflaması**

Grup 1	Oküler MG; hastalık oküler kaslarla sınırlı.
Grup 2	Jeneralize MG; hafif(a) ve orta(b) şiddette
Grup 3	Şiddetli jeneralize
Grup 4	Solunum yetmezliği ile birlikte olan myastenik kriz

Amerika Myastenia Gravis Vakfı (MGFA) klinik sınıflandırması, MG'yi beş ana sınıfa ve birkaç alt sınıfa böler(57). Farklı klinik özellikleri ve şiddeti olan ve prognoz veya tedaviye yanıtları farklı olan MG alt gruplarını tanımlamak için tasarlanmıştır;

**Tablo 2-**Amerika Myastenia Gravis Vakfı (MGFA) klinik sınıflandırması

Grup 1	Oküler kas güçsüzlüğü, diğer kas güçleri normal	
Grup 2	Oküler kaslar haricindeki kaslarda hafif güçsüzlük ± oküler güçsüzlük	
	Grup 2a	Ağırlıklı olarak ekstremiteler ve/veya aksiyel kaslar
	Grup 2b	Ağırlıklı olarak orofarengeal ve/veya solunum kasları
Grup 3	Oküler kaslar haricindeki kaslarda orta derecede güçsüzlük ± oküler güçsüzlük	
	Grup 3a	Ağırlıklı olarak ekstremiteler ve/veya aksiyel kaslar
	Grup 3b	Ağırlıklı olarak orofarengeal ve/veya solunum kasları
Grup 4	Oküler kaslar haricindeki kaslarda şiddetli güçsüzlük ± oküler güçsüzlük	
	Grup 4a	Ağırlıklı olarak ekstremiteler ve/veya aksiyel kaslar
	Grup 4b	Ağırlıklı olarak orofarengeal ve/veya solunum kasları
Grup 5	Mekanik ventilasyonlu veya ventilasyonsuz entübasyon	

Günümüzde myastenia gravis terimi; nöromusküler iletimin postsinaptik defektinin neden olduğu heterojen otoimmün hastalık grubunu tanımlamaktadır. Bu myastenik sendromlar, belirgin klinik özellikler ve spesifik tedavi özelliklerine göre sınıflara ayrılır(58):

1-Seyir özellikleri:

- Oküler (MG hastalarının yaklaşık %20'si)
- Orofarengeal veya jeneralize

2-Başlangıç yaşı:

- Puberte öncesi başlangıçlı
- Erken başlangıçlı; <50 yaş
- Geç başlangıçlı; >50 yaş

3-Antikor spesifitesi:

- Anti-AChR
- Anti-kas spesifik tirozin kinaz (MuSK)
- Anti-düşük dansiteli lipoprotein reseptör ilişkili protein 4

(LRP4)

- Seronegatif MG

#### 4-Timus patolojisi:

- Normal/atrofik timüs
- Timik hiperplazi
- Timoma

#### **Oküler/Jeneralize MG:**

MG hastalarının yaklaşık %10-20'sini oluşturan oküler MG'de, ekstraoküler kas güçsüzlüğüne bağlı olarak oküler hareketler etkilenir ancak pupiller normaldir. Hastalar genellikle bilateral ve asimetric pitoz ve/veya diplopiden yakınırılar. Ekstraoküler kas güçsüzlüğü, belli bir sinir inervasyonunu düşündürmez ve beyin sapı hastalıklarında görülen internükleer oftalmopleji veya konjuge bakış kusuru şeklinde değildir. Şikayetler akşam saatlerinde daha fazla olmakla birlikte, uyumakla veya dinlenmekle azalma gösterir. Hastaların %25'inde, hastalık ilk 2 yıl içinde jeneralize olur ve AChR antikoru pozitif olanlarda daha siktir. İki yıl sadece oküler belirtilerle seyreden MG'nin, ekstraoküler kaslar haricindeki diğer kaslarda belirti verme olasılığı iyice azalır. Oküler MG'nin tedavisi zordur, çünkü Mestinon'a verilen yanıt sıklıkla geçicidir ve steroid tedavisi yüksek yan etki ve tekrarlama oranı taşır(59).

Jeneralize MG'de, oküler belirtiler olsun veya olmasın, bulber ve/veya ekstremite kaslarında güçsüzlük vardır. Jeneralize MG genellikle oküler semptomlarla başlar, haftalar-aylar sonra proksimal ekstremite kaslarını etkiler. Jeneralize MG'de boyun kaslarında veya bulber kaslarda güçsüzlük görülmesi, mekanik ventilasyon ihtiyacı gerektirebilen respiratuar kriz riskinin yüksek olduğunu gösteren bir işarettir. NMK fizyolojisini değiştiren ilaçların az miktarda dozları bile bu krizi (bazı antibiyotikler, kürar, genel anestezi) ortaya çıkarabilir ve şiddetlendirebilir(59).

#### **Erken başlangıçlı / Geç başlangıçlı MG:**

Myastenia gravis hastalığında 50 yaşından önce başlarsa erken başlangıçlı MG, 50 yaşından sonra başlarsa geç başlangıçlı MG'den söz edilir. Erken başlangıçlı MG, kadınlarda daha siktir ve sıklıkla AChR antikoru pozitifdir. Erkekler bu yaş grubundaki hastaların yalnızca % 25'ini oluşturur. Timus bezi tipik olarak lenfositik infiltratlar ve germinal merkezlerle hiperplastiktir. Hastalar genellikle timektomi ve

immünoterapilere iyi yanıt verirler. Ayrıca bu hastalar genellikle tirotoksikoz veya sistemik lupus eritematozus gibi diğer otoantikorlara bağlı otoimmün hastalıklara sahiptir, ancak daha yaşlı hastalarda bulunan diğer MG ile ilgili antikorlar genellikle yoktur(60).

Geç başlangıçlı MG erkeklerde kısmen daha sıktır. Bu hastalarda timoma beklenmez. Timik hiperplazi nadirdir ve Bu hastalar çoğunlukla timektomiye cevap vermezler.

#### **Anti – AChR Pozitif / Anti - MuSK Pozitif / Seronegatif MG:**

MG hastalarının yaklaşık %80'inin serumunda anti-AChR antikorları bulunurken, bu antikor bulunmayan AChR antikor negatif olan hastaların yarısından azında, diğer bir deyişle tüm MG hastalarının %7-8'inde anti-MuSK antikorları bulunur. Kalan %7-8'lik bir hasta grubunda ise henüz bir antikor saptanmamıştır ve bu gruba seronegatif MG adı verilir. Eskiden seronegatif terimi AChR antikor negatif olanları ifade etmekteydi. O dönemlerde anti-MuSK antikorları bilinmediğinden anti-MuSK antikorları pozitif olanlar da seronegatif grubun içinde yer almaktadı. Ancak günümüzde seronegatif grup, sadece hiçbir antikor bulunmayanları ifade etmektedir(61).

MuSK, fonksiyonel olarak AChR'ne bağlı olan ve AChR fonksiyonunu sürdürmek için gerekli olan, postsinaptik kas zarında eksprese edilen bir proteindir. Genel olarak, myastenia gravisli hastaların % 4-8'inde serum MuSK antikorları vardır, ancak muhtemelen giderek artan hassas tahliller ile daha fazla olgu saptanacaktır. Aynı hastada MuSK ve AChR antikorları nadiren bir arada bulunur. MuSK ile ilişkili miyasteni gravis genellikle erişkinlerde ve nadiren yaşlılarda veya çocuklarda bildirilmektedir. Timus patolojik değişiklikleri bildirilmemektedir ve hastaların genellikle timektomiye yanıtları yoktur. IgG4 antikorları patogeneizde önemli bir role sahiptir(62).

MuSK ile ilişkili miyastenia graviste, kranyal ve bulbar kaslar ön planda tutulur. Hastaların yaklaşık üçte biri pitoz ve diplopi ile başvurur. MuSK ile ilişkili MG hastalarının % 40'ından fazlasında bulber kas güçsüzlüğü ilk semptomken; yüz, farengeal ve dil kaslarından güçsüzlük ile birlikte olması sıklıkla boyun ve solunum tutulumu ile ilişkilidir. Ekstremitelerde güçsüzlük yaygın değildir ve göz kasları

genellikle etkilenmez. Gün içinde kas kuvvetinde ufak bir değişim olabilir ve kas atrofişi oluşabilir(50, 63).

LRP4, postsinaptik kas zarında eksprese edilir; agrin reseptörü ve MuSK aktivatörüdür ve AChR fonksiyonunu muhafaza etmek için gereklidir. ACR ve MuSK antikorları bulunmayan, miyastenia gravisli hastaların% 2-27'sinde LRP4 antikorları tespit edilmiştir ve kadınlar çoğunluktadır. Bu hastaların çoğu okuler veya jeneralize hafif myastenia gravis ile görülür ve hastaların yaklaşık% 20'sinde 2 yıldan fazla sürede sadece oküler güçsüzlük vardır. Solunum yetmezliği, ek MuSK antikorları olan bir alt grup hariç çok nadir görülür. LRP4 ile ilişkili myastenia gravisli hastaların üçte ikisinde timus atrofik ve yaşı için normal olmakla birlikte, hiperplazi de bildirilmiştir. Antikor tayini için henüz ticari testler mevcut değildir, yani bu grup sadece birkaç kurum tarafından tanımlanabilir(21, 64).

Hiçbir antikor saptanmamış olan seronegatif MG, heterojen bir grubu kapsar. Hafif belirtilerle seyreden hastalar olduğu gibi, kriz gelişen ağır hastaları da içerir. Oküler belirtiler ön planda olmakla birlikte, hastaların birçoğu jeneralizasyon belirtileri gösterir.

#### **Timomalı/ Timomasız MG:**

MG'e, timus bezianomalileri eşlik edebilir. Timus genellikle ergenlikten sonra involüsyona uğrayan ve işlevsel olmayan atrofik bir organ olarak düşünülür. MG'li genç bireylerde ve AchRAb pozitif olanlarda, timus bezinin kalıntıları folliküler hipertrofiye neden olan aktif bir dönüşüme uğrarlar. Timus daha çok olgunlaşan B ve T hücrelerini içeren bir lenf nodu haline gelir, anti-AchR antikoru salgılar hale gelir. Foliküler hiperplazi ile ilişkili olmayan anti-MuSK antikoru pozitif hastalar ile ilişkili değildir. Timomalar MG hastalarının % 10'unda bulunmakla birlikte,erkeklerde ve yaşlılarda kısmen daha fazladır. İnvazivite derecesi bu tümörlerde malignite derecesinin ölçüsüdür. Mediastinal ve plevral metastaz yapabilmesi nedeniyle hastaların CT veya MRI ile taranması önemlidir. Riyanodin veya titin reseptörüne karşı antikorlar timomalı MG hastalarında daha sıklıkla bulunur(65, 66).



## **MG'DE TANI YÖNTEMLERİ:**

MG tanısı birçok klinik ve paraklinik verilere dayanır.

### **1-Klinik Özellikler:**

#### **-1.1 Primer Semptomlar:**

1) Pupil anomalisi olmaksızın pitoz, diplopi, bulber anomaliler, servikal kaslarda veya ekstremitelerde kaslarında kuvvetsizlik veya yorgunluk olması

2) Duyusal veya merkezi sinir sistemi etkilenimi olmaksızın, sadece kaslarda kuvvetsizlik

3) Egzersizle birlikte kötüleşme

4) Belirtilerde tipi değişkenlik: a) Akşamları, menstruasyon sırasında veya yorgunluk sırasında kötüleşen semptomlarla birlikte gün içinde değişim, b) Birkaç hafta veya birkaç ay süren, hastalığın kötüleştiği nöksler. Değişkenlik gösteren pitoz tanıda yardımcıdır ve yukarı bakışlardan sonra kötüleşir. Belirgin bir pitoz varsa, buz testi tanıda yardımcı olabilir. 1 dakika boyunca pitoz olan göz kapağına buz küpleri tutulması, kapağı birkaç saniye düzeltir. Fotoğrafların kullanılması, değişkenlik gösteren pitozu doğrulamada yararlıdır(26).

#### **-1.2 Antikolinesterazlara yanıt:**

Edrofonyum testi (Tensilon testi): edrofonyum klorid, etkisi yaklaşık 30 saniye gibi kısa bir sürede başlayan ve yaklaşık 5 dakika etkisi süren bir antikolinesteraz inhibitörüdür. Oküler MG'de %86, jeneralize MG'de %95 duyarlıdır. Yanlış pozitiflikler alt motor nöron hastalıkları ve beyin sapı tümörlerinde görülür. 10 mg'lık ampulleri olan edrofonyum kloridin 2mg'ı hastaya IV olarak verilir. Ciddi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Hipotansiyon ve aritmi gelişme olasılığına karşı atropin bulundurulmalıdır. Hastaya ilkin test dozu olan 2mg IV olarak verilir. Yanıt için 1 dakika beklenir, yanıt alınmazsa 3 mg ve yine yanıt alınmazsa 3 mg daha verilir. Terleme, göz yaşarması, fasikülasyonlar ve abdominal kramplar gibi tipik yan etkilerin varlığı maksimum edrofonyum etkisini gösterir. Eğer herhangi bir dozda 1 dakika içinde kas gücünde düzelme gözlenirse, test pozitifdir ve edrofonyum dozunu daha artırmaya gerek yoktur.

Neostigmin (Pridostigmin) testi: neostigmin etkisi 15-20 dakika içinde başlar ve 2 saat kadar sürer. Neostigmin bromidin ampulünde 1 mg vardır. 2 ampul

neostigmin bromid, 0.4mg atropin ile birlikte intramusküler olarak verilir. Özellikle yaşlılarda yan etkilere maruz kalmamak için, parenteral antikolinesterazlar yerine 2 draje (120mg) pridostigmini oral olarak vererek daha geç ortaya çıkan yanıtın beklenmesi daha uygundur(67).

### **-1.3 Buz testi:**

Myastenik güçsüzlük tipik olarak kaslar soğutulunca düzelir. Pitotik olan göz kapağına 2 dakika kadar buz torbası koyulduktan sonra göz kapağındaki düzelme değerlendirilir.

### **2-Elektromyelografi (EMG):**

MG'nin elektrofizyolojik değerlendirmesi; rutin sinir ileti çalışması, ardışık sinir uyarımı (ASU), egzersiz testi, iğne emg ve gereken vakalarda tek lif EMG (TLEMg)'yi içerir.

MG şüphesi olan hastalarda rutin motor ve duysal sinir ileti çalışmaları unutulmamalıdır. Bir üst ve bir alt ekstremitede, en az bir motor ve duysal sinir ileti çalışması yapılmamalıdır. Bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdüleri MG'de genellikle normaldir. MG'in çok az bir kısmında (%3-15), BKAP amplitüdüleri istirahatte normalin altındadır.

Düşük frekansta (tipik olarak 2-3 Hz) ardışık supramaksimal sinir uyarımına yanıt olarak % 10'un üzerinde bileşik motor aksiyon potansiyeli azalması, MG tanısı için anlamlıdır. En az bir proksimal ve bir distal motor sinir çalışılmalıdır. Distal kasları çalışmak daha kolay olmasına rağmen, proksimal kasların (spinal accessory, fasial sinir gibi) çalışması MG tanısı için daha önemlidir. Ardışık sinir uyarımını daima güçsüzlük olan kasa yapmak gerekir. Eğer başlangıçta anlamlı dekremental yanıt elde edilememişse, kasa 1 dakikalık egzersiz yaptırılır ve 1, 2, 3 ve 4. dakikalarda ASU tekrarlanarak egzersiz sonrası yorgunluğa sekonder dekrement aranır. Egzersiz öncesi veya egzersiz sonrası herhangi bir zamanda dekrement gelişmezse, hastaya 10 saniyelik maksimum izometrik kontraksiyon yaptırılır ve hızlıca ASU tekrarlanarak post-egzersiz fasilitasyona sekonder dekrementte düzelme görülebilir.

İğne EMG incelemesi iki nedenle yapılmalıdır. En önemli neden; ardışık sinir uyarımı ile dekremental BKAP yanıtı görülen ve şiddetli denervasyona neden olan motor nöron hastalığı, polinöropati veya inflamatuvar myopati gibi hastalıkların

dışlanması için gereklidir. İkinci neden ise, NMK hastalıklarını düşündüren; unstabil motor ünite aksiyon potansiyeli (MÜP), myopatik motor ünite aksiyon potansiyellerine benzer küçük, kısa süreli MÜP'ler veya her ikisi birlikte görülebilir.

Tek kas lifi elektromyografisi (TKLEMG), bir motor üniteye ait iki kas lifi arasındaki arasındaki latans farkını ölçer ve latans farkındaki büyük değişkenlik (artmış jitter), myastenia gravis düşündürür. Artmış jitter bulunması MG tanısında en duyarlı bulgudur ve güçsüz bir kasta jitterin normal olması MG tanısından uzaklaştırır.

### **3-İmmunolojik testler:**

AChR'ne karşı antikorlarla ilişkili olan hastalık seropozitif MG olarak tanımlanırken, ilişkili olmayan hastalık ise seronegatif MG olarak adlandırılır. Antikorların pozitif olması klinikle birlikte tanıyı doğrular. Başlangıçta seronegatif olan hastalarda da 6 ay sonra AChR antikor testi tekrarlanmalıdır. AChR antikor pozitifliği, jeneralize MG hastalarının yaklaşık %80'inde ve oküler MG hastalarının %55'inde görülür. Yanlış pozitiflik çok az olsa da; diğer otoimmün hastalıklar, motor nöron hastalığı, timoması olan ancak MG olmayan hastalarda ve MG hastalarının akrabalarında yanlış pozitiflik olabilir(20, 52, 61).

Jeneralize MG'li ve aynı zamanda seronegatif olan hastaların %40'ından fazlasında kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) antikorları bulunur(20, 52).

Antistriatal kas antikor, erişkin başlangıçlı MG hastalarının yaklaşık %30'unda bulunur. Erken başlangıçlı MG hastalarında timoma varlığı ile ilişkilidir. Timoma antistriatal antikor negatif olan hastaların sadece %2'den azında görülür. Timektomi sonrası antistriatal antikorundaki artış tümör rekürrensini gösterir.

İntrasellüler iskelet kas proteini titine karşı antikorlar timoması olmayan, geç başlangıçlı, jeneralize MG hastalarının %50'sinde görülür(68).

Riyanodin reseptörü iskelet kasındaki eksitasyon-kontraksiyon bileşkesindeki kalsiyon kanalıdır. Riyanodin reseptör antikor MG ve timomali hastaların yaklaşık yarısında pozitifdir. Yüksek antikor düzeyi MG şiddeti ile ilişkilidir(68).

#### **4-Timus radyolojik incelemesi:**

MG tanısı aldıktan sonra timoma olup olmadığının gösterilmesi için toraks tomografisi gereklidir. Tomografi ile hemen tüm timomalar tespit edilebilir. MG hastalarını kötüleştirme riski olması nedeniyle kontrast vermekten kaçınılmalıdır(26).

#### **TEDAVİ:**

##### **Semptomatik tedavi:**

Motor sinir stimülasyonu sonrası nöromusküler son plaklarda asetilkolin miktarını arttıran ilaçlar, tüm miyastenia gravis alt gruplarındaki kas güçsüzlüğünü iyileştirir. Piridostigmin semptomatik tedavide tercih edilen bir ilaçtır(69). Neostigmin ve ambenonyum klorid gibi diğer asetilkolinesteraz inhibitörleri farklı etki sürelerine sahiptir ve yan etkiler açısından farklılık gösterirler. Bu ilaçları alan hastalardaki iyileşme, antikoru negatif olan hastalarda tanıda ipucu olarak kullanılabilir kadar spesifiktir. MuSK ile ilişkili MG'de asetilkolinesteraz inhibitörleri daha az etkili olmasına rağmen yan etkiler daha sık görülür(50). En uygun doz, otonom sinir sisteminde kolinerjik uyarıya bağlı artmış kas kuvveti ile yan etkiler arasındaki denge sağlanarak belirlenir. Muskarinerjik yan etkileri tedavi etmek için glikopironyum bromid, atropin sülfat ve loperamid kullanılabilir. Asetilkolinesteraz inhibitörleri ile uzun süreli tedavi güvenlidir ve kümülatif yan etkiler henüz bildirilmemiştir.

##### **İmmünsüpresif tedavi:**

Yalnızca semptomatik tedavi ile tamamen yeterli fonksiyonel sonuca ulaşamayan, tüm MG alt gruplarındaki hastalara immünsüpresif tedavi başlanmalıdır. Hem tedavi etkileri hem de yan etki, doza bağlıdır. Her hasta için en uygun ilacı seçmek kadar, en uygun dozu bulmak da önemlidir. Etkinliği en üst düzeye çıkarmak ve yan etkileri en aza indirmek için, çoğu hastada immünsüpresif ilaçların kombinasyonu tercih edilir.

Prednizon ve prednizolon, tüm miyastenia gravis alt gruplarında kas kuvvetini artırır. Prednizon ve prednizolon aynı şekilde kullanılır ve eşit derecede etkilidir. Prednizon, karaciğer tarafından prednizolona aktive edilir. Başlangıç dozu genelde prednizon ve prednizolon için 0.75-1.0 mg/kg/gün'dür ve kademeli olarak doz artırılır. Yararlı etki 2-6 hafta sonra görülür. Yeterli düzelme sağlandıktan sonra ilaç dozu kademeli olarak düşürülmeli ve maksimum etki elde etmek için en

düşük dozda devam edilmelidir. Gün aşırı kullanım yan etkileri azalttığı düşüncesiyle bazı yayımlar tarafından önerilmektedir. Ancak diyabetik hastalara, tedavinin neden olduğu glukoz konsantrasyonlarındaki dalgalanmalar nedeniyle prednizon veya prednizolon tedavisi gün aşırı verilmemelidir. Tedavi günlerinde ve tedavi alınmayan günlerde kas gücü arasında belirgin fark varsa, düşük doz (5-10 mg) prednizon veya prednizolon tedavi alınmayan günlere eklenebilir. Uzun süreli kortikosteroid alan hastalar için glukoz intoleransı, aşırı kilo alımı, hipertansiyon ve osteoporoz risklerini azaltmak için özel önlemler alınmalıdır. Oküler MG'li hastalar genellikle tek başına düşük doz kortikosteroidlere (gün aşırı 10-30 mg) iyi yanıt verirler.

Azatioprin, tüm myastenia gravis alt grupları için etkili bir ilaçtır ve 2-3 mg/kg dozu prednizolon ile kombinasyonda en etkili dozdur(70, 71). Bu kombinasyon; immünsüpresyon ihtiyacı olan jeneralize MG hastalarında tedavide ilk tercih olarak önerilir ve tek başına kortikosteroidlerden daha yararlıdır. Azatioprin etkisi geç dönemde görülür ve klinik düzelme genellikle 6-15 ay sonra görülür ve 1-2 yıla kadar uzayabilir(71). Bu nedenle prednizolon ile kombinasyon daha uygundur. Azatioprin yeterli etkiye sahip olduğunda prednizolon dozu azaltılabilir. Özellikle ilk aylarda görülen lökopeni ve hepatotoksik etki riski nedeniyle düzenli takip gereklidir. Uzun vadeli tedavi genç bireylerde de güvenli ve etkilidir(72). Azatioprin ve kortikosteroidler MG hastalarının hemen hemen tümünde etkilidir.

Metotreksat, kanser tedavisinde onlarca yıldır kullanılan bir anti-metabolitdir. Düşük dozlarda, bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde güvenli ve iyi tolere edilen bir ilaçtır. Bununla birlikte, MG'de etkinlik için sınırlı kanıt vardır.

Mikofenolat mofetil; T ve B hücrelerinin proliferasyonu için gerekli olan pürin biyosentezinde inozin monofosfat dehidrogenaz'ın geri dönüşümlü bir inhibitörüdür. Diğer hücreler, pürinleri ayrı bir temizleyici yolla geri dönüştürebilir ve böylece etkiden kurtulabilirler. Hastalar 1-2.5 gr/gün dozunu iyi tolere ederler. Çoğu klavuzaya göre ilk immüspresif tedavinin başarısız olduğu hafif ve orta şiddetteki MG hastalarına, sıklıkla prednizolon ile birlikte önerilmekle birlikte, ilk seçenek tedavi olarak önerilmemektedir. Yan etkiler nadir görülse de; hafif baş ağrısı, mide bulantısı ve diyare görülebilir(1, 48, 52, 73).

Rituksimab, MG tedavisinde oldukça etkin bir ilaçtır. Transmembran CD20 antijenine spesifik bağlanarak, tüm B lenfositlerini tüketen bir IgG1 monoklonal

antikordur. Bu ilaç, ilk immünsüpresan tedaviye yeterince cevap vermeyen, orta ve özellikle de şiddetli MG'de düşünölmelidir ve bu hastaların üçte ikisinde önemli düzelme izlenmiştir. İlk başlanan semptomatik ve immunsupresif tedaviye genellikle daha az yanıt veren, MuSK ile ilişkili MG hastalarında da olumlu yanıtlar gözlenmiştir. Çoğu yayında, romatolojik hastalıklar için önerilen indüksiyon tedavisi kullanılmıştır; iki doz rituksimab 1000 mg ve daha sonra iki doz 1000 mg 2 hafta sonra uygulanır. Miyastenia gravis için daha düşük dozlar önerilmiştir. Çoğu merkez, yalnızca önemli ve uzun süreli yanıtta sonra bozulmaya uğrayan hastalara ek rituksimab dozu vermeyi önerir ve daha sonra en düşük etkili dozda devam edilir. Rituximab sıklıkla prednizolon ile kombine edilir ve prednizolon veya azatioprin ile kombinasyon da güvenli olarak kabul edilmektedir. JC-virüs ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopatinin de dahil olduğu şiddetli yan etkiler, MG'de rituksimab kullanımını sınırlandırmaktadır(74-77).

Siklofosfamid pulse şeklinde 4-12 haftada bir (500-1000 mg / m<sup>2</sup>) tedavisi güç olan MG hastalarında kullanılabilir veya 1-2 mg/kg/gün dozunda oral olarak verilebilir. Siklofosfamid, miyelotoksitesi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Siklofosfamid tedavisinin gerekliliğini, 6 aylık tedavi sürecinden sonra kademeli olarak günlük dozu azaltarak değerlendirmek gerekir. Siklofosfamid tedavisinde hemorajik sistit riskini azaltmak için yeterli diürez ve mesna gereklidir. Bununla birlikte miyokard hasarı, pulmoner fibrozis ve kanser indüksiyonu da siklofosfamid kullanımının olası sonuçlarıdır.

Takrolimus, sarkoplazmik retikulumdan ryanodin reseptörü aracılı kalsiyum salınımı artırıcı etkisi olması nedeniyle, teorik olarak miyastenia gravisli hastalarda kas kuvvetinde iyileşmeler sağlayabilir.

#### **Timektomi:**

Birçok çalışma timektominin myastenia gravis üzerindeki olumlu etkisini göstermiştir(78, 79). Erken başlangıçlı MG hastalarında, semptom başlangıcından itibaren kısa zamanda timektomi önerilmekle birlikte, tüm timus dokusunun çıkarılması gerekmektedir. Video aracılı torakoskopik ve robotik yöntemler kullanılabilir. Timektomi sonrası iyileşme, çalışmalara göre postoperatif birkaç ay sonra yavaş yavaş ortaya çıkar ve 2 yıl kadar sürebilir(78). Timektomiden sonra diğer otoimmün hastalıkların iyileşme göstermediği gösterilmiştir. Geç

başlangıçlı miyastenia graviste timektominin yeri tartışmalıdır. Atrofik timusu olan veya başlangıç yaşı 60-65 yaş veya daha büyük olan geç başlangıçlı MG'de timektomi önerilmemektedir, çünkü tatmin edici bir veri yoktur. Bununla birlikte bazı çalışmalar;geç başlangıçlı MG'li genç hastalarda (60-65 yaşa kadar), timus muhtemelen patogeneizde rol oynamaktadır ve timektomiye yanıtın erken başlangıçlı MG ile benzer olduğu düşünülmelidir(69).

Timektomi, MuSK, LRP4 veya oküler miyastenia gravis hastalarında herhangi bir terapötik etki gösterilemediğinden önerilmez.

Timomalı hastalarda mutlaka timektomi yapılmalıdır.

Timektomi erken yapılmalıdır, ancak acil bir durum değildir; Hastalar stabil olmalıdır. Ameliyattan hemen önce intravenöz immünglobülin veya plazma değişimi, miyastenia gravis semptomlarını iyileştirir, komplikasyon riskini azaltır ve daha hızlı toparlanmaya katkıda bulunur.

#### **Myastenik kriz tedavisi:**

Myastenik kriz, hastalığa bağlı kas zayıflığının neden olduğu solunum güçlüğüne yönelik entübasyona duyulan ihtiyaç olarak tanımlanmaktadır. Tedavi; solunum desteği, enfeksiyonların tedavisi ve vital fonksiyonların ve mobilizasyonun izlenmesi ile yoğun bir bakım gerektirir. İntravenöz immünglobülin ve plazma değişimi, 2-5 gün gibi kısa bir sürede etkisini gösteren spesifikimmünespresif tedavilerdir ve ikisi de şiddetli miyastenia gravis alevlenmeleri ve myastenik krizde olan hastalara verilmelidir(80). Bu iki tedavi alternatifi eşit derecede etkili olmakla birlikte, hastalar birine yanıt vermedikleri takdirde diğer tedaviye geçilebilir.

Standart protokoller 3-6 günlük tedaviyi içerir. Plazma değişimi biraz daha hızlı etkili olmakla birlikte, intravenöz immünoglobülin sıklıkla biraz daha kullanışlıdır ve ciddi yan etki riski daha azdır. Tedavi etkisi genellikle antikor sentezinin devam etmesi nedeniyle 2-3 ay ile sınırlıdır. Etki azaltıldığında plazma değişimi ve intravenöz immunglobulin tekrar edilebilir. Uzun vadeli iyileşmeyi sağlamak için bu tedavi, genelde standart immünespresiflerin kriz öncesinden daha yüksek dozlarıyla veya ilave ilaçlarla birleştirilir. İntravenöz immünoglobülin veya plazma değişimine cevap vermeyen akut alevlenmesi olan hastalarda, yüksek dozda kortikosteroidler denenebilir. Miyastenia gravis krizi geri dönüşlü bir durumdur.

Bazen tedavi yanıtı gecikebilir, ancak yoğun bakım ve güçlüimmünyosüpresyon bazen birkaç hafta boyunca olsa da gerektiği sürece sürdürülmelidir(81).

### **MG'de ilaç kullanımı:**

Nöromusküler kavşaağı etkileyen bir çok ilaç MG'i kötüleştirebilir, hatta MG'in ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu ilaçların arasında en çok dikkat edilmesi gereken antibiyotiklerdir. Aminoglikozidler, telitromisin, linkomisin, trimetoprim+sulfametoksazol gibi antibiyotikler MG hastalarına verilmemeli, mutlaka verilmesi gerekirse de ciddi kötüleşme olabileceği ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyulabileceği unutulmamalıdır. Prokainamid, kinidin gibi antiaritmikler ve beta adrenerjik blokerler myastenia gravis kötüleştirebilir. Magnezyum ve radyolojik görüntülemelerde kullanılan iyotlu kontrast madde güzüzüzlüğü artırabilir. D-penisilamin ise MG ortaya çıkarabilir.

**Tablo 3-MG'de ilaç kullanımı**

Miyastenide İlaçlar	Kullanılması Sakıncalı İlaçlar	Potansiyel Olarak Tehlikeli Olabilecek İlaçlar
	<b>Antibiyotikler</b>	<b>Beta Blokerler</b>
	Aminoglikozidler	Propranolol
	Tobramisin	Oksprenolol
	Gentamisin	Timolol
	Netilmisin	Praktolol
	Neomisin	Atenolol
	Streptomisin	Labetalol
	Kanamisin	Metoprolol
	Fluorokinolon	Nadolol
	Siprofloksasin	Kalsiyum Kanal Blokerleri
	Norfloksasin	Verapamil
	Ofloksasin	Diğer Kalp İlaçları
	Diğer antibiyotikler	Prokainamid
	Tetrasiklin	Bretium
	Sulfonamid	Trimetafan
	Penisilin	Antikovülsanlar



Amino Asit Antibiyotikler

Makrolidler

Azithromisin

Klaritromisin

Ritonavir

Diğer kinolonlar

Kinidin

Kinin

Klorokin

Magnezyum

Fenitoin

Barbituratlar

Etosuksimid

Karbamazepin

Gabapentin

Oftalmolojik İlaçlar

Timolol

Betaksolol Hydrochloride,

Echothiophate

Psikiyatrik İlaçlar

Lityum Karbonat

Fenotiazin

Amitriptilin

Imipramin

Amfetamin

Haloperidol

Diğer

Riluzole İyot

**AYIRICI TANI:**

Okulobulber semptom ve bulguları olan MG ile en çok karışabilecek hastalıklar tümör, vasküler ve demyelinizan beyin sapını tutan hastalıklardır. Beyin sapının tutan hastalıklarda semptomlarda gün içinde dalgalanma olmaması ve okulobulber bulgulara birinci motor nöron bulguları ve duyuşal bulgular eşlik edebilmesi nedeniyle MG'den ayrılırlar.

Sadece pitozun görüldüğü oküler MG'li hastalar, horner sendromu veya blefarospazmla karışabilir. Horner sendromunda pitoz tek taraflıdır ve myozis eşlik eder. Blefarospazmda ise göz kapaklarında kasılma hissi vardı ve bu kasılmayla gözler kısılır. Pitoza göz hareket bozukluğunun eşlik etmesi durumunda en çok nöromusküler hastalıklar ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Myotonik distrofi otozomal dominant geçiş, tipik klinik özellikleri ve EMG bulguları ile MG'den ayrılır ve

genetik incelemeler ile kesin tanı koyulur. Geç yaşlarda ortaya çıkan okulofarengal musküler distrofide genellikle bilateral pitoz olmakla birlikte, geç dönemde göz hareket bozukluğu görülebilir. Otozomal dominant olması, kas biyopsisi ve genetik incelemeler ile tanı koyulur.

Bilateral pitoza ek olarak bilateral ağır bakış paralizisi olan hastada ayırıcı tanıya konjenital myastenik sendromlar ve mitokondrial hastalıklar girer. Bu hastalıklarda MG'nin aksine diplopi yoktur veya konjenital myastenik sendromda olduğu gibi çok azdır. Akut dönemde Miller-Fisher sendromu ve oküler bulguların nadir olarak ön planda olduğu Guillian Barre sendromu da akla gelmelidir.

Oküler MG, güçsüzlüğün belli bir paterne uymayışı ile kranial sinir paralizilerinden ayırt edilir. MG'de pupilla tutulmaz. Diyabetik 3. Kranial sinir paralizisinde ise pupilla tutulmadığı gibi tek taraflıdır ve ağrılıdır.

Sadece bulber bulgular olduğunda, motor nöron hastalığının bulber formundan ayırt edilmelidir. Motor nöron hastalığının bulber formunda fluktuasyon görülmez ve konuşma MG'nin nazone konuşmasından farklıdır.

Sadece ekstremitelerde güçsüzlüğü ile seyreden MG oldukça nadir olup, musküler distrofilere ayırt edilmelidir. Her akut yerleşen myastenik tabloda botulizm akla gelmelidir. Bacaklardaki güçsüzlüğün ön planda olduğu olgularda Lambert Eaton myastenik sendrom düşünülmelidir.

MG ile en sık karışan hastalık depresyondur. MG'li hastaların fluktuasyon gösteren gerçek bir güçsüzlüğü olduğu unutulmamalıdır.

## **GEREÇ VE YÖNTEM:**

Çalışmamızda 2007-2017 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroimmünoloji polikliniğimizde takipli olan MG tanılı 159 hasta sosyodemografik, klinik özellikleri ve laboratuvar verileri ile retrospektif olarak incelenmiştir. Bilinen hastalığı olmayan 157 kişi kontrol grubu olarak değerlendirildi.

MG tanısı, akşama doğru veya yorulma ile artan kas güçsüzlüğü ile birlikte şu ölçütlerden en az birinin varlığı ile konuldu:

- 1) EMG'de repetitif uyarımda %10'u geçen dekrement ya da tek lif EMG'de uzamış jitter şeklinde bir elektrofizyolojik anormalliğin bulunması
- 2) Kolinesteraz ilaçlara klinik yanıt
- 3) Serolojik testte AChR antikorun gösterilmesi

MG tanılı hastaların klinik tipleri oküler ve jeneralize MG diye ayrıldı. 50 yaş ve üzerindeki hastalar geç başlangıçlı MG, 50 yaş altındaki hastalar erken başlangıçlı MG olarak gruplandırıldı.

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroimmünoloji polikliniğimizde kayıtlı MG tanılı ve kontrol grubundaki hastaların dosyalarından hastanemizde daha önce çalışılmış olan tiroid uyarıcı hormon (TSH), serbest triiyodotironin (ST3), serbest tiroksin (ST4), tiroid peroksidaz antikor (anti TPO), tiroglobulin antikor (anti TG), açlık kan şekeri, vitamin B12, romatoid faktör (RF), enzimatik immünoabsorbananaliz-ELISA yöntemiyle çalışılan anti Antinükleer antikor (ANA), anti dsDNA antikor, perinükleer anti nötrofilik sitoplazmin antikor (P ANCA), immunoblotting yöntemiyle çalışılan anti SSA (anti-Ro) antikor, anti SSB (anti-La) antikor, anti Jo-1 antikor, anti simth antikor (anti SM) düzeyleri incelendi.

Dış merkezli laboratuvarlarda radioimmunoassay yöntemiyle çalışılan anti AChR antikor ve anti-MuSK antikorları değerlendirildi.

Timus bezi radyolojik olarak görüntülendi. timektomi yapılan hastaların timüs histolojisi Karadeniz Teknik Üniversitesi Patoloji Kliniğinde incelendi.

HT ve GH tanısı klinik özellikleri, fizik muayene ve tiroid ultrasonografisi temelinde TSH, ST3, ST4 düzeylerinin yanısıra anti TPO ve anti TG yüksekliği ile teşhis edildi. SLE, skleroderma ve sjögren tanısı Amerika romatizma cemiyeti (ARC) kriterlerine göre konuldu. Ankilozan spondilit tanısı klinik , laboratuvar ve radyolojik verilerin ışığında New York tanı kriterlerine göre koyuldu.

Eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların incelemesinde hastaların özgeçmişlerinde yer alan ve diğer bölümlerle ilişkili poliklinik kayıtları ve epikrizlerinde tanı almış olduğu ya da izlemler esnasında fizik muayene ve laboratuvar bulgularında herhangi bir patoloji saptanması halinde gerekli bölümlerle konsülte edilerek yeni tanı almış alan olgular dikkate alınmıştır.

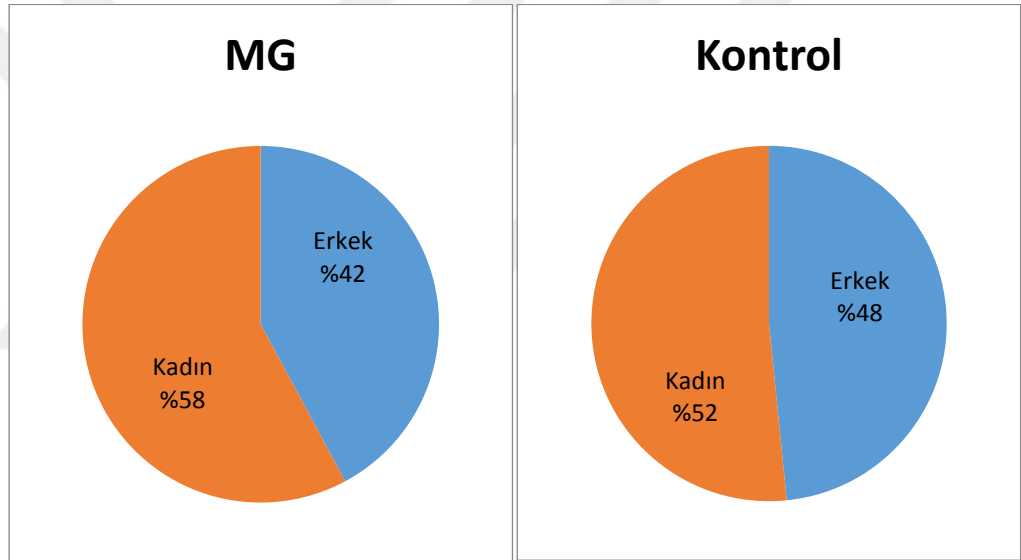
#### **İstatistikler:**

Verilerin analiz aşamasında SPSS 23,0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları arasındaki farkların analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılımları One – sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Veriler normal dağılıma uyduğu için bağımsız gruplar arasında ölçümsel değişkenlerin karşılaştırmalarında Student-T testi kullanılmıştır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR:

2007-2017 yılları arasında KTÜ tıp fakültesi Nöroimmunoloji polikliniğimize başvuran MG tanılı hastalar sosyoekonomik, klinik ve ek otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildi.

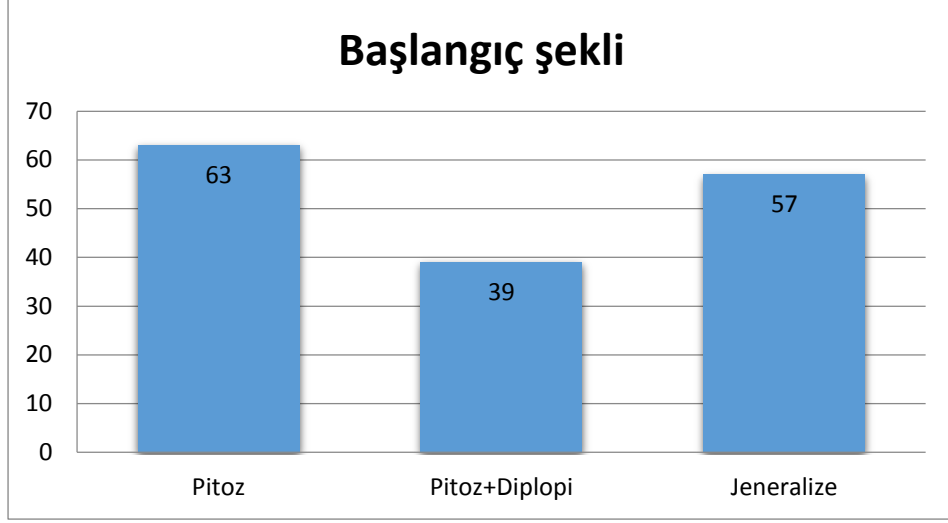
MG tanılı 159 hasta ve kontrol grubunda 157 hasta değerlendirmeye alındı. MG tanılı hastaların yaşları 16-94 (ortalama 50.65 ) arasında değişmekte olup, bu hastaların 92'si kadın, 67'si erkekti. Kontrol grubundaki hastaların yaşları ise 16-88 (ortalama 47.71) arasında değişmekte olup, bu hastaların 81'i kadın, 76'sı erkekti. MG hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet olarak aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,263$ ). (Şekil 2)



Şekil 2- MG ve kontrol grubundaki hastaların kadın-erkek sayısı

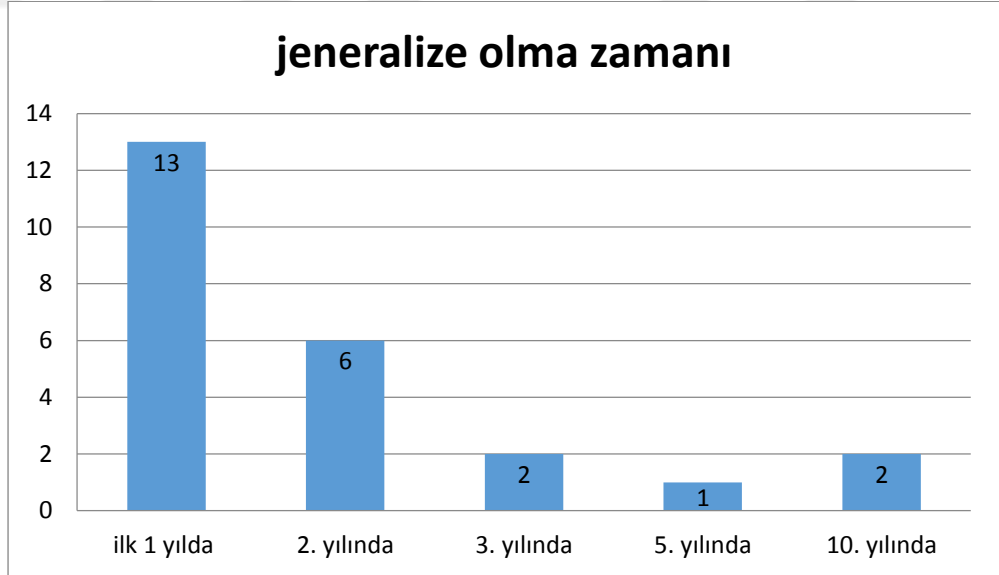
MG hastalarının, ortalama hastalık başlangıç yaşı 0 ila 90 (ortalama 44.35) arasında değişmektedir. 2 hasta şikayetlerinin doğuştan itibaren var olduğunu ve 7 hasta ise adölesan yaş grubunda şikayetleri başladığını belirtmiştir.

159 MG hastasınının 63'ü (%39.63) pitoz bulgusunun ön planda olduğu oküler semptomlarla, 39'u (%24.52) diplopi ve pitoz bulgularının ön planda olduğu oküler semptomlarla, 57'si (%35.85) ise jeneralize bulgularla başvurdu. (Şekil 3)



**Şekil 3-** MG hastalarının hastalık başlangıç şekline göre dağılımı

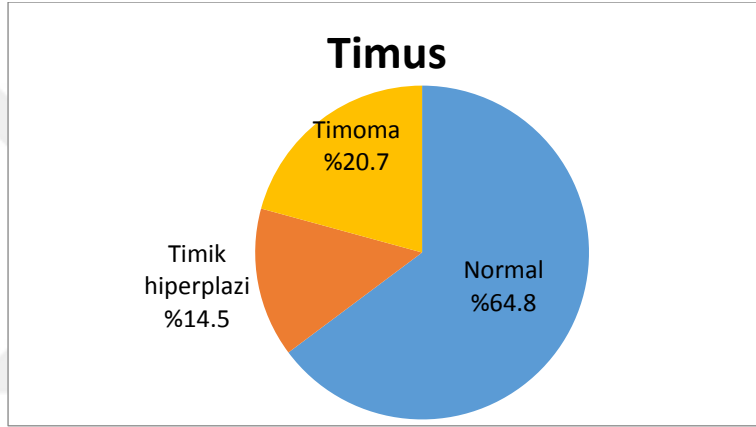
Hastaların klinik takiplerinde oküler bulgularla başlayan toplam 102 hastanın, 78'inin oküler semptomlarla sınırlı kalmasına rağmen, 24'ünün zaman içerisinde jeneralize olduğu görüldü. Jeneralizasyon görülen 24 hastanın; 13'ünün hastalık başlangıcının ilk 1. yılı içerisinde, 6'sının hastalığın 2. yılında, 2'sinin hastalığın 3. yılında, 1'inin hastalığın 5. yılında ve 2'sinin hastalığın 10. yılında jeneralize olduğu görüldü. (Şekil 4)



**Şekil 4-**MG hastalarında hastalığın jeneralize olma zamanına göre dağılımı

142 (%89.3) hastada myastenik kriz gelişmezken, 12 (%7.55) hastada hastalığın ilk 1 yılı içerisinde, 2 (%1.26) hastada hastalığın 2. yılında, 2 (%1.26) hastada hastalığın 10. yılında ve 1 (%0.63) hastada hastalığın 13. yılında myastenik kriz gelişti.

Toraks tomografisi ve biyopsi raporları değerlendirildiğinde, 23 (%14.5) hastada timik hiperplazi ve 33 (%20.7) hastada timoma tespit edilmiştir. 103 (%64.8) hastanın toraks tomografisi sonuçları normal olarak değerlendirilmiştir (Şekil 5). Timüs hiperplazisi veya timoma tespit edilmiş toplam 56 hastanın, 32'sine timektomi yapıldı. Opere olmayan hastalar, düzenli olarak klinik ve radyografik yakın takip edilmektedir.



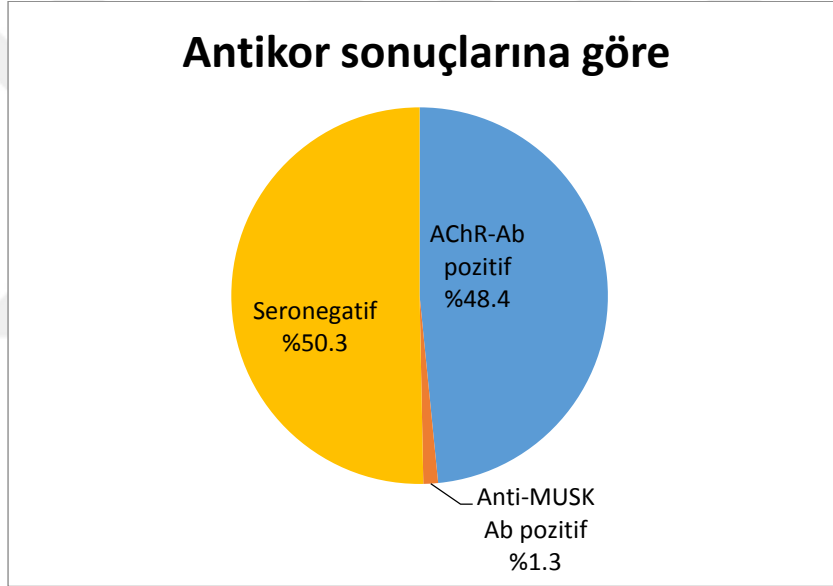
**Şekil 5-**MG hastalarının timus patolojisine göre dağılımı

MG hastalarının sadece birinde ailede MG öyküsü mevcuttu. Hastalık başlangıç yaşı 36 (erken başlangıçlı) olan, jeneralizasyon göstermeyen sadece oküler semptomlu ve seronegatif bir kadın hastanın teyzesinde MG hastalığı vardı. Hastalık başlangıç yaşı 25 (erken başlangıçlı) olan, jeneralizasyon göstermeyen sadece oküler semptomlu ve seronegatif bir kadın hastanın annesi MS tanısı ile takipliydi.

MG hastaları ek hastalıklar açısından incelendiğinde; 17 hastada hipertansiyon, 10 hastada tip 2 diyabet, 12 hastada hipertansiyon ve tip 2 diyabet, 3 hastada akciğer kanseri, 2 hastada meme kanseri, 1 hastada kolon kanseri, 1 hastada prostat kanseri, 1 hastada hipertansiyon ve ritim bozukluğu, 1 hastada tip 2 diyabet ve ritim bozukluğu, 1 hastada tip 2 diyabet ve pulmoner emboli, 1 hastada pulmoner emboli, 1 hastada astım ve ritim bozukluğu, 1 hastada hipertansiyon ve beyin tümörü ve 1 hastada intrakranial hipertansiyon vardı. Kontrol grubunda ise 6 hastada hipertansiyon 13 hastada tip 2 diyabet öyküsü mevcuttu.

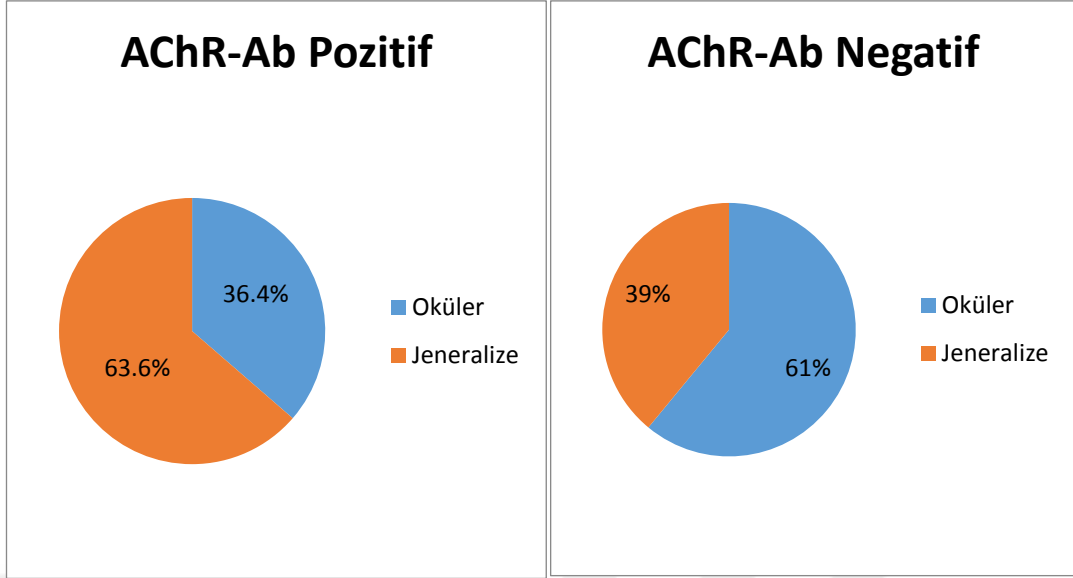
Sonuç olarak MG grubunda 31 (%19.5) hastada hipertansiyon görülürken, kontrol grubunda 6 (%3.8) hastada vardı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Diğer ek hastalıklar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Hastaların antikor sonuçları değerlendirildiğinde; 77 (%48.4) hastada AChR antikoru pozitifken, 2 (%1.3) hastada anti-MuSK antikoru pozitif. 80 (%50.3) hasta seronegatif (Şekil 6). AChR antikoru pozitif olan 77 hastanın 49'u jeneralize MG, 28'i oküler MG grubundandı. AChR antikor negatif olan 82 hastanın 32'si jeneralize MG, 50'si oküler MG grubundandı. AChR antikor pozitif olan hastaların daha çok jeneralize MG grubunda olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,003$ ). (Şekil 7)



**Şekil 6-**MG hastalarının AChR-Ab ve Anti-MuSK Ab sonuçlarına göre dağılımı

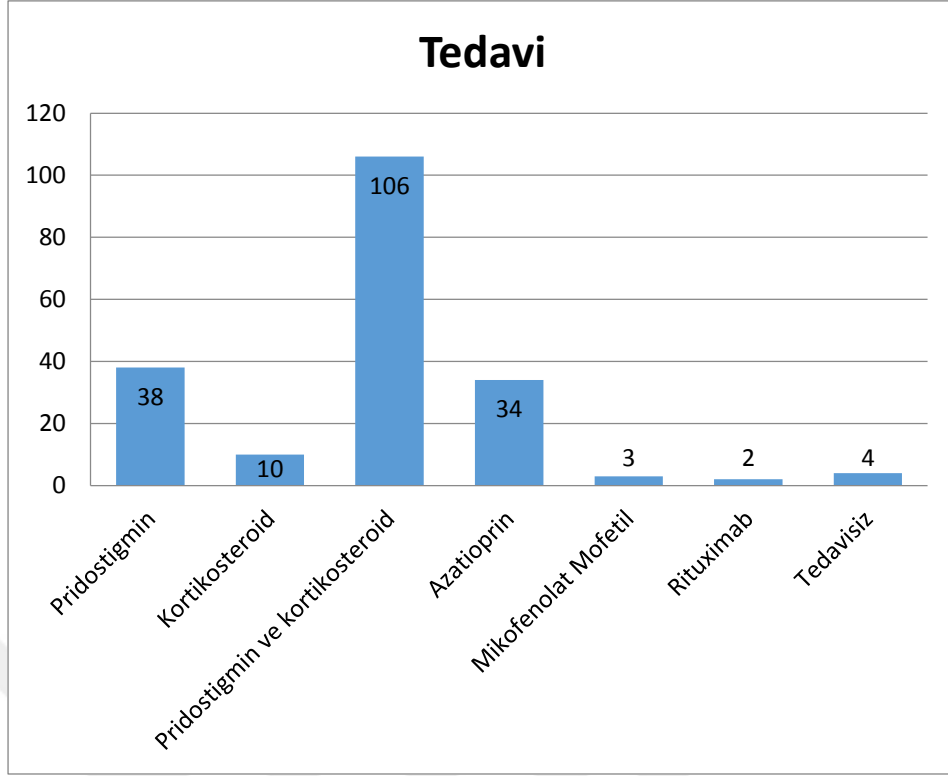




**Şekil 7-**AChR-Ab pozitifliği ile jeneralize MG arasındaki ilişki

Repetitif sinir stimülasyonu ile 64 (%40.3) hastada anlamlı dekremental yanıt elde edilmiş olup, 89 (%56.0) hastada anlamlı dekremental yanıt elde edilmedi. 6 (%3.7) hastaya repetitif sinir stimülasyonu yapılmadı. Tek lif EMG yapılan 76 hastanın 42'sinde jitter artışı tespit edilmiş olup, 34'ünde jitter artışı tespit edilmedi. 83 hastaya tek lif EMG yapılmadı.

Hastaların tedavileri incelendiğinde 38 (%23.9) hasta pridostigmin, 10 (%6.3) hasta kortikosteroid, 106 (%66.7) hasta ise psidostigmin ile birlikte kortikosteroid tedavisi almaktaydı. Bu hastalar, kortikosteroid tedavinin yanı sıra immünesupresif tedavi olarak 34'ü azatioprin, 3'ü mikofenolat mofetil, 2'si rituximab tedavisi almaktaydı. 4 (%2.5) hasta remisyonda olması nedeniyle tedavisiz izlenmektedir (Şekil 8).



**Şekil 8-**MG hastalarının aldıkları tedavilere göre dağılımı

Kliniğimizde MG tanısı almış olan hastalara, eşlik eden diğer otoimmün hastaları taramak amacıyla açlık kan şekeri, vitamin B12, FT3, FT4, TSH, Anti-TPO, Anti-TG, ANA, Anti-DsDNA, Anti-SM, Anti-jo1, Anti-SSA, Anti-SSB, P-ANCA, RF rutin olarak gönderilmektedir. Kliniğimizde takipli olan hastaların kan sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Polikliniğimizde kayıtlı olan 159 MG hastasının, 133'ünün açlık kan şekeri, vitamin B12, FT3, FT4, TSH sonuçlarına ulaşıldı. 55 hastanın otoantikor sonuçlarına; hastane kayıt sisteminin değişmesinden veya gönderilmemiş olabilme ihtimalinden ötürü ulaşılamazken, 104 hastanın otoantikor sonuçlarının tamamına ulaşılabildi.

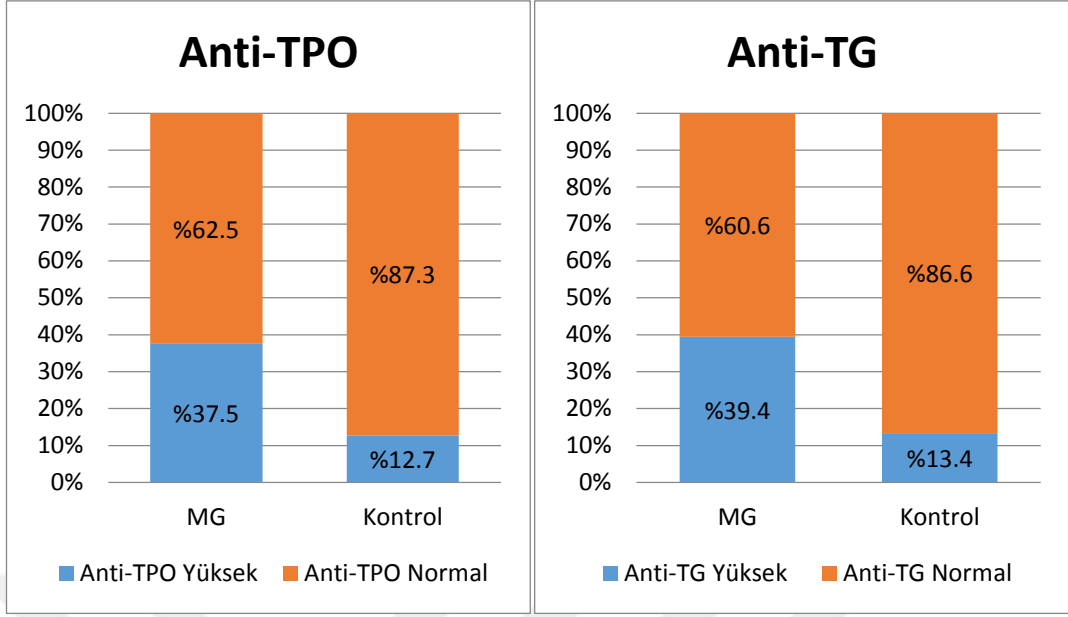
Kan sonuçlarına göre hastalar değerlendirilirken açlık kan şekeri, vitamin B12, FT3, FT4, TSH sonuçlarına ulaşılabilen 133 MG hastası incelendiğinde; 22 hastada kan şekeri yüksekliği saptanmış olup, bu hastaların öykülerinde diyabet tanısı mevcuttu. Diyabet başlangıç yaşı göz önünde bulundurulduğunda tip 1 diyabet öyküsü olan hasta yoktu. Kontrol grubunda ise 13 hastada kan şekeri yüksekliği mevcuttu (p=0,49).

MG hastalarının 7 (%5.2)'sinde FT3 düşüklüğü, 5 (%3.8)'inde FT3 yüksekliği izlenirken, 121 (%91) hastanın FT3 sonucu normaldi. Kontrol grubunda ise 13 (%8.3) hastada FT3 düşüklüğü görülürken 144 (%91.7) hastanın FT3 sonucu normaldi. MG hastalarının 3 (%2.3)'ünde FT4 düşüklüğü, 8 (%6.0)'unda FT4 yüksekliği izlenmiş olup, 122 (%91.7)'inin FT4'ü normaldi. Kontrol grubunda ise 3 (%1.9) hastada FT4 düşüklüğü izlenirken 154 (%98.1) hastanın FT4 sonucu normaldi. MG tanılı 9 (%6.8) hastada TSH düşüklüğü, 4 (%3.0) hastada TSH yüksekliği saptanırken 120 (%90.2) hastanın TSH sonucu normaldir. Kontrol grubunda ise hastaların 3 (%1.9)'ünde TSH düşüklüğü, 2 (%1.3)'sinde TSH yüksekliği ve 152 (%96.8)'sinde normal TSH izlendi. Kan sonuçlarına ulaşılabilen 133 MG hastası, kontrol grubundaki 157 hasta ile FT3, FT4 ve TSH açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,837$ ).

Vitamin B12 sonuçlarına göre incelendiğinde 133 MG hastasının 3'ünde vitamin B12 düşüklüğü saptanırken, kontrol grubunda 157 hastanın 3'ünde vitamin eksikliği tespit edildi. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir( $p=1,00$ ).

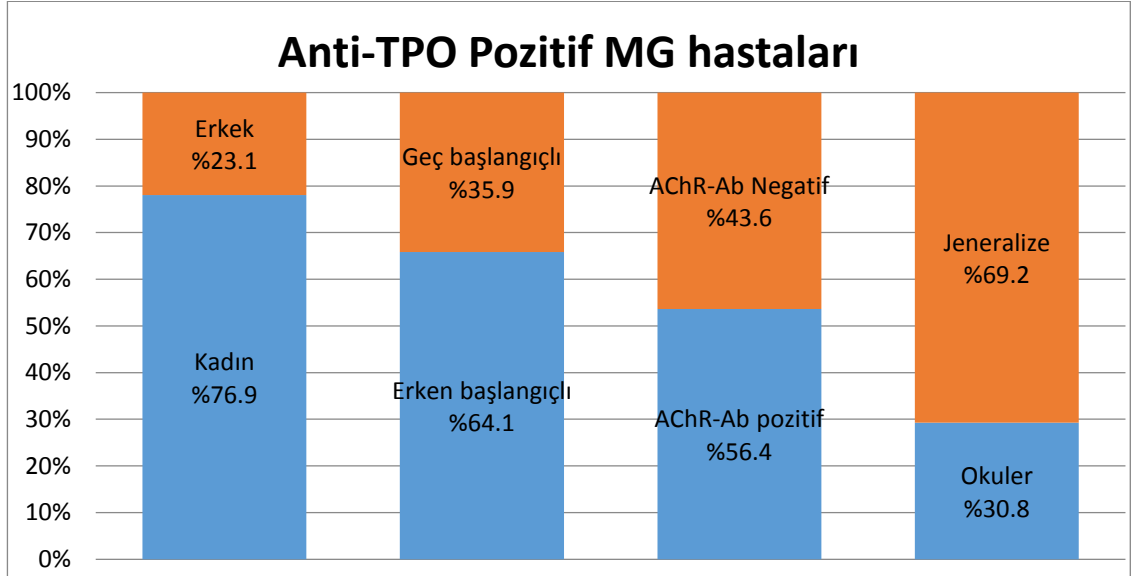
Otoantikor (Anti-TPO, Anti-TG, ANA, Anti-DsDNA, Anti-SM, Anti-jo1, Anti-SSA, Anti-SSB, P-ANCA) sonuçlarına ulaşılabilen 104 MG hastası otoantikor kan sonuçlarıyla değerlendirildi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

MG hastaları içerisinde otoantikor sonuçlarına ulaşılan 104 hastanın, 39 (%37.5)'unun anti-TPO sonucu yüksekken, 65 (%62.5)'inin anti-TPO sonucu normaldi. Kontrol grubunda yer alan 157 hastanın 20 (%12.7)'sinde anti-TPO sonucu yüksek saptanırken, 137 (%87.3) hastanın anti-TPO sonucu normaldi. MG hastalarının 41 (%39.4)'inde anti-TG yüksekliği saptanırken, 63 (%60.6) hastanın anti-TG sonucu normaldi. Kontrol grubunda ise 21 (%13.4) hastada anti-TG yüksekken, 136 (%86.6) hastada normaldi. MG grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda anti-TPO ve anti-TG yüksekliği tespit edildi ( $p<0.001$ ). (Şekil 9)



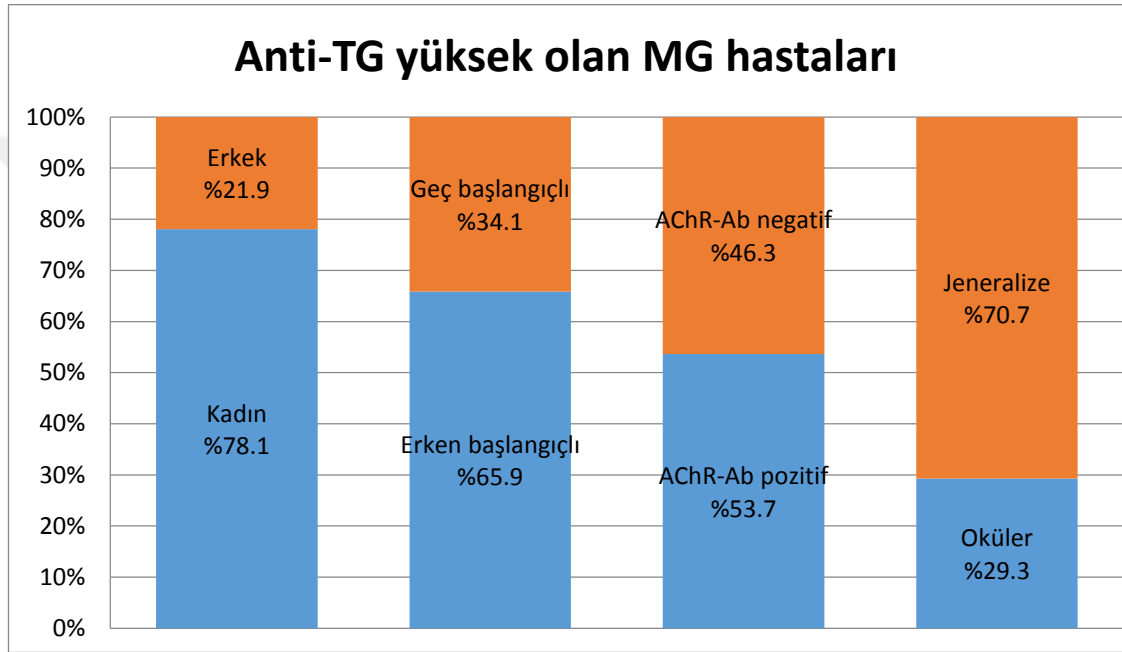
**Şekil 9-**MG ve kontrol grubundaki hastalarının anti-TPO ve anti-TG sonuçlarına göre dağılımı

MG hastaları içerisindeki anti-TPO yüksekliği saptanan 39 hastanın; 30'u kadın, 9'u erkekti ( $p=0.064$ ). 25'i erken başlangıçlı, 14'ü geç başlangıçlı MG idi ( $p=1.00$ ). 24'ünde timüs patolojisi saptanmazken, 14'ünde timüs patolojisi vardı ( $p=0.916$ ). 17'sinde AChR antikoru negatifken, 22'sinde AChR antikoru pozitif ( $p=0.265$ ). 27'si jeneralize MG, 12'si oküler MG idi ( $p=0.037$ ). Sonuç olarak anti-TPO pozitifliği ile sadece jeneralize MG arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur (Şekil 10).



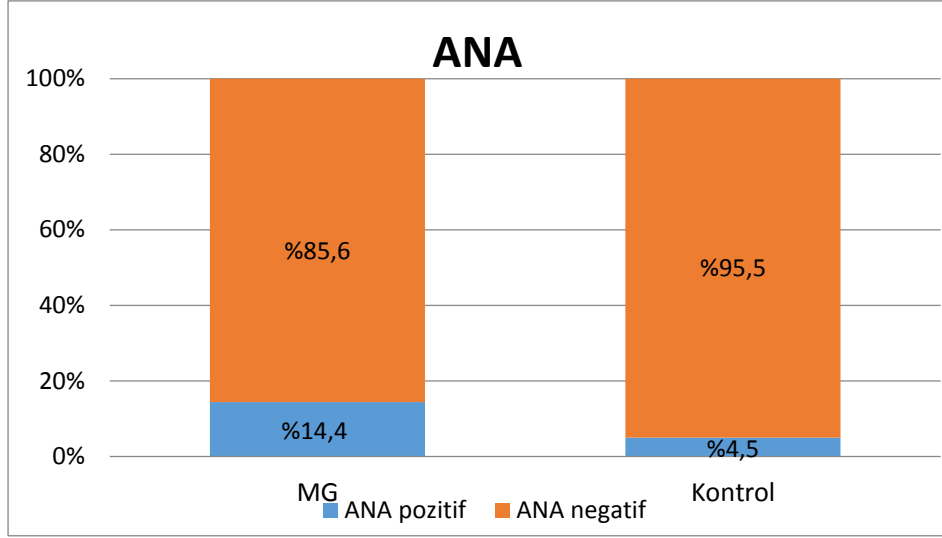
**Şekil 10-**Anti-TPO yüksekliği saptanan MG hastalarının klinik özellikleri

Anti-TG yüksekliği olan 41 MG tanılı hasta incelendiğinde; 32'si kadın, 9'u erkektir (p=0.033). 27'si erken başlangıçlı MG, 14'ü geç başlangıçlı MG'dir (p=0.841). 12'si oküler, 29'unun jeneralize MG'dir (p=0.015). 24'ünde timüs patolojisi izlenmezken 17'sinde timus patolojisi mevcuttur (p=0.527). 19'unun AChR antikoru negatifken 22'sinin pozitifdir (p=0.473). Sonuç olarak Anti-TG yüksekliğinin kadınlarda ve jeneralize MG'de daha fazla görölmesi istatistiksel olarak anlamlıdır (şekil 11).



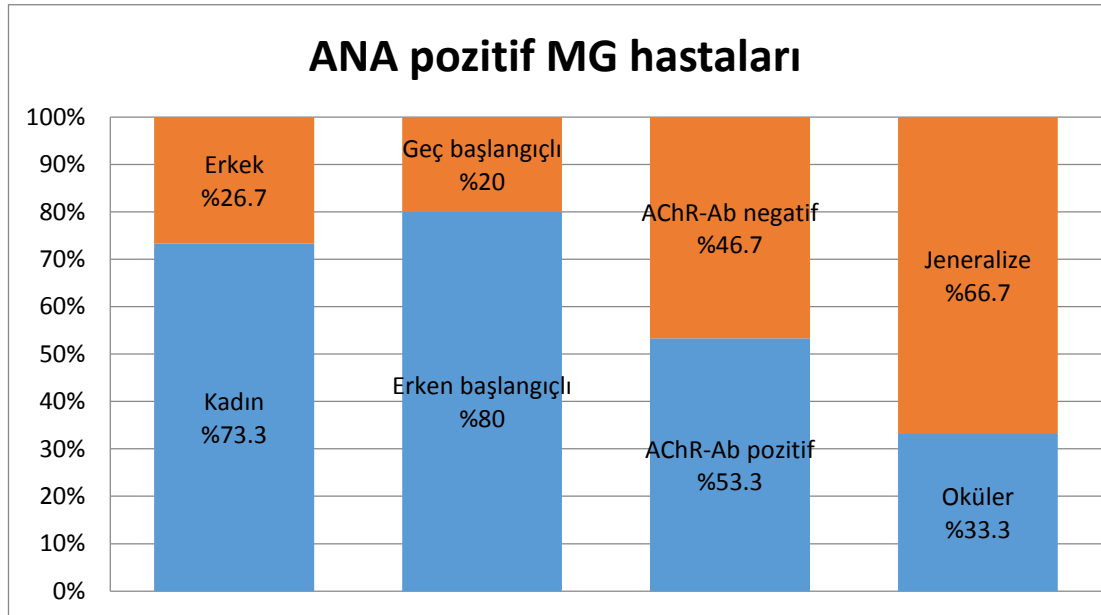
**şekil 11-**Anti-TG yüksekliği saptanan MG hastalarının klinik özellikleri

MG tanılı 104 hastanın, 15 (%14.4)'inde ANA pozitifliği saptanırken, 89 (%85.6) hastanın ANA sonucu negatifti. Kontrol grubunda ise 7 (%4.5) hastanın ANA pozitifliği olup, 150 (%95.5) hastanın ANA'sı negatifti. MG grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda ANA yüksekliği tespit edildi (p=0.005). (şekil 12)



**Şekil 12-**MG ve kontrol grubunun ANA sonuçlarına göre dağılımı

ANA pozitifliği saptanan 15 MG hastası incelendiğinde; 11'i kadın, 4'ü erkekti ( $p=0.626$ ). 12'si erken başlangıçlı MG, 3'ü geç başlangıçlı MG idi ( $p=0.251$ ). 5'i oküler, 10'u jeneralize MG idi ( $p=0.473$ ). 8'inde timus patolojisi izlenmezken, 7'sinde timus patolojisi mevcuttu ( $p=0.555$ ). 7'sinde AChR antikoru negatifken, 8'inde AChR antikoru pozitifliği ( $p=0.872$ ). Sonuç olarak ANA pozitifliği kadın cinsiyette, erken başlangıçlı MG'de ve jeneralize MG de daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (Şekil 13).



**Şekil 13-**ANA pozitifliği saptanan MG hastalarının klinik özellikleri

MG hastalarının 3'ünde anti-dsDNA pozitifken, 101'i negatifti. Kontrol grubunda ise sadece 1 hastanın anti-dsDNA pozitifliği olup, 156 hastanın sonucu negatifti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. (p=0.64)

P-ANCA sadece 1 MG hastasında pozitifken, diğer 103 MG hastası ve tüm kontrol grubunda negatifti.

Anti-SSA; MG hastalarının 3'ünde pozitif, 101'inde negatif saptanırken, kontrol grubundaki tüm hastalarda negatifti. P-ANCA ve Anti-SSA pozitifliği açısından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Anti-jo1, anti-SSB, RF sonucu hem MG hastalarında hem de kontrol grubundaki tüm hastalarda negatifti.

Hastaların hastane kayıtlarında yer alan, diğer bölümlerce istenilmiş geçmiş tüm kan sonuçları değerlendirildiğinde MG hastaları içerisinde 2 hastada ve kontrol grubundaki 4 hastada antiparietal antikor pozitifliği saptandı. 1 MG hastasında anti-desmoglein 3 antikor pozitifliği izlendi. 1 MG hastasında anti scl-70 antikor pozitifliği izlendi. 1 MG hastasında anti-EMA IgA ve 1 MG hastasında AMA M2 pozitifliği görüldü. AMA M2 antikor pozitifliği görülen hastanın karaciğer fonksiyon testlerinin ve karaciğer radyolojik görüntülemelerinin normal olması ve hastanın herhangi bir şikayetinin olmaması nedeniyle hastada gastroenteroloji bölümü tarafından primer bilier siroz düşünülmedi ve takibe alındı. Ayrıca hastaların öyküleri göz önünde bulundurulduğunda MG hastalarının 2'sinde ankilozan spondilit, 1'inde sarkoidoz tanısı, kontrol grubunda ise 1 kişide ankilozan spondilit tanısı bulunmaktaydı.

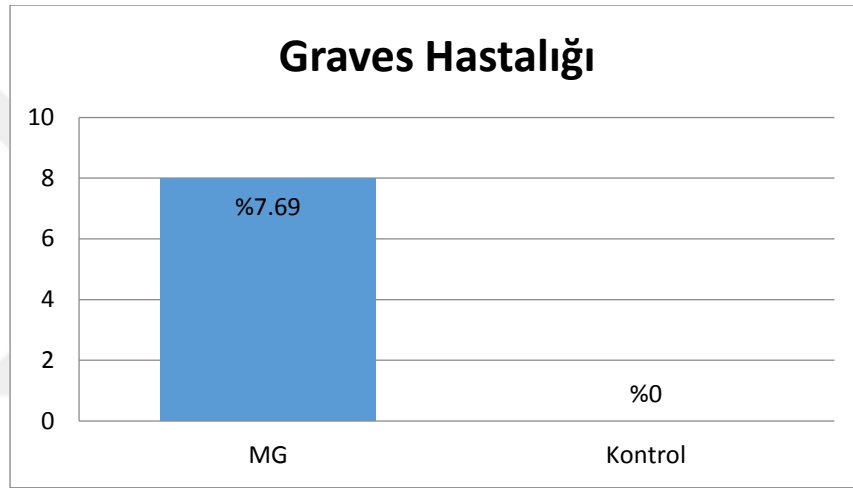
Hastalar eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından incelenirken otoantikor kan sonuçlarına ulaşılabilen 104 MG hastası değerlendirmeye alınmıştır. 55 hastanın geçmiş klinik öyküsünde herhangi bir otoimmün hastalık tanımlanmamış olmasına rağmen, kan sonuçlarına ulaşamadığından diğer otoimmün hastalıkların ekartasyonu yapılamamış ve bu nedenle değerlendirmeye alınamamıştır.

MG hastaları eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar açısından klinik, serolojik ve geçmiş hastalık öyküleri incelendiğinde; 27'sinde hashimoto hastalığı, 7'sinde graves hastalığı, 1'inde graves ve otoimmün gastrit, 2'sinde hashimoto ve sjögren sendromu, 1'inde hashimoto ve SLE, 1'inde hashimoto ve çölyak hastalığı, 1'inde

hashimoto ve otoimmün gastrit, 1'inde hashimoto ve ankilozan spondilit, 2'sinde SLE, 1'inde sjögren sendromu, 1'inde pemfigus vulgaris, 1'inde sarkoidoz, 1'inde skleroderma ve 1'inde ankilozan spondilit izlendi.

Kontrol grubunda ise 4 hastada otoimmün gastrit, 20 hastada hashimoto sendromu ve 1 hastada SLE görülmüş olup 131 hastada herhangi bir otoimmün hastalık izlenmedi.

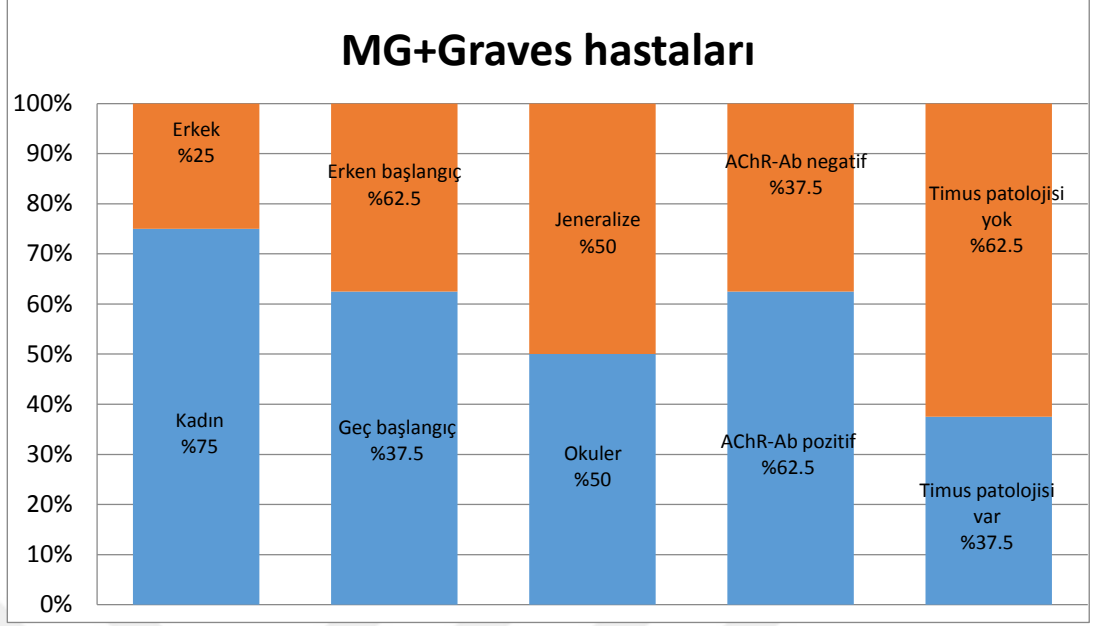
Graves hastalığı MG hasta grubunda 104 hastanın 8'inde (%7.69) görülmesine rağmen kontrol grubunda hiçbir hastada görülmemiştir (p=0.001) (Şekil 14).



Şekil 14-MG ve kontrol grubunda Graves hastalığı oranları

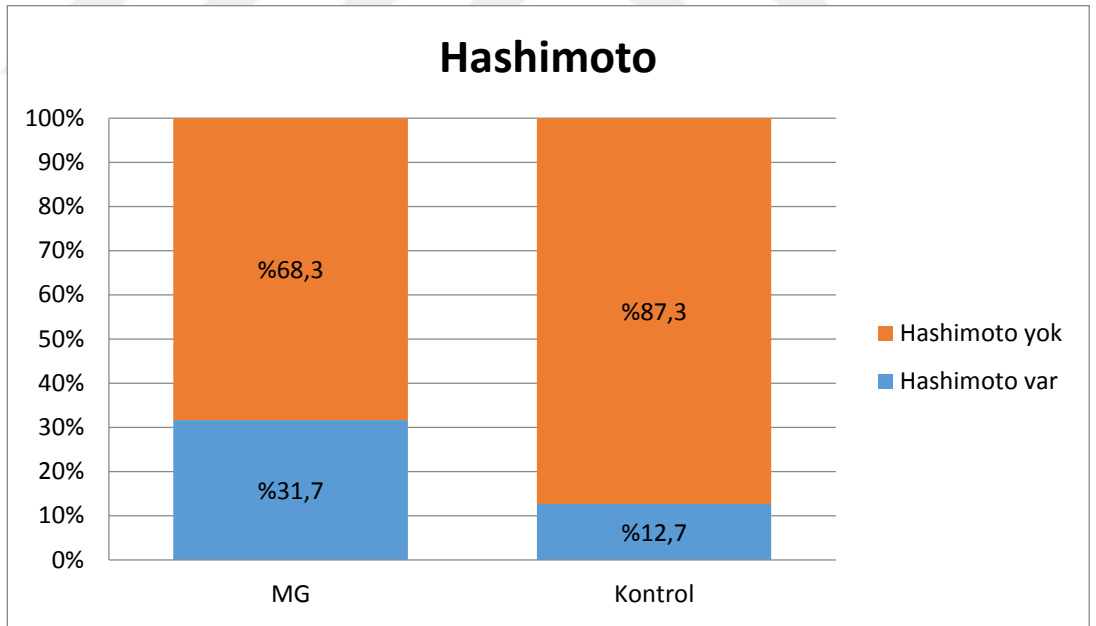
Graves hastalığı olan 8 hastanın 6'sı kadın, 2'si erkekti. Graves hastalığı olmayan 96 hastanın 61'i kadın, 35'i erkekti (p=0.515). Graves hastalığı olan 8 hastanın 5'i erken başlangıçlı, 3'ü geç başlangıçlı MG idi. Graves hastalığı olmayan 96 hastanın 61'i erken başlangıçlı, 35'i geç başlangıçlı MG idi (p=0.953). Graves hastalığı tespit edilen hastaların 4'ü jeneralize, 4'ü oküler MG idi (p=1.000) ve yine bu hastaların 5'inde timus patolojisi izlenmezken, 3'ünde timus patolojisi izlenmiştir(p=0.953). Graves hastalığı olanların 3'ü AChR antikoru negatif, 5'inin AChR antikoru pozitifdir(p=0.953). İstatistiksel olarak graves hastalığının eşlik ettiği MG hastaları ile graves hastalığı olmayan MG hastaları arasında cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, jeneralize-oküler MG, timus patolojisi ve AChR antikor pozitifliği yönünden anlamlı farklılık izlenmemiştir (Şekil 15).





**Şekil 15-**Graves hastalığının eşlik ettiği MG hastalarının klinik özellikleri

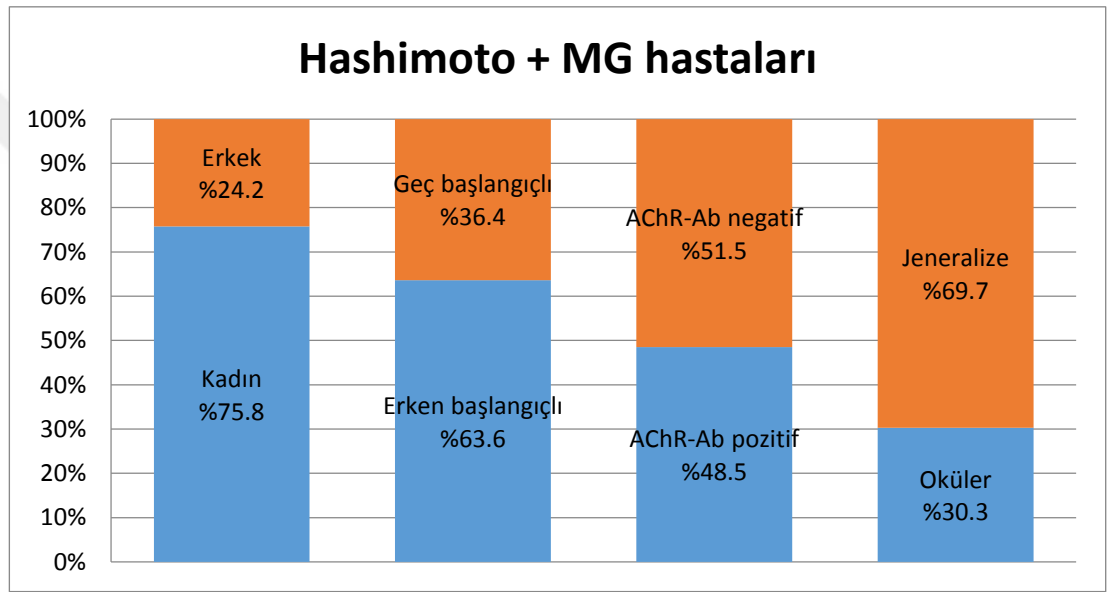
Hashimoto sendromu MG hasta grubunda 33 (%31.7) hastada görülmesine rağmen, kontrol grubunda 20 (%12.7) hastada görülmüştür ( $p < 0.001$ ) (Şekil 16).



**Şekil 16-**MG ve kontrol grubunda Hashimoto hastalığı oranları

Hashimoto sendromu görülen 33 hastanın 25'i kadın, 8'i erkekti. Hashimoto olmayan MG hastalarının ise 42'si kadın, 29'u erkekti ( $p=0.10$ ). Hashimoto sendromu görülen 33 hastanın 21'i erken başlangıçlı, 12'si geç başlangıçlıydı. Hashimoto olmayan MG hastalarının ise 45'i erken başlangıçlı, 26'sı geç

başlangıçlıydı (p=0.098). Hashimoto sendromu olanların 10'su oküler, 23'ü jeneralize MG idi. Hashimoto sendromu olmayanların ise 37'si oküler, 34'ü jeneralize MG idi (p=0.038). Hashimoto sendromu olan hastaların 20'sinde timus patolojisi izlenmezken, 13'ünde timus patolojisi tespit edilmiştir(p=0.847). Ayrıca bu hastaların 16'sında AChR antikoru pozitifken, 17'sinde AChR antikoru negatiftir(p=0.789). Hashimoto sendromunun eşlik ettiği MG, hashimoto olmayan MG hastaları ile kıyaslandığında daha sıklıkla jeneralize MG grubundadır, ancak cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, timus patolojisi ve AChR antikor pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (Şekil 17).



**Şekil 17-**Hashimoto hastalığının eşlik ettiği MG hastalarının klinik özellikleri

SLE hastalığı MG grubunda 104 hastanın 3 (%2.9)'ünde görülmüş olup, kontrol grubunda sadece 1 (%0.6) hastada görülmüştür (p=0.305). MG hastalığı olan ve SLE tanısı almış 3 hastanın 3'ü de kadın cinsiyette, AChR antikoru pozitif ve timik patolojiye sahipti. Bu hastaların 2'si erken başlangıçlı, 1'i geç başlangıçlı MG, ayrıca 2'si jeneralize 1'i oküler MG idi. Hastaların yaşları 36, 39 ve 53 idi. MG hastalığına SLE eşlik etmesi ile hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet, AChR antikoru, timik patoloji ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Sjögren sendromu MG hasta grubunda 104 hastanın 3 (%2.9)'ünde görülmesine rağmen kontrol grubunda hiçbir hastada görülmemiştir (p=0.062).

Otoimmün gastrit MG hasta grubunda 2 (%1.9) hastada görülmüş olup, kontrol grubunda 4 (%2.5) hastada görülmüştür (p=0.742).

Ankilozan spondilit MG hasta grubunda 2 (%1.9) hastada görülmüş olup, kontrol grubunda 1 (%0.6) hastada vardır (p=0.340).

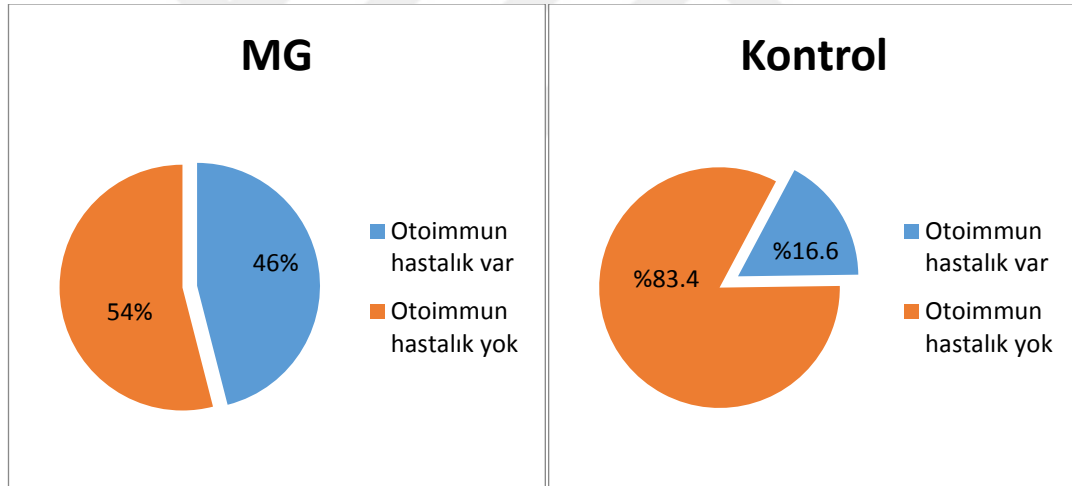
Çölyak sendromu MG hasta grubunda 104 hastanın 1'inde görülmesine rağmen kontrol grubunda hiçbir hastada görülmemiştir (p=0.398).

Skleroderma MG hasta grubunda 104 hastanın 1'inde görülmesine rağmen kontrol grubunda hiçbir hastada görülmemiştir (p=0.398).

Pemfigus MG hasta grubunda 104 hastanın 1'inde görülmesine rağmen kontrol grubunda hiçbir hastada görülmemiştir (p=0.398).

Sarkoidoz MG hasta grubunda 104 hastanın 1'inde görülmesine rağmen kontrol grubunda hiçbir hastada görülmemiştir (p=0.398).

Genel olarak bakıldığında MG hasta grubunda 48 (%46.2) hastada otoimmün hastalık görülmesine rağmen, 56 (%53.8) hastada otoimmün hastalık görülmemiştir. Kontrol grubunda 26 (%16.6) hastada otoimmün hastalık görülmesine rağmen, 131 (%83.4) hastada otoimmün hastalık görülmemiştir (p<0.001) (Şekil 18).

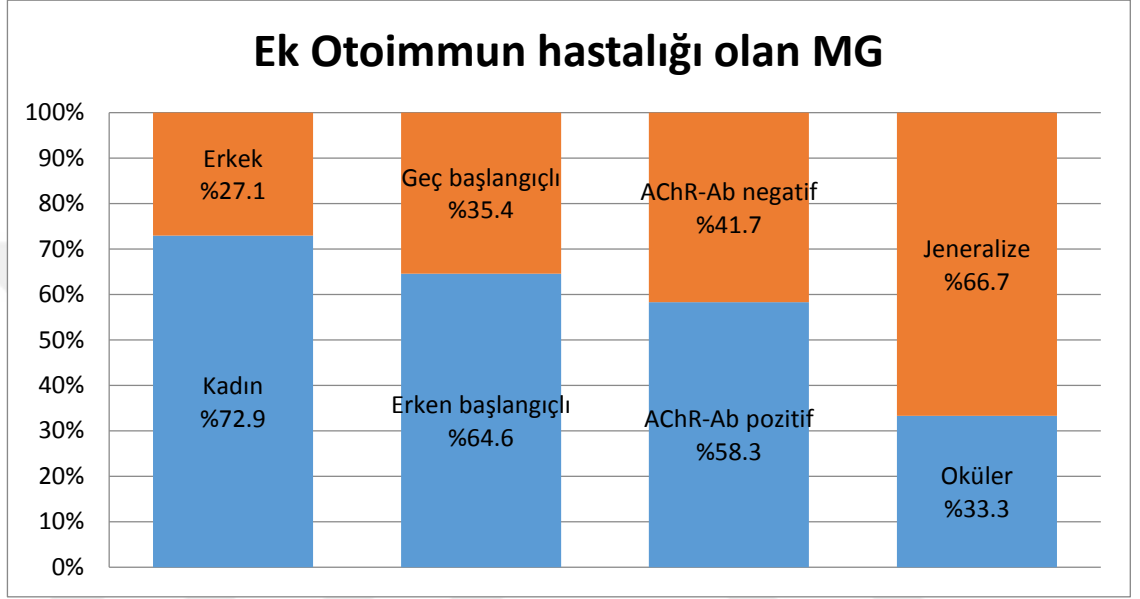


**Şekil 18** -MG ve kontrol grubunda otoimmün hastalık oranları

Sonuç olarak otoimmün tiroid hastalıkları ve genel olarak diğer otoimmün hastalık varlığı MG hastalarında kontrol grubuna göre daha sık görülmektedir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. SLE, sjögren sendromu, ankilozan spondilit, çölyak sendromu, skleroderma, sarkoidoz ve pemfigus hastalığı MG hasta grubunda kontrol grubuna göre daha sık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

MG hasta grubunda 104 hastanın 48'inin eşlik eden otoimmün hastalığı olup, 56'sında yoktu. Eşlik eden otoimmün hastalığı olan 48 hasta değerlendirildiğinde;

35(%72.9)'i kadın, 13(%27.1)'ü erkekti (p=0.142). 31(%64.6)'i erken başlangıçlı, 17 (%35.4)'si geç başlangıçlı MG grubundaydı(p=0.987). 32 (%66.7)'si jeneralize MG, 16 (%33.3)'sı oküler MG grubundaydı (p=0.040). 29 (%60.4)'unda timus patolojisi görülmezken 16 (%39.6)'sında timus patolojisi mevcuttu (p=0.694). 28 (%58.3)'inde AChR antikoru pozitifken, 20 (%41.7)'sinde AChR antikoru negatifti (p=0.082) (Şekil 19).



**Şekil 19-**Eşlik eden otoimmün hastalığı olan MG hastalarının klinik özellikleri

Sonuç olarak eşlik eden diğer otoimmün hastalığı olan MG hastaları daha çok jeneralize MG grubundandır ve bu istatistiksel olarak anlamıdır. MG hastalığına eşlik eden otoimmün hastalık; kadın cinsiyette, erken başlangıçlı MG'de ve AChR antikoru pozitif olanlarda daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

## TARTIŞMA:

Myastenia gravis bir veya birkaç iskelet kas grubunda, gün içinde değişim gösteren güçsüzlükle karakterize, otoimmün bir hastalıktır. Biz de 2007-2017 yılları arasında başvuran ve polikliniğimizde kayıtlı MG hastalarını klinik, laboratuvar bulguları ve sosyodemografik verileri ile inceledik.

16 ila 94 arasında değişen yaşlarda olan MG hastalarının, ortalama yaşı 50.65 olup, diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir(82, 83). Ayrıca çalışmalarda, MG hastaları arasında kadınların baskın olduğunu bildirmiş ve kadın:erkek oranı 1.18'den 2.6'ya kadar değişmektedir (43, 84-86). Bizim çalışmamızda da MG hastaları arasında kadın:erkek oranı 1.37 olarak bulunmuştur.

MG hastalarının%64'ü sadece oküler semptomlarla başvurmuş olup, bu oran literatürdeki çalışmalarla benzerdir(87, 88). 2013 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada oküler semptomlarla başvuran hastaların oranı %84.7 olarak bizim çalışmamızdan daha yüksek oran bulunmuş olup, saf oküler MG hastaların oranı %32.9 olup çalışmamızdan daha düşük orandadır(89).

Oküler bulgularla başlayan MG hastalarının %23.5'inin zaman içinde jeneralize olduğu izlenmiş olup, jeneralizasyon zamanları değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak sıklıkla ilk 3 yıl içerisinde jeneralizasyon görüldüğü dikkati çekmiştir.

Myastenik kriz gelişen 17 (%10.7) hastanın, 12 (%7.55)'sinde hastalığın ilk 1 yılı içerisinde, 2 (%1.26)'sinde hastalığın 2. yılında, 2 (%1.26)'sinde hastalığın 10. yılında ve 1 (%0.63)'inde hastalığın 13. yılında myastenik kriz gelişti. Hastaların yaklaşık %15-20'sinde myastenik kriz görülen çalışmalardan daha az myastenik kriz gözlemledik(90, 91). Myastenik kriz bizim hastalarımızda da görüldüğü gibi, hastalığın ilk iki yılı içerisinde daha sık görülmektedir(92).

MG hastalarında timoma, Kafkas ırkında %10 oranında bulunmuş olmasına rağmen, Asya'da ise %30'un üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Yaşlılarda ve erkeklerde daha sıktır (59, 93). Çalışmamızda MG hastalarının %20.7'sinde timoma tespit edilmiş olmakla birlikte, timoma ile yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Literatürdeki yayınlarda AChR antikörünün, jeneralize MG hastalarının ortalama %85'inde, oküler MG hastalarının ise ortalama %60'ında pozitif

bulunmuştur(59, 94, 95). Çalışmamızda antikör sonuçları değerlendirildiğinde; jeneralize MG hastalarının %60.5'inde ve oküler MG hastalarının %35.9'inde AChR antikoru pozitif olup, literatürden daha düşük oranlar elde edimiştir. Ancak jeneralize MG hastalarında AChR antikör pozitifliğinin, oküler MG hastalarına göre daha yüksek oranda görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur veliteratürdeki çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir(95).

Pridostigmin gibi oral antikolinesteraz tedaviler, ılımlı MG hastalarında ilk tedavi seçeneğidir. Daha ucuz olması ve yan etkilerinin diğer ilaçlara göre belirgin az olması nedeniyle MG tedavisinde en sık kullanılan tedavidir(95, 96). Hastalarımızın tedavileri incelendiğinde %90.6'sı pridostigmin tedavisi almaktadır. Kombine tedaviler göz önünde bulundurulduğunda toplam 120 hasta immunsupresif tedavi almakta olup, 38 hasta sadece pridostigmin tedavisi ile takip edilmektedir. Bu sonuçlar MG tedavisinde ilk seçenek tedavi olarak pridostigmin kullanıldığını göstermektedir. Bir hastamız MG'in yanında dirençli pemfigus vulgaris hastalığı olması nedeniyle immunsupresif tedavi olarak;birçok çalışmada hem MG hem de pemfigusta yararlı olduğu gösterilen rituximab tedavisi almaktadır (97, 98).

Amerika'da geniş popülasyonlarda yapılan araştırmalarda her 30 kişiden birinde otoimmün hastalık bulunduğu saptanmıştır. GH, tip1 diyabet, pernisiyöz anemi, RA, HT ve vitilligo bu hastalıkların % 93'ünü oluşturmaktadır(99).

MG hastalarında ek otoimmün hastalık sıklığı normal popülasyona göre daha fazla olduğu bilinmektedir(2, 83). Çalışmamızda MG grubunda %46.2 ek otoimmün hastalık görülmesine rağmen, kontrol grubunda sadece %16.6 hastada otoimmün hastalık tespit edilmiştir.

MG hastalığına eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların sıklığı; Japonya'daki bir çalışmada %19.7, İtalya'da yapılan bir çalışmada % 18.8, İsveç'te yapılan bir çalışmada %22.0 bulunmuştur(2, 82, 100). Çalışmamızda 104 MG hastamızın 48 (%46.1)'inde ek otoimmün hastalık tespit edilmiştir. Literatürden daha yüksek sıklıkta ek otoimmün hastalık tespit edilmiş olması, bölgemizde akraba evliliğinin daha sık olmasına ve değerlendirmeye alınan tüm hastalarımızdan rutin tarama kan tahlilleri gönderilmiş olmasına bağlı olabileceği düşünülmüş olup kesin bir kanyaya varılamamıştır.

Fang F. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma MG hastalığına ek bir diğer otoimmün hastalığı olanların daha çok genç, kadın cinsiyette ve hastalık başlangıç yaşının erken olduğunu göstermiştir(2). Mao Z.F. ve arkadaşlarının yaptığı 25 yayının incelendiği geniş çaplı bir çalışmada, MG hastalığına ek diğer otoimmün hastalığı olan hastaların daha çok kadın cinsiyette ve seropozitif olduklarını ve en sık eşlik eden otoimmün hastalığın ise otoimmün tiroid hastalıkları olduğunu ortaya koymuştur. Hastalık başlangıç yaşı ile ilişki kurulamamıştır(3). Chen Y-L ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; MG hastalığına eşlik eden otoimmün tiroid hastalığı olanların daha çok kadın cinsiyette, erken başlangıçlı, timus hiperplazisine daha yüksek oranda sahip olduğu sonucuna ulaşmışlardır(101). Kubiszewska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MG hastalığına otoimmün tiroid hastalığının eşlik etmesi, AChR antikor pozitifliği veya negatifliği, timik hiperplazi varlığı, erken veya geç başlangıçlı MG olmadan bağımsız olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada MG hastalığına ek olarak otoimmün tiroid hastalığı olanların daha az immunsupresif tedaviye ihtiyaç duyduğunu ancak myastenik kriz riski açısından anlamlı farklılık olmadığını ortaya koymuştur(102).

Ek otoimmün hastalığa sahip olan MG hastaları; sıklıkla kadın, erken başlangıçlı, AChR antikoru pozitif, jeneralize tipte ve timik patolojiye sahiptir(2, 3, 82, 83, 100-102). Çalışmamızda eşlik eden otoimmün hastalığı olan MG hastaları sıklıkla jeneralize MG grubundandır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak MG hastalığına eşlik eden otoimmün hastalık; kadın cinsiyette, erken başlangıçlı MG'de ve AChR antikoru pozitif olanlarda daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Otoimmün hastalıkların MG de sıklığına ilişkin yapılan geniş bir çalışmada, MG hastalarının %7'sinde graves hastalığı, %3'ünde hashimoto hastalığı, %3'ünde romatoid artrit, %2'sinde psöriazis, %2'sinde sarkoidoz, %2'sinde alopesi, %2'sinde SLE, %2'sinde tip 1 DM, %1'inde pemfigus vulgaris ve %1'inde sjögren sendromu olduğu görülmüştür(3).

2015 yılında Çin’de yapılan bir çalışmada MG hastalarının %0.62’sinde, kontrol grubunda ise %0.18’sinde hashimoto sendromu görülmüştür. Yine aynı çalışmada MG hastalarının %3.43’ünde, kontrol grubunun ise sadece %0.87’sinde graves hastalığı izlenmiştir(83).

2016 yılında Polonya’da yapılan bir çalışmada MG hastalarının %9’unda hashimoto hastalığı, %4.4’ünde graves hastalığı tespit edilmiştir. Hastaların %13.4’ünde anti-TPO, anti-TG gibi tiroid ontoantikörleri tespit edilmiştir. Bu çalışmada MG hastalığına ek olarak otoimmün tiroid hastalıkları kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, jeneralizasyon ve seropozitiflikle ilişkilendirilememiştir(102).

Tayvan’da 2012 yılında yapılan bir çalışmada MG hastalarındaki otoimmün tiroid hastalığı sıklığı %8.2 olarak bulunmuş olup, graves hastalığı %5.7, hashimoto sendromu %1.4’ünde görülmüştür. MG hastalığına eşlik eden otoimmün tiroid hastalığı; kadınlarda, erken başlangıçlı olanlarda, timus hiperplazisi olanlarda daha sık olduğunu göstermişlerdir(101).

Çin’de 2007 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise MG hastalarının %7.7’sinde graves hastalığı, %4.2’sinde hashimoto hastalığı tespit edilmiştir. Graves hastalığı olan MG hastaları, graves hastalığı olmayan MG hastalarına göre; daha çok kadın cinsiyette, erken başlangıçlı ve timik hiperplaziye sahipti ancak seropozitiflik oranı daha düşüktü. Hashimoto hastalığı olan MG hastaları, diğer otoimmün hastalığı olmayan MG hastalarına göre; hastalık başlangıç yaşı daha geçti ancak cinsiyet ve seropozitiflikle bir ilişki kurulamamıştır(82).

Çalışmamızda MG hastalarının %7.6’sında graves hastalığı, %31.7’inde hashimoto hastalığı izlenmekle birlikte, otoimmün tiroid hastalıkları kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazla izlenmiştir. MG hastalığına graves hastalığının eşlik etmesi; cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, seropozitiflik ve timik patoloji ile ilişkilendirilememiştir. MG hastalığına eşlik eden hashimoto sendromu, jeneralize MG hastalarında daha sıktır. Ancak hashimoto sendromu ile cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, seropozitiflik ve timik patoloji arasında ilişki kurulamamıştır.

Kubiszenwska J. ve arkadaşlarının yaptığı 343 Mg hastasının incelendiği bir çalışmada, MG hastalarının %13.4’ünde antitiroid ontoantikör pozitifliği saptanmıştır(102).



Klein ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 114 erken başlangıçlı MG hastasının %16'sında, 44 geç başlangıçlı MG hastasının %9'unda, ve 110 timoma ilişkili MG hastasının %17'sinde anti-TPO ve anti-TG antikoru saptanmıştır(103).

Koçak M ve arkadaşlarının yaptığı 421818 erişkinin incelendiği bir çalışmada; tüm olguların %11.3'ünde anti-TPO pozitifliği tespit edildi. Anti-TPO pozitif olanların 913'ü erkek, 927'si kadındı. Pozitiflik kadınların %15.4'ünde ve erkeklerin %7.0'sinde görüldü. Kadınlarda pozitiflik düzeyi daha yüksekti. Anti-TG pozitifliği tüm olgular % 12'sinde, kadınların %16.7'sinde ve erkeklerin %7.1'sinde izlendi. Anti-TG pozitifliği belirgin olarak kadınlarda erkeklerden daha fazla izlendi(104).

Almanya'da yapılan ve tiroid hastalığı olmayan 3941 erişkinin incelendiği bir çalışmada anti-TPO yüksekliği, olguların %7'sinde görülmüş olup, kadınlarda ve yaşlılarda daha belirgin olduğu bulunmuştur(105).

Çalışmamızda MG hastalarının %37.5'inde, kontrol grubunun ise %12.7'sinde anti-TPO yüksekliği izlendi. MG hastalarının %39.4'ünde, kontrol grubunun ise %3.4'ünde anti-TG yüksekliği saptandı. MG grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda anti-TPO ve anti-TG yüksekliği tespit edildi. Çalışmamızda MG hastalarındaki anti-TPO ve anti-TG sonuçlarının literatürdeki çalışmalardan belirgin yüksek olması dikkati çekmiştir. Anti-TPO yüksekliği olan hastaları çoğu kadın cinsiyette, erken başlangıçlı, AChR antikoru pozitif ve timusu normal olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Anti-TPO yüksekliğinin jeneralize MG hastalarında daha sık oluşu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Anti-TG yüksekliğinin kadınlarda ve jeneralize MG'de daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup; Anti-TG yüksekliği olan MG hastaları daha çok erken başlangıçlı, AChR antikoru pozitif, timusu normal olmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Sistemik lupus eritematozus; deri, eklem, böbrek, beyin, serozal yüzeyler, kan damarları, kan hücreleri, akciğerler ve kalp gibi birçok dokuda özellikle de nükleer ve ds-DNA antijenlerine karşı çeşitli antiantikorların üretimi ile karakterize multisistem otoimmün bir hastalıktır. MG ve SLE birlikteliğini araştıran birçok çalışma vardır ve timektominin SLE gelişim riski üzerindeki rolü halen tartışmalıdır.

Sjögren sendromu ise genellikle ekzokrin bezleri etkileyen ve sıklıkla tükürük ve lakrimal bezlerin fonksiyon kaybına bağlı kalıcı ağız ve göz kuruluğu ile ortaya çıkan sistemik otoimmün bir hastalıktır ve nadiren MG hastalığına eşlik ettiği bilinmektedir.

İsveç'te 2014 yılında yapılan bir çalışmada 2045 MG hastasının 23'ünde, 10221 kontrol hastasının ise 10'unda SLE tespit edilmiştir. Aynı çalışmada MG hastalarının 14'ünde, kontrol grubunun 30'unda sjögren sendromu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada MG hastalarında eşlik eden diğer otoimmün hastalıkların en sık hipotiroidi, tip 1 diyabet ve romatoid artrit olduğu tespit edilmiş olup, gelişme olasılığı en yüksek olan otoimmün hastalıkların polimyozit/dermatomyozit, SLE ve addison hastalığı olduğu görülmüştür(2).

Yine 2007 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada 142 MG hastasının 2 (%1.4)'sinde SLE, 1 (%0.7)'inde sjögren sendromu izlenmiştir(82).

2015 yılında İtalya'da yapılan bir çalışmada AChR antikoru pozitif olan ve genç hastalarda MG hastalarında otoimmün tiroid hastalıklarından sonra, ikinci en sık otoimmün hastalık SLE (%1.11) bulunmuştur(100).

Sthoeger Z. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 78 MG hastası incelenmiş olup, bu hastaların %38.5'inde ANA pozitifliği, %19.2'sinde anti-dsDNA pozitifliği tespit edilmiş olup SLE sıklığı %7.7 olarak bulunmuştur. SLE tanısı alan hastaların daha sıklıkla kadın cinsiyette, erken başlangıçlı ve jeneralize MG oldukları görülmüştür(106).

Ülkemizde sjögren sendromunun araştırıldığı iki çalışma yapılmış olup, ikisi de İzmir'de yapılmıştır. İlk çalışmada yüz yüze görüşülen 2835 normal erişkinden 159'u ağız ve göz kuruluğu tanımlamış olup, bunların %54'ü hastanede ayrıntılı muayene edilmiştir. Amerika-Avrupa kriterlerine göre 6 hastada, Avrupa-1 kriterlerine göre 10 hastada primer sjögren tanısı koyulmuştur. Ülke nüfus yapısı temelinde yaş ve cinsiyete göre standardize edilmiş prevalans Amerika-Avrupa kriterlerini karşılayan hastalarda %0.16, Avrupa-1 kriterlerini karşılayan hastalarda %0.28 olarak hesaplanmıştır(107). Bornova'da yapılan 813 erişkin kadını kapsayan diğer çalışmada prevalans Avrupa-1 kriterlerine göre %1.56, Amerika-Avrupa kriterlerine göre %0.72 olarak bulunmuştur(108).

Çalışmamızda SLE hastalığı MG grubunda 104 hastanın 3 (%2.9)'ünde görülmüş olup, kontrol grubunda sadece 1 (%0.6) hastada görülmüştür. Çalışmamızda MG hastaları arasındaki SLE tanısı alan hastaların oranı İsveç'te, İtalya'da ve Çin'de yapılan çalışmalardan daha yüksek olmasına rağmen, Sthoeger Z. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan daha düşüktür. SLE tanısı olan 3 hastanın 3'ü de kadın cinsiyette, AChR antikoru pozitif ve timik patolojiye sahipti. Bu hastaların 2'si erken başlangıçlı, 1'i geç başlangıçlı MG, ayrıca 2'si jeneralize 1'i oküler MG idi. Hastaların yaşları 36, 39 ve 53 idi. MG hastalığına SLE hastalığının eşlik etmesi ile, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, seropozitiflik, timus patolojisi veya oküler-jeneralize MG olma arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Yine çalışmamızda; MG tanılı 104 hastanın, 15 (%14.4)'inde ANA pozitifliği saptanırken, kontrol grubunda ise 7 (%4.5) hastada ANA pozitifliği izlendi. ANA pozitifliği saptanan MG hastaları sıklıkla kadın cinsiyette, erken başlangıçlı ve jeneralize MG olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. MG hastalarımızın 3 (%2.9)'ünde anti-dsDNA pozitifken, kontrol grubunda ise sadece 1 (%0.6) hastanın anti-dsDNA pozitifliği. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Bizim çalışmamızda, Sthoeger Z. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre daha düşük oranda ANA ve ds-DNA pozitifliği bulunmuştur.

Sjögren sendromu MG hasta grubunda 104 hastanın 3 (%2.9)'ünde görülmesine rağmen kontrol grubunda hiçbir hastada görülmemiştir. Ayrıca çalışmamızdaki sjögren sendromu sıklığının, İsveç ve Çin'de MG hastalarında yapılan çalışmalarda ve Türkiye'de normal popülasyonda yapılan çalışmalara göre daha yüksek olması dikkat çekmektedir. Sjögren sendromu tespit edilen 3 hastanın ise 2'si kadın, erken başlangıçlı, AChR antikoru pozitif ve timik patolojisi olmayan hastalarken, 1'i erkek, geç başlangıçlı, AChR antikoru negatif ve timik patolojiye sahipti. Hastaların 3'ü de jeneralize MG idi. MG hastalığına SLE veya sjögren sendromu eşlik etmesi ile hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet, AChR antikoru, timik patoloji ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Romatoid artrit, el, el bileği ve ayak eklemleri gibi küçük eklemlerin ve dirseklerin öncelikle tutulduğu, kronik seyir gösteren ve tuttuğu eklemde hasara yol açan, ayrıca bir çok organ ve sistemi de tutabilen otoimmün bir iltihabi eklem hastalığıdır. Paulas K. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; MG hastalarının

%4.2'sinde(109), Tamer S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise MG hastalarının %4'ünde romatoid artrit tespit edilmiştir(110). Çalışmamızda MG hastalarının hiçbirinde romatoid artrit öyküsü yoktu, ayrıca MG hastalarının tümünde RF negatif olmakla birlikte, RF negatifliği romatoid artrit dışlamamaktadır. Romatoid artrit tanısı daha önce almamış hastalar, RF negatif olsa bile 6 aydan daha uzun süren sabah katılığı, el eklemlerinde, iki veya daha fazla eklem bölgesinde ve simetrik artrit, romatoid nodül açısından değerlendirilmeli ve gerek görülen hastalar radyografik olarak incelenmelidir.

Mao Z.F. ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir çalışmada MG hastalığına, %2 sıklıkla tip 1 diyabet eşlik ettiği tespit edilmiştir(3). Bir Japon çalışmasında ise MG hastalarındaki tip 2 diyabet prevalansı %3.4 olarak bulunmuştur. Kanada'lı araştırmacılar MG hastalarında %9.3 tip 1 diyabet, %7.4 tip 2 diyabet tespit etmişlerdir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada ise MG hastalarında %8.6 oranında tip 2 diyabet olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda kan sonuçlarına ulaşılabilen 133 MG hastası incelendiğinde; 22 (%16.5) hastada kan şekeri yüksekliği saptanmış olup, bu hastaların öykülerinde diyabet tanısı mevcuttu. Diyabet başlangıç yaşı göz önünde bulundurulduğunda tip 1 diyabet öyküsü olan hasta yoktu.

Yapılan çalışmalarda MG hastalığına eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar arasında; polimiyozit/dermatomyozit, addison hastalığı, Guillian barre sendromu, multipl skleroz, vitiligo, idiopatik trombositopenik purpura, pernisiyöz anemi, polimyaljia romatika, bilier siroz, temporal arterit, ankilozan spondilit, psöriazis, tip 1 diyabet, crohn hastalığı, ülseratif kolit, sarkoidoz ve çölyak hastalığı da olduğu gösterilmiştir.

Mao Z. F. Ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir çalışmada pemfigus vulgaris %1, pernisiyöz anemi %1, sarkoidoz %2 oranında görüldüğü tespit edilmiştir(3).

Çalışmamızda MG hastalarımızın 2'sinde (%1.92) otoimmün gastrit ve pernisiyöz anemi, 1'inde (%0.96) çölyak hastalığı, 1'inde (%0.96) skleroderma, 1'inde (%0.96) pemfigus vulgaris, 1'inde (%0.96) sarkoidoz ve 2'sinde (%1.92) ankilozan spondilit izlenmiştir.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER:

1-Otoimmün hastalığı olan hastalarda ikinci bir otoimmün hastalık görülme riski normal popülasyona göre fazla olduğu bilinmektedir. MG hastalarında da ikinci bir otoimmün hastalık görülme riski artmıştır.

2-MG hastalığına en sık eşlik eden otoimmün hastalık hashimoto hastalığıdır.

3-Hashimoto hastalığı ötiroid seyredebilir. MG hastalarında ileride gelişebilecek ve kliniği kötüleştirebilen hipertiroidi veya hipotiroidiyi daha erken kontrol altına alabilmek için, rutinde tüm MG hastalarına tiroid fonksiyon testleri, anti-TPO ve anti-TG gibi antikorların bakılması faydalı olabilir.

4-MG hastalığına ikinci en sık eşlik eden hastalık graves hastalığı olup, MG hastalarında SLE, sjögrensendromu, çölyak hastalığı, otoimmün gastrit, pemfigus vulgaris, skleroderma gibi diğer otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir.

5-Hashimoto ve eşlik eden diğer otoimmün hastalığı olan MG hastaları daha çok jeneralize MG grubunda daha sık görülmektedir. Bununla birlikte kadın cinsiyette, erken başlangıçlı MG'de ve AChR antikor pozitif olanlarda daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

## **KAYNAKLAR:**

1. Gilhus NE. Myasthenia and the neuromuscular junction. *Current opinion in neurology*. 2012;25(5):523-9.
2. Fang F, Sveinsson O, Thormar G, Granqvist M, Askling J, Lundberg I, et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *Journal of internal medicine*. 2015;277(5):594-604.
3. Mao Z-F, Yang L-X, Mo X-A, Qin C, Lai Y-R, He N-Y, et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. *International Journal of Neuroscience*. 2011;121(3):121-9.
4. Dale H. Pharmacology and Nerve-endings (Walter Ernest Dixon Memorial Lecture): (Section of Therapeutics and Pharmacology). *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1935;28(3):319-32.
5. Dale H. *Pharmacology and nerve-endings*. SAGE Publications; 1935.
6. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. MYASTHENIA GRAVIS AND TUMORS OF THE THYMIC REGION: REPORT OF A CASE IN WHICH THE TUMOR WAS REMOVED. *Annals of surgery*. 1939;110(4):544-61.
7. Nastuk WL, Strauss AJ, Osserman KE. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. *The American journal of medicine*. 1959;26(3):394-409.
8. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science (New York, NY)*. 1973;180(4088):871-2.
9. Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science (New York, NY)*. 1973;182(4109):293-5.
10. Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science (New York, NY)*. 1975;190(4212):397-9.
11. Aharonov A, Abramsky O, Tarrab-Hazdai R, Fuchs S. Humoral antibodies to acetylcholine receptor in patients with myasthenia gravis. *Lancet (London, England)*. 1975;2(7930):340-2.
12. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical

correlates, and diagnostic value. 1975. *Neurology*. 1998;51(4):933 and 6 pages following.

13. Guyon T, Levasseur P, Truffault F, Cottin C, Gaud C, Berrih-Aknin S. Regulation of acetylcholine receptor alpha subunit variants in human myasthenia gravis. Quantification of steady-state levels of messenger RNA in muscle biopsy using the polymerase chain reaction. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(1):16-24.

14. Guyon T, Wakkach A, Poëa S, Mouly V, Klingel-Schmitt I, Levasseur P, et al. Regulation of acetylcholine receptor gene expression in human myasthenia gravis muscles. Evidences for a compensatory mechanism triggered by receptor loss. *The Journal of clinical investigation*. 1998;102(1):249-63.

15. Plomp JJ, Morsch M, Phillips WD, Verschuuren JJ. Electrophysiological analysis of neuromuscular synaptic function in myasthenia gravis patients and animal models. *Experimental neurology*. 2015;270:41-54.

16. Guyton JEH-AC. 2007.

17. Plomp JJ, Van Kempen GT, De Baets MB, Graus YM, Kuks JB, Molenaar PC. Acetylcholine release in myasthenia gravis: regulation at single end-plate level. *Annals of neurology*. 1995;37(5):627-36.

18. Bannister RA. Bridging the myoplasmic gap: recent developments in skeletal muscle excitation-contraction coupling. *Journal of muscle research and cell motility*. 2007;28(4-5):275-83.

19. Wood SJ, Slater CR. Safety factor at the neuromuscular junction. *Progress in neurobiology*. 2001;64(4):393-429.

20. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature medicine*. 2001;7(3):365-8.

21. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Annals of neurology*. 2011;69(2):418-22.

22. Andrews PI, Massey JM, Sanders DB. Acetylcholine receptor antibodies in juvenile myasthenia gravis. *Neurology*. 1993;43(5):977-.

23. Demaine A, Willcox N, Janer M, Welsh K, Newsom-Davis J. Immunoglobulin heavy chain gene associations in myasthenia gravis: new evidence for disease heterogeneity. *Journal of neurology*. 1992;239(1):53-6.
24. Rødgaard A, Nielsen F, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. *Clinical and experimental immunology*. 1987;67(1):82.
25. Van Der Neut Kolfshoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science (New York, NY)*. 2007;317(5844):1554-7.
26. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *Journal of autoimmunity*. 2014;48:143-8.
27. Chamberlain-Banoub J, Neal J, Mizuno M, Harris C, Morgan B. Complement membrane attack is required for endplate damage and clinical disease in passive experimental myasthenia gravis in Lewis rats. *Clinical & Experimental Immunology*. 2006;146(2):278-86.
28. Losen M, Martínez-Martínez P, Phernambucq M, Schuurman J, Parren PW, De Baets MH. Treatment of myasthenia gravis by preventing acetylcholine receptor modulation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1132(1):174-9.
29. Lang B, Richardson G, Rees J, Vincent A, Newsom-Davis J. Plasma from myasthenia gravis patients reduces acetylcholine receptor agonist-induced Na<sup>+</sup> flux into TE671 cell line. *Journal of neuroimmunology*. 1988;19(1):141-8.
30. Hara H, Hayashi K, Ohta K, Itoh N, Nishitani H, Ohta M. Detection and characterization of blocking-type anti-acetylcholine receptor antibodies in sera from patients with myasthenia gravis. *Clinical chemistry*. 1993;39(10):2053-7.
31. Martínez-Martínez P, Losen M, Duimel H, Frederik P, Spaans F, Molenaar P, et al. Overexpression of rapsyn in rat muscle increases acetylcholine receptor levels in chronic experimental autoimmune myasthenia gravis. *The American journal of pathology*. 2007;170(2):644-57.



32. Ito H, Yoshimura T, Satoh A, Takino H, Tsujihata M, Nagataki S. Immunohistochemical study of utrophin and dystrophin at the motor end-plate in myasthenia gravis. *Acta neuropathologica*. 1996;92(1):14-8.
33. Losen M, Stassen MH, Martínez-Martínez P, Machiels BM, Duimel H, Frederik P, et al. Increased expression of rapsyn in muscles prevents acetylcholine receptor loss in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Brain*. 2005;128(10):2327-37.
34. Gomez AM, Van Den Broeck J, Vrolix K, Janssen SP, Lemmens MA, Van Der Esch E, et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis—pathogenesis at the neuromuscular junction. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):353-70.
35. Boneva N, Frenkian-Cuvelier M, Bidault J, Brenner T, Berrih-Aknin S. Major pathogenic effects of anti-MuSK antibodies in myasthenia gravis. *Journal of neuroimmunology*. 2006;177(1):119-31.
36. Cole RN, Reddel SW, Gervásio OL, Phillips WD. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Annals of neurology*. 2008;63(6):782-9.
37. Cole R, Ghazanfari N, Ngo S, Gervasio O, Reddel S, Phillips W. Patient autoantibodies deplete postsynaptic muscle-specific kinase leading to disassembly of the ACh receptor scaffold and myasthenia gravis in mice. *The Journal of physiology*. 2010;588(17):3217-29.
38. Shen C, Lu Y, Zhang B, Figueiredo D, Bean J, Jung J, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(12):5190-202.
39. Kirchner T, Schalke B, Melms A, von Kügelgen T, Müller-Hermelink HK. Immunohistological patterns of non-neoplastic changes in the thymus in myasthenia gravis. *Virchows Archiv B*. 1986;52(1):237-57.
40. Scadding GK, Vincent A, Newsom-Davis J, Henry K. Acetylcholine receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes Correlation with thymic histology. *Neurology*. 1981;31(8):935-.
41. Truffault F, Cohen-Kaminsky S, Khalil I, Levasseur P, Berrih-Aknin S. Altered intrathymic T-cell repertoire in human myasthenia gravis. *Annals of neurology*. 1997;41(6):731-41.

42. Ong B, Willcox N, Wordsworth P, Beeson D, Vincent A, Altmann D, et al. Critical role for the Val/Gly86 HLA-DR beta dimorphism in autoantigen presentation to human T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88(16):7343-7.
43. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC neurology*. 2010;10(1):46.
44. Alkhawajah NM, Oger J. Late-onset myasthenia gravis: A review when incidence in older adults keeps increasing. *Muscle & nerve*. 2013;48(5):705-10.
45. Eymard B, Vernet-der Garabedian B, Berrih-Aknin S, Pannier C, Bach J-F, Morel E. Anti-acetylcholine receptor antibodies in neonatal myasthenia gravis: heterogeneity and pathogenic significance. *Journal of autoimmunity*. 1991;4(2):185-95.
46. Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, Romi F. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology*. 2009;73(2):150-1.
47. Pedersen E, Hallas J, Hansen K, Jensen P, Gaist D. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996–2009. *European journal of neurology*. 2013;20(2):309-14.
48. Querol L, Illa I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. *Current opinion in neurology*. 2013;26(5):459-65.
49. Niks EH, Kuks JB, Verschuuren JJ. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in The Netherlands. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(4):417-8.
50. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-musk antibody myasthenia gravis: Clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle & nerve*. 2011;44(1):36-40.
51. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurology*. 2009;8(5):475-90.
52. Verschuuren JJ, Huijbers MG, Plomp JJ, Niks EH, Molenaar PC, Martinez-Martinez P, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to

the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(9):918-23.

53. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle & nerve*. 2008;37(2):141-9.

54. Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1981;377(1):652-69.

55. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 1971;38(6):497.

56. Oosterhuis H. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1989;52(10):1121-7.

57. Jaretzki A, Barohn R, Ernstoff R, Kaminski H, Keesey J, Penn A, et al. Myasthenia gravis Recommendations for clinical research standards. *Neurology*. 2000;55(1):16-23.

58. Sieb J. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014;175(3):408-18.

59. Oger J, Frykman H. An update on laboratory diagnosis in myasthenia gravis. *Clinica Chimica Acta*. 2015;449:43-8.

60. Leite MI, Waters P, Vincent A. Diagnostic use of autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010;43(5-6):371-9.

61. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*. 1998;51(4):933--a.

62. Skjei KL, Lennon VA, Kuntz NL. Muscle specific kinase autoimmune myasthenia gravis in children: a case series. *Neuromuscular Disorders*. 2013;23(11):874-82.

63. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *The Lancet Neurology*. 2015;14(10):1023-36.

64. Zisimopoulou P, Brenner T, Trakas N, Tzartos SJ. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(9):924-30.
65. Katzberg HD, Aziz T, Oger J. In myasthenia gravis cells from atrophic thymus secrete acetylcholine receptor antibodies. *Neurology*. 2001;56(4):572-3.
66. Romi F, Aarli J, Gilhus N. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *European journal of neurology*. 2007;14(6):617-20.
67. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does this patient have myasthenia gravis? *Jama*. 2005;293(15):1906-14.
68. Skeie G, Aarli J, Gilhus N. Titin and ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006;113(s183):19-23.
69. Skeie G, Apostolski S, Evoli A, Gilhus N, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European Journal of Neurology*. 2010;17(7):893-902.
70. Bromberg M, Wald J, Forshew D, Feldman E, Albers J. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *Journal of the neurological sciences*. 1997;150(1):59-62.
71. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B, Group MGS. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology*. 1998;50(6):1778-83.
72. Blum S, Gillis D, Brown H, Boyle R, Henderson R, Heyworth-Smith D, et al. Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;jnnp. 2010.220475.
73. Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *The Yale journal of biology and medicine*. 2013;86(2):255.
74. Benveniste O, Hilton-Jones D. The role of rituximab in the treatment of myasthenia gravis. *European Neurology Review*. 2010;5:95-100.

75. Blum S, Gillis D, Brown H, Boyle R, Henderson R, Heyworth-Smith D, et al. Use and monitoring of low dose rituximab in myasthenia gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2011;82(6):659-63.
76. Maddison P, McConville J, Farrugia ME, Davies N, Rose M, Norwood F, et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2010;jnnp.2009.197632.
77. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology*. 2012;78(3):189-93.
78. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55(1):7-15.
79. Sonett JR, Jaretzki III A. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1132(1):315-28.
80. Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Annals of neurology*. 2010;68(6):797-805.
81. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Plasma exchange for generalised myasthenia gravis. *The Cochrane Library*. 2002.
82. Kanazawa M, Shimohata T, Tanaka K, Nishizawa M. Clinical features of patients with myasthenia gravis associated with autoimmune diseases. *European journal of neurology*. 2007;14(12):1403-4.
83. Yeh J-H, Kuo H-T, Chen H-J, Chen Y-K, Chiu H-C, Kao C-H. Higher risk of myasthenia gravis in patients with thyroid and allergic diseases: A national population-based study. *Medicine*. 2015;94(21).
84. Aragonés J, Bolibar I, Bonfill X, Bufill E, Mummany A, Alonso F, et al. Myasthenia gravis a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology*. 2003;60(6):1024-6.

85. Mantegazza R, Baggi F, Antozzi C, Confalonieri P, Morandi L, Bernasconi P, et al. Myasthenia gravis (MG): epidemiological data and prognostic factors. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;998(1):413-23.
86. Ashraf V, Taly A, Veerendrakumar M, Rao S. Myasthenia gravis in children: a longitudinal study. *Acta neurologica scandinavica*. 2006;114(2):119-23.
87. Ahmed R, Kumar S, Awais D, Hayat AS. FREQUENCY OF DIFFERENT CLINICAL FEATURES IN PATIENTS PRESENTING TO A TERTIARY CARE HOSPITAL, KARACHI. 2016.
88. Ööpik M, Kaasik A, Jakobsen J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2003;74(12):1638-43.
89. Wang W, Chen Y-P, Wang Z-K, Wei D-N, Yin L. A cohort study on myasthenia gravis patients in China. *Neurological Sciences*. 2013;34(10):1759-64.
90. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;998(1):407-12.
91. Fink M. Treatment of the critically ill patient with myasthenia gravis. *Neurological and neurosurgical intensive care*. 1993:351-62.
92. Bedlack RS, Sanders DB. On the concept of myasthenic crisis. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2002;4(1):40-2.
93. Aarli J. Myasthenia gravis: antibodies to an acid-soluble antigen in striated muscle. *Clinical and experimental immunology*. 1972;10(3):453.
94. Oger J, Kaufman R, Berry K. Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis: use of a qualitative assay for diagnostic purposes. *Canadian journal of neurological sciences*. 1987;14(3):297-302.
95. Gao F, Zhao X, Zhang J, Cui X, Zhang Y, Li Q, et al. Clinical features of patients with Myasthenia gravis from the Henan province, China. *Muscle & nerve*. 2016;53(5):711-6.
96. Palace J, Vincent A, Beeson D. Myasthenia gravis: diagnostic and management dilemmas. *Current opinion in neurology*. 2001;14(5):583-9.
97. Temel AB, Akman-Karakas A, Ergün E, Özkesici B, Ugurlu N, Nazlim B, et al. Dirençli pemfigus vulgaris olgularında ritüksimab tedavisinin

etkinlik ve güvenirligi/Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory pemfigus vulgaris. *Turkderm*. 2015;49(2):117.

98. Uzun S. Pemfigus: Klinik Deneyimlerimiz ve Dirençli Olgularda Tedavi Seçenekleri. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2008;42.

99. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clinical immunology and immunopathology*. 1997;84(3):223-43.

100. Evoli A, Caliandro P, Iorio R, Alboini PE, Damato V, LaTorre G, et al. Poly-autoimmunity in patients with myasthenia gravis: A single-center experience. *Autoimmunity*. 2015;48(6):412-7.

101. Chen YL, Yeh JH, Chiu HC. Clinical features of myasthenia gravis patients with autoimmune thyroid disease in Taiwan. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2013;127(3):170-4.

102. Kubiszewska J, Szyluk B, Szczudlik P, Bartoszewicz Z, Dutkiewicz M, Bielecki M, et al. Prevalence and impact of autoimmune thyroid disease on myasthenia gravis course. *Brain and behavior*. 2016;6(10).

103. Klein R, Marx A, Ströbel P, Schalke B, Nix W, Willcox N. Autoimmune associations and autoantibody screening show focused recognition in patient subgroups with generalized myasthenia gravis. *Human immunology*. 2013;74(9):1184-93.

104. Kocak M, Erem C, Deger O, Topbas M, Ersoz HO, Can E. Current prevalence of goiter determined by ultrasonography and associated risk factors in a formerly iodine-deficient area of Turkey. *Endocrine*. 2014;47(1):290-8.

105. Völzke H, Lüdemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, et al. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid*. 2003;13(8):803-10.

106. Stoecker Z, Neiman A, Elbirt D, Magen E, Burstein R, Eitan S, et al. High prevalence of systemic lupus erythematosus in 78 myasthenia gravis patients: a clinical and serologic study. *The American journal of the medical sciences*. 2006;331(1):4-9.

107. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *International journal of clinical practice*. 2009;63(6):954-61.
108. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Öder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2006;35(5):379-83.
109. Poulas K, Koutsouraki E, Kordas G, Kokla A, Tzartos SJ. Anti-MuSK-and anti-AChR-positive myasthenia gravis induced by d-penicillamine. *Journal of neuroimmunology*. 2012;250(1):94-8.
110. Tamer S, Gunes HNG, Gokcal E, Yoldas TK. Coexistence of autoimmune diseases and autoantibodies in patients with myasthenia gravis. *Neurology India*. 2016;64(1):45.