



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**Myasthenia Gravis Hastalarında Otonomik  
Tutulunun Elektrofizyolojik Olarak Araştırılması**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Mecbure Nalbantoğlu**

**Tez Danışmanı:**

**Prof. Dr. Mehmet Ali Akalın**

**İSTANBUL, 2013**

## ÖNSÖZ

*Uzmanlık eğitim sürecimin başından beri desteğini ve ilgisini her zaman hissettiğim Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Sabahattin Saip'e,*

*Gerek tezimin hazırlık sürecinde gerekse klinik çalışmalarımız esnasında bilgi ve deneyimlerinden her zaman çok yararlandığım, destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mehmet Ali Akalın'a,*

*Tezimin hazırlanmasında beni yönlendiren, her aşamasında fikirlerinden ve desteğinden kuvvet bulduğum, hem klinik hem de hayata dair pek çok konuda duruş ve yaklaşımından çok etkilendiğim Sayın Prof. Dr. Meral Erdemir Kızıltan'a,*

*Tez ve klinik çalışmalarımız esnasında tecrübe ve yardımlarına başvurduğum Sayın Prof. Dr. Feray Karaali Savrun, Doç. Dr. Nurten Uzun Adatepe ve Prof. Dr. Ayşe Altıntaş'a,*

*Hem tezimin hazırlık aşamasında hem de klinik içinde her zaman fikir danıştığım, tezimin istatistik çalışmalarına büyük emek veren Sayın Uzm. Dr. Ayşegül Gündüz'e,*

*Birlikte çalışabilmiş olmaktan her seferinde şanlı hissettiğim, asistanlık sürecimin son dönemlerinde anlayışlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Derya Karadeniz ve Uzm. Dr. Gülçin Benbir'e,*

*Tüm eğitim sürecinde birlikte çalışma fırsatı bulabildiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin çalışan ve emekli tüm değerli öğretim üyelerine,*

*Tez çalışmamıza gönüllü olarak katılan kliniğimizin çalışanları, arkadaşlarım, aile bireylerim ve hastalarımıza,*

*Asistanlık süresince tanıma fırsatı bulduğum, bu süreci birlikte çalışarak daha keyifli ve kolay hale getiren asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz, sağlık personeli ve kliniğimizin tüm çalışanlarına,*

*Tezimin hazırlanmasında maddi destek sağlayan İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,*

*Bu süreçte destek ve sabırlarını esirgemeyen, varlıkları ile bana güç veren aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.*

*Dr. Mecbure Nalbantoğlu*

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
GRAFİK LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR .....	viii
TÜRKÇE ÖZET .....	ix
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Nöromusküler Kavşak .....	4
2.1.1. Nöromusküler Kavşak Anatomi ve Fizyolojisi.....	4
2.1.2. Nöromusküler Kavşağın Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi .....	6
2.1.3. Nöromusküler İleti Bozuklukları .....	8
2.2. Myasthenia Gravis Hastalığı.....	10
2.2.1. Epidemiyoloji.....	10
2.2.2. Klinik Bulgular .....	10
2.2.3. Sınıflandırılması.....	12
2.2.4. İmmünopatoloji- Etyopatogenez.....	14
2.2.5. Tanı .....	15
2.2.6. Tedavi.....	16
2.3. Otonom Sinir Sistemi.....	17
2.3.1. Otonom Sinir Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi.....	17
2.3.2. Otonom Sinir Sisteminin Klinik Olarak Değerlendirilmesi.....	21
2.3.3. Otonomik Fonksiyonların Laboratuvar İncelemeleri ile Değerlendirilmesi.....	22

2.4. Sempatik Deri Yanıtı Testi .....	25
2.5. R-R İnterval Ölçümü Analizi.....	27
<b>3. HASTALAR ve YÖNTEM.....</b>	<b>31</b>
3.1. Hastalar .....	31
3.2. Klinik Değerlendirme .....	31
3.3. Yöntem.....	32
3.4. İstatistiksel Analiz.....	34
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>35</b>
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>49</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>59</b>

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Modifiye Osserman Sınıflaması .....	12
Tablo 2. Myasthenia gravis hastalığının alt gruplara göre sınıflandırılması .....	13
Tablo 3. Myasthenia Gravis tanı algoritması .....	16
Tablo 4. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin işlevleri .....	21
Tablo 5. Otonom fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan testler .....	24
Tablo 6. Dahil edilme kriterleri .....	32
Tablo 7. Dışlanma kriterleri.....	32
Tablo 8. Myasthenia Gravis hastalarının ve normal kontrollerin özellikleri.....	32
Tablo 9. Myasthenia Gravis hastalarının özellikleri.....	37
Tablo 10. Hastaların demografik, klinik ve immünolojik bilgileri.....	38
Tablo 11. Sempatik deri yanıtı verilerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması.	39
Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarında RRAD sonuçlarının karşılaştırılması.....	39
Tablo 13. Hasta grubunda ilaç öncesi ve sonrası SDY sonuçlarının karşılaştırılması ...	40
Tablo 14. Hasta grubunda ilaç öncesi ve sonrası RRAD sonuçlarının karşılaştırılması	41
Tablo 15. Piridostigmin dozu ve piridostigminsiz süre ile test uygulanma zamanı korelasyonuna ait “p” değerlerini gösterir tablo .....	42
Tablo 16. Oküler ve jeneralize MG alt grupları arasında SDY ve RRAD ölçümleri .....	45
Tablo 17. Erken ve geç başlangıçlı gruplarda SDY ve RRAD test sonuçları .....	46
Tablo 18. AchR antikoru pozitif/negatif hastalarda elektrofizyolojik test sonuçları.....	48

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Nöromusküler Kavşak Anatomisi .....	5
Şekil 2. Nöromusküler Bileşkede İleti .....	5
Şekil 3. Nöromusküler bileşkede yer alan AchR'nün moleküler yapısına ait çizim .....	5
Şekil 4. Normal düşük frekanslı ASU yanıtı .....	7
Şekil 5. Yüksek frekanslı ASU ile inkrement yanıtı.....	7
Şekil 6. Maksimal kası sonrası motor yanıt amplitüdünde artış .....	7
Şekil 7. Postsinaptik ileti bozukluğunda, düşük frekanslı ASU ile dekrement yanıtı .....	8
Şekil 8. Presinaptik ileti bozukluğunda düşük frekanslı ASU ile dekrement yanıtı.....	8
Şekil 9. Tek lif elektromiyografi.....	8
Şekil 10. Nöromusküler ileti bozuklukları.....	9
Şekil 11. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin anatomik şeması .....	19
Şekil 12. Sempatik sinir sisteminde çıkış tiplerinin anatomik şeması .....	19
Şekil 13. Parasempatik sinir sisteminde çıkış tiplerinin anatomik şeması .....	19
Şekil 14. Sempatik Deri Yanıtı Testi Kayıt Örneği .....	26
Şekil 15. R-R Aralık Değişkenlik Ölçümü İnceleme Örneği .....	30

## GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyete göre dağılımı .....	35
Grafik 2. Hasta grubunun hastalık başlangıç yaşına göre gruplandırılması .....	35
Grafik 3. Hastaların tutulan kaslara göre gruplandırılması.....	36
Grafik 4. Hastaların antikor durumları .....	36
Grafik 5. Hastaların timus durumuna göre dağılımı .....	37
Grafik 6. Piridostigminsiz süre ile piridostigmin dozu- SDY latans ve amplitüd korelasyonları.....	42
Grafik 7. Yaş ile SDY amplitüd korelasyonu.....	47
Grafik 8. Yaş ile SDY latansı korelasyonu.....	47

## KISALTMALAR

<b>MG</b>	: Myasthenia Gravis
<b>SDY</b>	: Sempatik deri yanıtı
<b>RRAD</b>	: R-R aralık değişkenliği
<b>Ach</b>	: Asetilkolin
<b>AchR</b>	: Asetilkolin reseptörü
<b>Anti-AchR Ab</b>	: Asetilkolin reseptör antikoru
<b>Anti-MuSK</b>	: Anti- kas spesifik kinaz (muscle specific kinase)
<b>Ca</b>	: Kalsiyum
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>ASU</b>	: Ardışık sinir uyarımı
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>EPP</b>	: Son plak (end plate) potansiyeli
<b>AP</b>	: Aksiyon potansiyeli
<b>BKAP</b>	: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
<b>LEMS</b>	: Lambert Eaton miyastenik sendromu
<b>İVİG</b>	: İntravenöz immunglobulin
<b>AKE</b>	: Antikolinesteraz
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni (human leukocyte antigen)
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans
<b>OSS</b>	: Otonom sinir sistemi
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>NA</b>	: Noradrenalin
<b>AR</b>	: Adrenerjik reseptör
<b>sn</b>	: Saniye
<b>div</b>	: Divizyon
<b>mV</b>	: Mikrovolt
<b>mA</b>	: Miliamper
<b>mg</b>	: Miligram
<b>Ag-AgCl</b>	: Gümüş-gümüş klorid



## TÜRKÇE ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Myasthenia Gravis (MG), nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı oluşan antikorların neden olduğu nöromusküler iletim kusurunun sonucu ortaya çıkan dalgalı kas güçsüzlüğü ile giden otoimmün bir hastalıktır. Az sayıdaki vakalardan oluşan serilerde ve tek olgu bildirimlerinde MG hastalarında otonomik disfonksiyondan da bahsedilmektedir. Çalışmamızda, MG hastalarında elektrofizyolojik olarak otonom sinir sistemi tutulumunun araştırılması planlanmış, olası subklinik disotonomi gösteren hastaların tespiti hedeflenmiştir.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmamıza, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler hastalıklar polikliniğinde izlenen ve/veya servis yatışı ile takip edilen otoimmün MG tanılı 29 hasta dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, hastalık başlangıç yaşları, klinik bulguları/tipi, antikor varlığı, timik patolojiler, varsa tedavileri göz önünde bulundurulmuştur. Elektrofizyoloji Laboratuvarı'nda; "Sempatik Deri Yanıtı Testi" ve "R-R interval varyasyon analizi ölçümü" testleri yapılmıştır. Hastalık sürecinde kolinesteraz inhibitörü (piridostigmin) kullanan hastaların testleri, ilaç alımından bir saat sonra ve hastanın almakta olduğu tedavi şemasına göre ilaçsız olabildiği en uzun süre sonunda olacak şekilde iki defa uygulanmıştır. Hastaların test sonuçları yaş ve cinsiyetlerine uygun olan 30 kişiden oluşan sağlıklı gönüllü kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

**Sonuçlar:** Sempatik deri yanıtlarında (SDY), hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı değişiklik saptanmamıştır. R-R aralık değişim (RRAD) yüzdesi, beklendiği gibi hiperventilasyon sonrası her iki grupta artmış, ancak bu artış kontrol grubunda daha belirgin olmuş ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,006$ ). Valsalva oranı hasta grubunda daha düşük bulunmuştur ( $p=0,039$ ). Hasta grubunda 22 kişide piridostigmin bromür kullanımı öncesi ve sonrası yapılan test sonuçları karşılaştırılmış, SDY latansında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken ( $p=0,702$ ), ilaç alımı sonrasında SDY amplitüdünün anlamlı oranda düştüğü izlenmiştir ( $p=0,030$ ). RRAD yüzdesi ve valsalva oranlarında anlamlı fark bulunmamıştır. Günlük alınan toplam piridostigmin dozu ile SDY sonuçları arasında anlamlı fark saptanmazken, piridostigmin alımından sonra geçen süre uzadıkça SDY latansının uzadığı görülmüştür ( $p=0,043$ ). RRAD yüzdesinde anlamlı fark olmamıştır. Oküler ve jeneralize MG formlarının test sonuçları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yaş arttıkça SDY

amplitüdünün küçüldüğü izlenmiştir ( $p=0,025$ ). Yaş ortalaması daha küçük olan erken hastalık başlangıçlı grupta buna bağlı olarak SDY amplitüdü daha büyük bulunmuştur. Hastalık başlangıç yaşına göre erken ve geç başlangıçlı grup arasında RRAD yüzdeleri ve valsalva oranlarında istatistik anlamlılık saptanmamıştır. Asetilkolin reseptör antikoru (AchR) pozitif ve negatif gruplar arasında SDY, istirahat ve hiperventilasyon arasındaki RRAD yüzdesinde anlamlı fark bulunmazken, valsalva oranı AchR antikoru negatif grupta daha düşük bulunmuştur ( $p=0,033$ ).

**Tartışma:** Myasthenia Gravis hastalarında, jeneralize ve oküler formları arasında fark göstermeyen subklinik bir parasempatik sistem disfonksiyonunun varlığı saptanmıştır. Yaşla birlikte otonom sinir sisteminde meydana gelen değişiklikler, elektrofizyolojik testlere de yansımaktadır. Bu da yaşça daha ileri olan geç hastalık başlangıçlı grup ile daha genç yaş ortalamasına sahip erken başlangıçlı MG hastaları arasında, hastalık başlangıç yaşından bağımsız, sadece yaşa bağımlı fark ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca piridostigminin, otonom sinir sistemi testleri üzerinde kümülatif bir etki göstermediği görülmüş, periferik sempatik kolinerjik etkisi olduğunu düşündürür bulgular elde edilmiştir.

## İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

**Introduction and Objective:** Myasthenia gravis (MG) is a autoimmune disorder of the neuromuscular transmission that presents clinically as fluctuating skeletal muscle weakness caused by antibodies against nicotinic acetylcholine receptors. Autonomic dysfunction is not a known association with MG. There are however rare reports of MG coexisting with autonomic failure. We therefore conducted this study to evaluate autonomic functions electrophysiologically in patients with MG and find out the patients with subclinical autonomic disturbance.

**Patients and Methods:** This study comprised 29 autoimmune MG patients who were followed at Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Neurology Department Neuromuscular Diseases outpatient and inpatient clinics. Baseline characteristics for each patient were recorded which included demographical data, onset age of the disease, clinical aspects, presence of antibodies, histopathology report of thymus whenever available, drug history and the dose of acetylcholinesterase inhibitors during the current assessment. Autonomic tests including Sympathetic Skin Response (SSR) and R-R Interval Variability (RRIV) was carried out for each patient in our electrophysiology laboratory. The tests were performed two times for patients who were under acetylcholinesterase inhibitors during the current assessment: at the end of the longest period of time may be drug-free and one hour after taking the drug. The results of patients were compared with age and gender matched 30 normal subjects who were taken as control group.

**Results:** There was no significant difference between the patient and the control groups' SSR results. The RRIV increased in both groups during hiperventilation as expected, but the rise was better in the control group with statistically significant difference ( $p=0.006$ ). Valsalva ratio was lower in the patient group ( $p=0.039$ ). The SSR results were compared prior to drug intake and afterwards in 22 patients; there were no significant difference in latencies of SSR ( $p=0.702$ ) while amplitudes of SSR were lower thereafter drug intake ( $p=0.030$ ). There was no significant difference in RRIV and valsalva ratio for this statement. There was no significant difference in SSR values according to the daily total dose of acetylcholinesterase inhibitors; but as much as time goes by after drug administration prolonged SSR latencies were obtained ( $p=0.043$ ). There was no significant difference for these two conditions in RRIV. The comparison

of SSR and RRIV results obtained from ocular and generalized MG patients showed no significant difference. The amplitudes of SSR were smaller in elderly ( $p=0.025$ ). The mean age of early onset MG patients was younger. Favorable with these statements, the SSR amplitude values were higher in the early onset MG patients. But there was no significant difference in RRIV and Valsalva ratio results between early and late onset MG patients. Valsalva ratio was lower in the acetylcholine receptor antibody negative group ( $p=0.033$ ); but all other SSR and RRIV values were similar for antibody positive and negative MG patients.

**Conclusions and Discussion:** The findings of the present study showed us that both ocular and generalized MG patients have a subclinical parasympathetic abnormality. The changes of autonomic nervous system in elderly are also observed in these autonomic tests, regardless of the age at disease onset. This study also suggests that, piridostigmine has a peripheral sympathetic cholinergic noncumulative effect on these autonomic tests. The results proved that there is a prominent cholinergic dysfunction in acetylcholine antibody negative patients.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöromusküler bileşke, sinir ve kas arasında biyoelektriksel faaliyetin geçişi için özelleşmiş bir yapıdır. Presinaptik bölge, sinaptik aralık ve postsinaptik kas membranı olmak üzere üç farklı bölgeden oluşur. Nöromusküler ileti, presinaptik bölgeden kalsiyum aracılı asetilkolin (Ach) salınımı ve Ach'nin postsinaptik membrandaki asetilkolin reseptörüne (AchR) bağlanmasına dayanır. Nöromusküler kavşak hastalıklarının çoğu edinseldir ve presinaptik, sinaptik, postsinaptik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkarlar (1,2).

Myasthenia gravis (MG), nöromusküler ileti bozuklukları arasında en sık rastlanandır. Olguların çoğunluğu edinsel immünolojik bir bozukluk sonucu ortaya çıkmakla birlikte, bazı olguların nöromusküler bileşkede genetik değişikliklerle ortaya çıktığı da bilinmektedir (3). Otoimmün MG'de nöromusküler kavşakta postsinaptik membranda asetilkolin reseptör eksikliği bulunduğu, bunun da asetilkolin reseptörlerine karşı antikorların varlığından kaynaklandığı bildirilmektedir (4). Karakteristik özelliği yorulmakla artan güçsüzlük olan hastalık; oküler, okülobulber ve ekstremitte kaslarını tutmaktadır. Buna göre oküler ve jeneralize olacak şekilde gruplara ayrılmaktadır. Thomas Willis 1672'de ilk kez bu hastalığa uyan bir semptom grubu tarif etmiştir. Erb ve Goldflam, 1879'da bu kliniği anatomik lezyonu olmayan bulbar palsi olarak tanımlamışlardır. Jolly ise 1895'te bu hastalığı "Myasthenia Gravis" olarak adlandırmıştır (5).

Hastalık belirtilerinde gün içi dalgalanmaların olması, aktivite ile artan, dinlenme ile azalan kas güçsüzlüğü, remisyonların varlığı ve antikolinesterazlara olumlu yanıt olması tanı koymak için yeterli olabilmektedir. Ancak tanıyı laboratuvar incelemeleriyle desteklemek önem taşımaktadır. Uygun kliniği olan hastalarda MG ile ilişkili antikorların tanımlanması kliniğin desteklenmesini sağlamaktadır (6,7). Elektrofizyolojik laboratuvar testleri olan ardışık sinir uyarımı ve tek lif elektromiyografi de tanıyı desteklemekte önemli bir yere sahiptir (1,6,8-10).

Myasthenia gravis ve otoimmün otonomik ganglionopatinin ortak hedef antijeni asetilkolin reseptörleri olarak tanımlanmıştır. Periferik otonomik sinir sisteminde, ganglionik nikotinik asetilkolin reseptörü, periferik otonomik ganglionların tümünde (sempatik, parasempatik, enterik ganglionlar) hızlı sinaptik transmisyonu

düzenlemektedir. Gastrointestinal dismotilite, ortostatik hipotansiyon ve diğer kardiyovasküler refleks bozuklukları, mesane disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, termoregülatuvar anormallikler gibi otonomik disfonksiyon semptomları, MG hastalarında nadir olarak görülmektedir. Az sayıdaki vakalardan oluşan serilerde ve tek olgu bildirimlerinde MG hastalarında otonomik disfonksiyondan bahsedilmektedir (11-16).

Myasthenia gravis hastalığının semptomatik tedavisinde kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri, kolinerjik sinir uçlarından salgılanan asetilkolinin ömrünü uzatarak dolaylı yoldan kolinerjik etki oluştururlar. Bunun sonucunda sinaptik aralıkta asetilkolin birikir. Bu nedenle antikolinesterazlar, otonomik sinir sisteminin muskarinik ve nikotinik reseptörleri, nöromüsküler kavşak kolinerjik reseptörleri de dahil olmak üzere vücuttaki tüm kolinerjik reseptörleri uyarabilirler (17). Dolayısıyla, MG’de her ne kadar postsinaptik asetilkolin reseptör tutulumu mevcutsa da, tedavide kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörlerinin de otonom semptomlara yol açabileceği unutulmamalıdır. Otonom sinir sistemi kompleks nöral bağlantılarla kardiyovasküler, termoregülatuvar, gastrointestinal, genitoüriner, ekzokrin ve pupiller fonksiyonlarda rol almaktadır. Bu sistemin vücudun iç organlarını kontrol ettiği göz önüne alındığında, otonom yetmezliğin varlığının, dağılımının, şiddetinin, hasta üzerindeki etkisinin belirlenmesi önem kazanmaktadır.

Elektrofizyoloji laboratuvarlarında, otonom sinir sistemini tetkik etmek için invaziv olmayan, sensitif, “sempatik deri yanıtı (SDY, SSR: sympathetic skin response)” ve “R-R aralık değişkenliği analizi (RRAD, RRIV: R-R interval variations)” testleri kullanılmaktadır. R-R interval testi, vagal otonomik disfonksiyonu test etmek için yapılmaktadır. Solunumla birlikte RRAD’nin nöral kontrolü, parasempatik reflekse dayanmakta ve kalbin vagal innervasyonu ile düzenlenmektedir. Sempatik deri yanıtı testi, standart elektrofizyolojik yöntemlerle test edilemeyen küçük miyelinsiz C liflerinin tutulumunu araştıran bir sempatik sinir sistemi tetkik çalışmasıdır. Otonomik nöropatilerde, sempatik ve parasempatik sistem genellikle birlikte etkilenmekle birlikte, bunlardan biri daha çok etkilenmiş de olabilmektedir. Bu testler, otonom sinir sisteminin farklı bölümlerini tetkik ettikleri için, yanıtları paralel olmayabilir. Ayrıca klinik disotonomi bulguları olmayan hastalarda da bu testlerde bozukluk saptanabilmekte ve böylelikle subklinik disotonomi gösterilebilmektedir (18-25).

Çalışmamıza, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler hastalıklar polikliniğinde izlenen ve/veya servis yatışı ile takip edilen otoimmün etyolojili “Myasthenia Gravis” tanımlı hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, hastalık başlangıç yaşları, klinik bulguları/tipi, antikor varlığı, timik patolojiler ve varsa tedavileri, diğere kullanılan tedaviler göz önünde bulundurulmuştur. Myasthenia gravis hastalarında olası otonom sinir sistemi tutulumunun varlığını araştırmak için Elektrofizyoloji Laboratuvarı’nda, sempatik sinir sistemi tutulumu için SDY, parasempatik sinir sistemi tutulumu için RRAD testleri yapılmıştır. Hastalık sürecinde kolinesteraz inhibitörü (piridostigmin) kullanan hastaların testleri, ilaç alımından bir saat sonra ve hastanın almakta olduğu tedavi şemasına göre ilaçsız olabildiği en uzun süre sonunda olacak şekilde iki defa uygulanmıştır. Böylelikle, testler üzerine olan ilaç etkisi de değerlendirilebilmiştir. Hastaların test sonuçları yaş ve cinsiyetlerine uygun olan sağlıklı gönüllü kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu şekilde, MG hastalarında elektrofizyolojik olarak otonom sinir sistemi tutulumunun araştırılması planlanmış, olası subklinik disotonomi varlığının MG hastalarının hangi alt gruplarında daha sıklıkla görüldüğünü ortaya koymak hedeflenmiştir. Aynı zamanda tedavide kullanılan asetilkolinesterazların otonom sinir sistemi üzerine etkilerini elektrofizyolojik yöntemlerle araştırmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

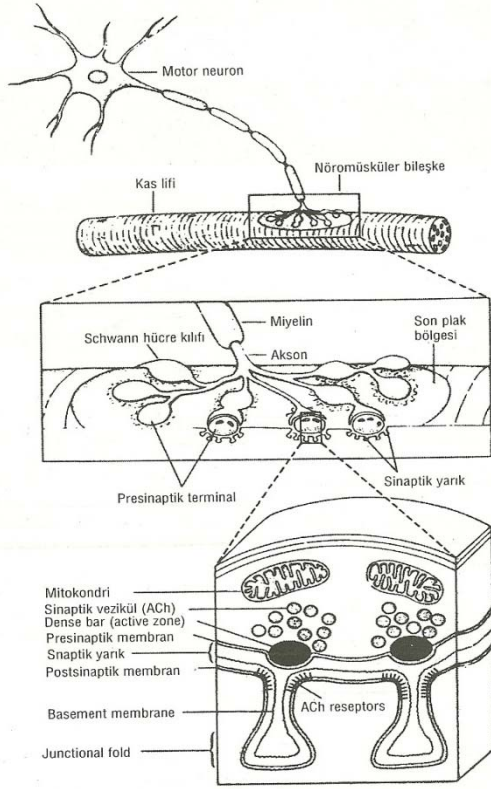
### 2.1. Nöromusküler Kavşak

#### 2.1.1. Nöromusküler Kavşak Anatomi ve Fizyolojisi

Nöromusküler bileşke, sinir ve kas arasında biyoelektriksel faaliyetin geçişi için özelleşmiş bir yapıdır. Presinaptik bölge (motor sinir terminali), sinaptik aralık (bazal lamina) ve postsinaptik kas membranı (motor son plak) olmak üzere üç farklı bölgeden oluşur ve burada kimyasal enerji biyoelektriksel enerjiye çevrilir. (Şekil 1)

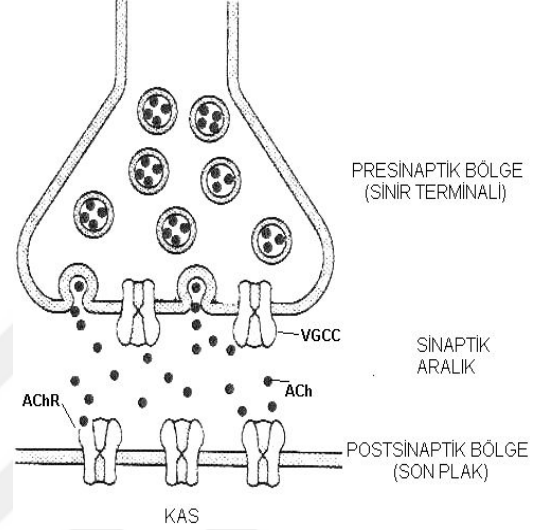
Nöromusküler ileti, motor sinir terminalinden kalsiyum aracılı asetilkolin (Ach) salınımı ve Ach'nin postsinaptik membrandaki asetilkolin reseptörüne (AchR) bağlanmasına dayanır (Şekil 2). Aksiyon potansiyelinin presinaptik uca ulaşması ile fizyolojik değişiklikler başlar. Presinaptik uçta voltaj kapılı kalsiyum (Ca) kanalları açılarak Ca girişi olur. Kalsiyumun etkisi ile veziküller içinde depolanmış olan Ach sinaptik aralığa boşalır. Asetilkolin serbestleştikten sonra postsinaptik membrandaki nikotinik AchR'ne bağlanır ve burada lokal depolarizasyona sebep olarak son plak potansiyelini meydana getirir. Lokal depolarizasyon, kristaların dibindeki istirahat membran potansiyelini voltaj kapılı sodyum (Na) kanallarının açılacağı eşiğe ulaştırır. Voltaj kapılı Na kanallarının açılması sonucu, Na iyonu girişi ile aksiyon potansiyeli oluşur. Asetilkolin reseptörden ayrılır ve sinaptik aralıkta bulunan asetilkolinesteraz enzimi tarafından parçalanır (1,2,26).





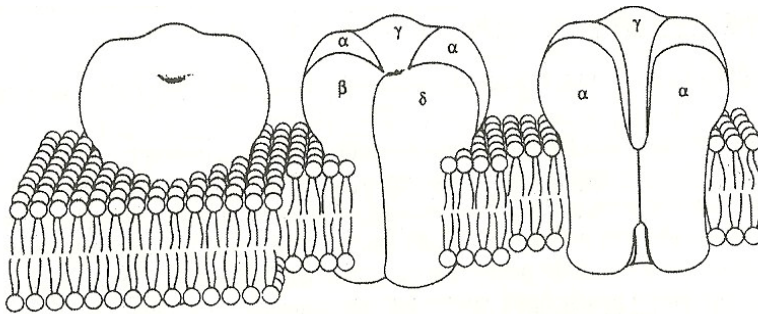
**Şekil 1. Nöromusküler Kavşak Anatomisi**

*Thomas M. Jessel'in izni ile (27) alınmıştır*



**Şekil 2. Nöromusküler Bileşkede İleti (26)**

Nikotinic asetilkolin reseptörü erişkinde iki alfa, bir beta, bir epsilon (fetal formda ise bunun yerine gamma), bir delta olmak üzere toplam beş subünitten oluşur (Şekil 3). Asetilkolin, ekstrasellüler alfa subünitine bağlanır. Sodyum kanalının açılması için iki asetilkolin molekülünün reseptöre (her bir alfa subünitine) bağlanması gerekir. Asetilkolin ile birleşme sonucu açılan kanal, sodyum ve potasyum iyonlarını geçirir. Bu kanalın immünolojik bozuklukları MG hastalığına; genetik defektleri ise konjenital miyastenik sendromlara yol açar (2,26,28).



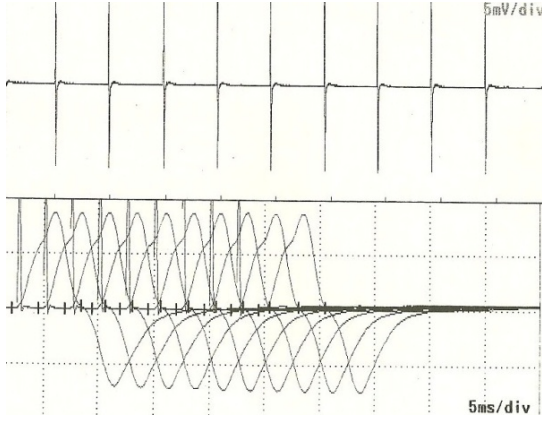
**Şekil 3. Nöromusküler bileşkede yer alan AchR'nün moleküler yapısına ait çizim**

*Thomas M. Jessel'in izni ile (27) alınmıştır*

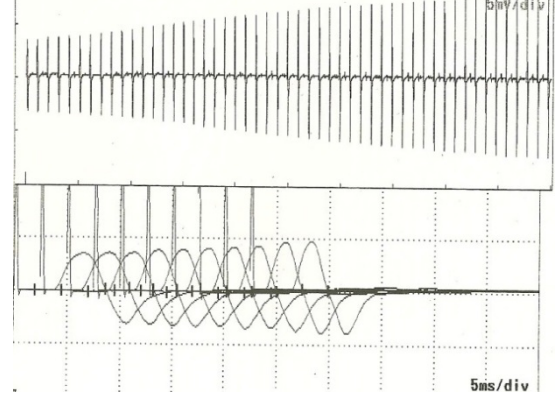
Nöromusküler bileşkedeki ekstrasellüler matriks, postsinaptik protein sentezi ve Ach konsantrasyonunu düzenleyen proteinlerin bileşimini içerir. Son plak bazal membranı, alfa distroglikana bağlanan kollojen IV ve laminin (laminin 4,9,11) formlarından zengindir. Temel yüzey membran komponenti olan tirozin kinaz (muscle specific kinase=MuSK) reseptörü ise, Ach reseptörlerinin kümelenmesinde görev alır. Bu olayda agrin ve sitoskeletal bir molekül olan rapsin (sinapsta protein aggregasyonundan sorumlu bir reseptör) de görevlidir. Böylece AchR postsinaptik kıvrımların yüzeyinde tutulmuş olur (1,2).

### **2.1.2. Nöromusküler Kavşağın Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi**

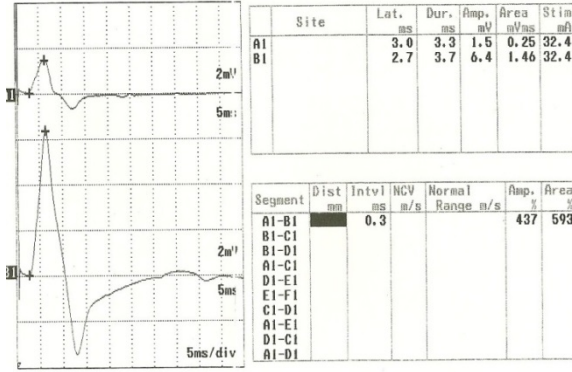
Sinir- kas kavşağındaki iletim ardışık (repetitif) sinir uyarımı (ASU) ve tek lif elektromiyografi (EMG) ile test edilir. Ardışık sinir uyarımı, nöromusküler bileşke bozukluğu tanısında kullanılan özgünlüğü yüksek elektrofizyolojik bir testtir. Değişik frekanslarda verilen, supramaksimal uyarıma cevaben kaydedilen kas cevaplarının genliklerindeki değişimi dikkate alan bir yöntemdir. Düşük frekanslı ASU'da amaç değişik patolojilere bağlı bozulmuş olan iletiyi daha da bozmaktır. Her yeni gelen düşük frekanslı (< 5 Hz) impuls, presinaptik Ach salınımında giderek azalmaya neden olur. Normalde her son plak potansiyeli (EPP) bir aksiyon potansiyeli (AP) oluşturabileceğinden birleşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) amplitüdlerinde değişiklik olmaz (Şekil 4). Postsinaptik ileti bozukluklarında ise salınan Ach miktarı azaldıkça, bazı kavşaklarda EPP artık AP oluşturamaz ve BKAP amplitüdü düşer. Bu durum “dekremental yanıt” olarak isimlendirilir. Hızlı frekanslı ASU'da ise amaç, bozulmuş olan iletiyi düzeltmektir. Uyarılar, hızlı (> 5 Hz) geldiğinde kalsiyumun hücre içinde birikmesi ve böylece kalsiyuma bağlı Ach salınımı artar. Normalde her kavşakta AP oluşmuş olduğu için BKAP amplitüdünde artma olmaz. Presinaptik ileti bozukluklarında ise Ach azlığı nedeniyle AP oluşmamış olduğundan bazı kavşaklarda salınan Ach miktarı artınca AP oluşur ve BKAP amplitüdü artar. Yüzde 100'ün üzerinde bir artış olması anlamlı kabul edilir (Şekil 5). Bu durum “inkremental yanıt” olarak isimlendirilir. Yüksek frekanslı ASU ağırlı olduğundan istirahatte kaydedilen motor cevap amplitüdüne göre 10 saniye maksimal kası sonrası kaydedilen motor yanıt amplitüdündeki artışın %100'ün üzerinde olması da dikkate alınmalıdır (Şekil 6).



**Şekil 4. Normal düşük frekanslı ASU yanıtı**

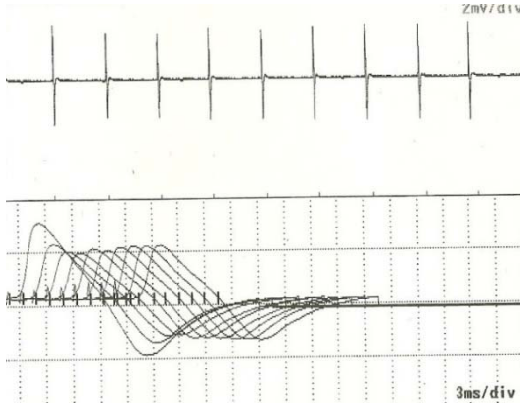


**Şekil 5. Yüksek frekanslı ASU ile inkrement yanıtı**

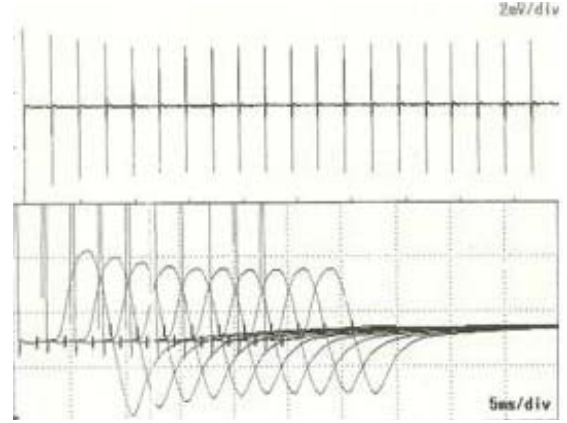


**Şekil 6. Maksimal kası sonrası motor yanıt amplitüdünde artış**

Dekrement yanıtı, birinci BKAP amplitüdü ile dördüncü BKAP amplitüdü arasındaki azalma yönünde olan amplitüd ve/veya alan değişikliğidir ve ASU sonrası ilk BKAP yanıtına göre düşmenin yüzdesi olarak ifade edilir. Yüzde 8- 10'dan fazla dekrement olması anormal kabul edilir. Hem presinaptik hem postsinaptik ileti bozukluklarında dekrement yanıtı görülebilir ancak dekrement paternleri arasında farklılıklar vardır. Postsinaptik ileti bozukluklarında dekrement 2. veya 3. yanıtlarda ortaya çıkıp maksimum 4.-5. yanıt kadar elde edilirken (Şekil 7); presinaptik ileti bozukluklarında ise 5. yanıtın sonra da amplitüdün düşmeye devam ettiği görülebilir (Şekil 8). Postsinaptik ileti bozukluklarında tetanik uyarı sonrası veya egzersizden 2-4 dakika sonra reseptör duyarsızlaşmasına bağlı olarak, egzersizden öncesine göre daha büyük bir dekrement ortaya çıkabilir (tükenme). Dekrement yanıtında tetanik uyarı veya egzersiz sonrası hem post hem presinaptik ileti bozukluklarında, kısa bir elektrofizyolojik düzelmeye de görülebilir (fasitilasyon) (26,28-32).

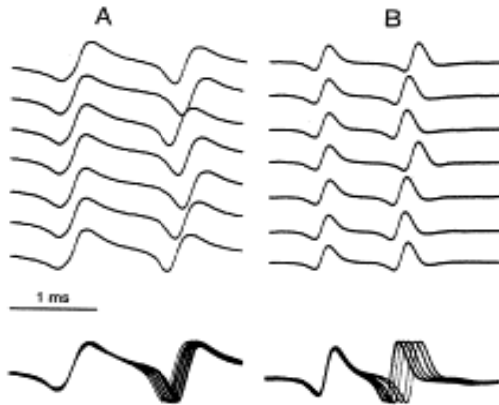


**Şekil 7. Postsinaptik ileti bozukluğunda, düşük frekanslı ASU ile dekrement yanıtı**



**Şekil 8. Presinaptik ileti bozukluğunda düşük frekanslı ASU ile dekrement yanıtı**

Sinir kas kavşağındaki iletim kusurunu göstermek için en duyarlı test ise tek lif EMG'dir. İstimli kası sırasında yapılan tek lif EMG, aynı motor ünite tarafından innerve edilen iki kas lifinin (bir kas çifti) arasındaki sürenin, motor ünitenin bir ateşlenmesinden diğerine olan değişkenliğini dikkate alır. Bu değişkenlik jitter olarak tanımlanmıştır ve nöromusküler iletimin aksadığı durumda değişkenlik artar, jitter yükselir (Şekil 9). Çok duyarlı olan ancak özgünlüğü düşük olan bu yöntem, iletim kusurunun presinaptik veya postsinaptik olduğunu göstermede yetersiz kalmaktadır (26, 28-33).

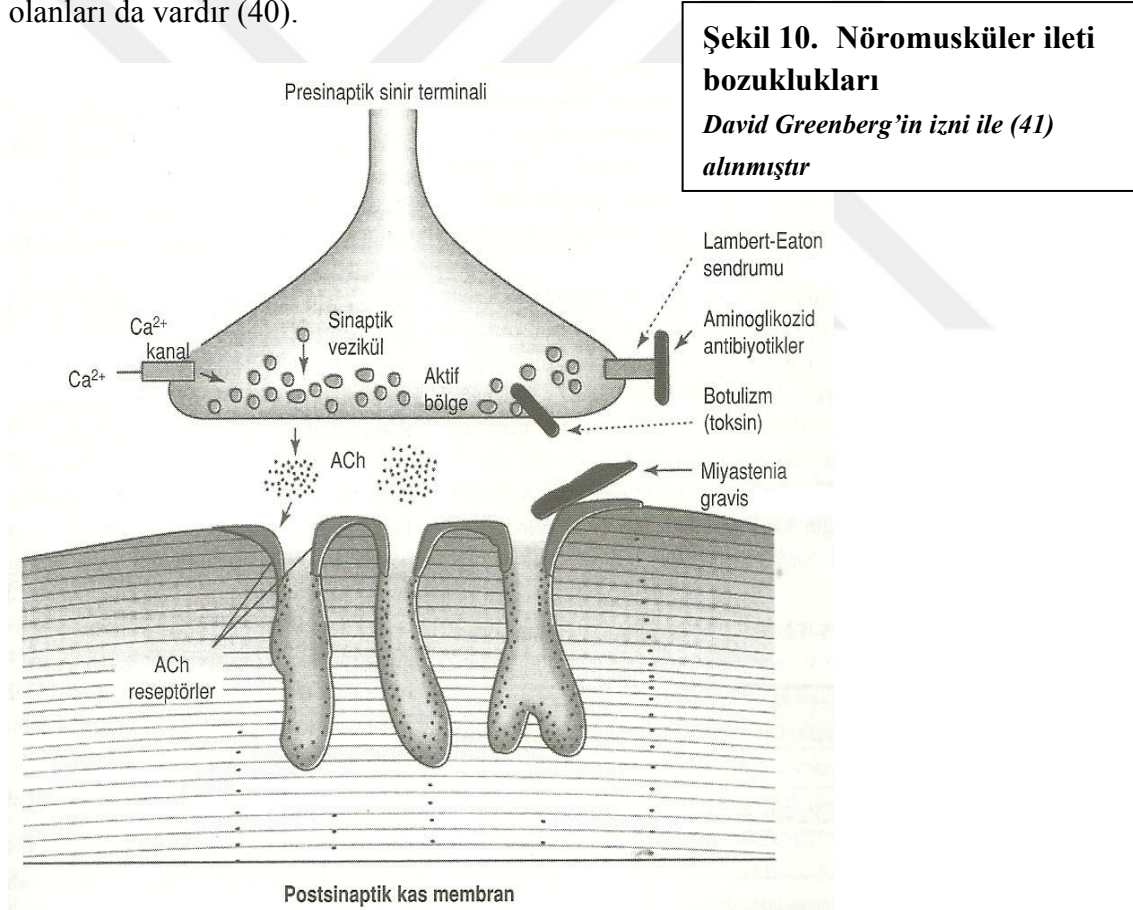


**Şekil 9. Tek lif elektromiyografide; A- normal, B- artmış jitter**

### 2.1.3. Nöromusküler İleti Bozuklukları

Nöromusküler kavşak hastalıklarının çoğu edinseldir ve presinaptik, sinaptik, postsinaptik bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkarlar (Şekil 10). Bunların arasında en sık rastlanılan otoimmün kökenli olan ve postsinaptik bir patoloji sonucu ortaya çıkan

MG'dir. Presinaptik bölgedeki patolojiye bağlı hastalıklar ise; otoimmün kökenli bir hastalık olan Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS) ile botulizmdir. Lambert-Eaton Miyastenik Sendromu (LEMS), ön planda bacaklarda olmak üzere proksimal kas ve gövde güçsüzlüğü ile karakterize, tümörle ilişkili (paraneoplastik) veya tümör olmadan da ortaya çıkabilen, motor ve otonomik sinir terminallerindeki voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının hedef alındığı otoimmün kökenli bir hastalıktır (26,34-36). Botulizm, anaerobik bir bakteri olan Clostridium botulinum toksininin, presinaptik motor sinir terminali, parasempatik ve sempatik sinir ganglionlarından Ach salınımını bloke ettiği bir hastalıktır (26,34,35,37-39). Nöromusküler kavşağın hereditör hastalıkları olan konjenital miyastenik sendromlar nadir görülür. Bunların çoğu postsinaptik patolojilere bağlı olmakla birlikte sinaptik ve presinaptik patolojilere bağlı olanları da vardır (40).



Çeşitli endüstriyel ve hayvan toksinleri de nöromusküler iletimi bozarlar. Organofosfat ve karbamat insektisidler, nöromusküler, otonomik ve santral kolinerjik sinapslarda asetilkolinesterazı geridönüşümsüz inhibe ederek depolarizan blokaja yol açarlar (34,35). Yılan zehiri, AchR'nü bloke edebilir veya Ach salınımını azaltabilir (34,35,42). Karadul örümceği ve akrep zehiri, nörotransmitter salınımını artırarak Ach

depolarını tüketir (34,35). Kene paralizisi, postsinaptik olarak AchR işlevini bozan bir nörotoksin yoluyla olur (35,43, 44).

## **2.2. Myasthenia Gravis Hastalığı**

Myasthenia Gravis (MG), nikotik asetilkolin reseptörlerine karşı oluşan antikörlerin neden olduğu nöromusküler iletim kusurunun sonucu ortaya çıkan dalgalı kas güçsüzlüğü ile giden otoimmün bir hastalıktır. (26,34).

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Birçok Avrupa ülkesi ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen farklı değerler MG'nin insidansının yılda 4-15 milyon/yıl, prevalansının ise 45-150 milyon arasında değiştiğini göstermektedir. Çalışmalarda son 50 yılda MG prevalansında artma ve ölüm oranında düşme eğilimi olduğu gösterilmiştir. Bunun başlıca nedeni tanıdan sonra yaşam süresinin artmasıdır. Etkili immünoterapi ve yoğun bakım koşulları sağlanmasının öncesindeki dönemde solunum yetmezliği nedeniyle mortalite % 20-30, devam eden bulgular %20, spontan remisyon %25, geç remisyon %25 şeklinde dağılım göstermekteydi. Doğal seyrinde mortalitesi yüksek olabilecek bu hastalıkta normal bir yaşantı için tedavinin ayrı bir önemi vardır. (26,28,35, 45-52).

Daha çok genç yaş grubunu etkilediği sanılan MG'nin son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu, insidansının 50 yaş ve üzerinde de yükselmiş olduğu ortaya koyulmuştur. En sık başlangıç yaşı kadınlarda 20-30 yaş ve 50 yaş üstü olacak şekilde bimodal, erkeklerde ise 50 yaşın üstündedir. Bir başka deyişle genç yaşlarda kadınlarda daha sık görülürken, ileri yaşta her iki cinstede eşit oranda görüldüğü söylenebilir. Toplum yaşlandıkça, buna uygun olarak başlama yaşı da artabilmektedir. Başlangıç yaşı yenidoğan evresinden geç yetişkin yaşlara kadar değişirken, bir yaşın altında görülmesi beklenmeyen MG, 1-10 yaş arasında ise nadiren ortaya çıkabilmektedir. Diğer otoimmün hastalıklardakine benzer şekilde, hastaların aile üyelerinde hastalık gelişme olasılığı genel nüfusa göre yaklaşık 1000 kat fazladır. Vakaların %5-7'si aileseldir, ancak mendelyan kalıtım paterni gösterilmemiştir (26,28,35,45-54).

### **2.2.2. Klinik Bulgular**

Myasthenia gravisin oküler ve jeneralize olmak üzere iki klinik formu vardır. Oküler formda güçsüzlük, göz kapakları ve ekstraoküler kaslara sınırlıdır. İki yıl sadece

oküler belirtilerle seyreden MG'in artık oküler dışı kaslarda belirti verme olasılığı azdır ve oküler MG olarak kabul edilir. Jeneralize miyastenik hastalarda ise bunlara ek olarak bulber, ekstremiteler ve solunum kaslarında da değişik derecelerde güçsüzlük olur. Miyastenik güçsüzlük tipik olarak, gün içinde dalgalanır, genellikle sabah en azdır, gün ilerledikçe özellikle tutulan kasların uzun kullanımından sonra kötüleşir (8,26,34,35).

Hastaların yaklaşık %50'si ptoz ve diplopi ile hekime başvurur. Bunların da hemen yarısı yaklaşık iki yıl içinde jeneralize MG'ye dönüşür (34,35), bunlara bulber (orofarengal) ve ekstremiteler kaslarında güçsüzlük eklenir. Bulber belirtiler arasında; konuşma, çiğneme, yutma güçlüğü, hastalığın en ağır halinde de solunum güçlüğü yer alır (26). Hastalık oküler kaslarda başlayabildiği gibi bulber kaslarda da başlayabilir. Myasthenia gravisli hastaların %20 kadarında ise güçsüzlük, ekstremiteler veya gövde kaslarında başlar ve bu başlangıç şekli daha çok gençlerde görülür (26,55).

Ptoz, unilateral veya bilateral olabilir, bilateral olduğu zaman asimetric olması dikkat çekicidir. Ekstraoküler kas tutulumu genellikle bilateral ve belli bir sinir innervasyon alanı veya belli bir beyinsapı bölgesinin tutulumu gibi bir paterne uymaz. İç rektuslar etkilenen kasların başında gelir. Myasthenia gravisde genellikle pupillalar tutulmaz, ancak literatürde pupilla disfonksiyonu saptanan miyastenik hastalar bildirilmiştir.(26,34,56).

Orbikularis oküli kasının güçsüzlüğü MG'de tipiktir. Genellikle bilateral olan yüz kaslarının güçsüzlüğü, ağzın horizontal yerine vertikal yönde kayması ile birlikte tipik bir gülüşe neden olur. Bulber tutulumu olan hastalarda dil, yumuşak damak, masseter ve boyun kasları tutulur. Bu hastalarda nazone konuşma da dikkat çekicidir (26,34,57).

Ekstremiteler kaslarında güçsüzlük kollarda proksimal ve distal, bacaklarda ise daha çok proksimal kasların tutulumu şeklindedir. En çok tutulan kaslar triseps, el parmak ekstensörleri, iliopsosas, deltoid ve hamstring kaslarıdır. Tibialis anterior kaslarının etkilenmesi son derece nadirdir. Derin tendon refleksleri genellikle normaldir (8,26).

Hastalığın gidişi değişken, genellikle ilerleyicidir. Maksimal güçsüzlük hastaların üçte ikisinde ilk yıl boyunca gelişir. Hastaların %15-25'inde genellikle ilk üç yıl içinde ağır solunum yetmezliği ile giden kriz görülür. Yıllar içinde miyastenik yakınmalar azalır ancak hastalık remisyon ve relapslarla giden dalgalanmalarla seyreder (8,26,34). Tedavi edilmeyen güçsüzlük 15-20 yıl sonra kalıcı hale gelir ve en çok etkilenen kaslar

atrofik hale gelebilir. Hastaların klinik durumlarını belirlemek için modifiye Osserman sınıflaması kullanılabilir (Tablo 1).

**Tablo 1. Modifiye Osserman Sınıflaması (58)**

Evre I	Oküler semptomlar
Evre IIA	Hafif jeneralize
Evre IIB	Orta derecede jeneralize
Evre III	Fulminan
Evre IV	Kas atrofi bulguları

Miyastenik belirtileri kötüleştiren faktörler emosyonel sarsıntı, hipo/hipertiroidizm, enfeksiyonlar gibi sistemik hastalıklar, menstruasyon dönemleri, nöromusküler iletiyi etkileyen çeşitli ilaçlardır. Gebelik ve lohusalık dönemleri de hastalığın gidişini etkileyen faktörlerdir, ancak bu etkilenmenin hangi yönde olacağı değişkenlik gösterir (26,34,35,59).

Otoimmün tiroid hastalığı, daha nadir olarak da sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit, psöriyazis, pernisiyöz anemi, otoimmün aplastik anemi gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilir (26,34).

Miyastenik kriz, MG'nin solunum ve bulber disfonksiyonla giden akut bir alevlenmesidir. Kolinerjik kriz, AKE'lerin aşırı dozda alınmasıyla meydana gelen benzer tabloya yol açan bir durumdur. Bu aşamadaki hastalarda solunum desteğini sağlamak her ikisi için de en önemli noktadır. (26,28,29).

Neonatal MG ise miyastenik annedeki antikörlerin plasenta yoluyla pasif olarak çocuğa geçmesi sonucu doğumdan sonraki ilk üç gün başlayıp, ortalama 2-3 hafta kadar sürebilen, 12 haftayı geçmeyen geçici miyastenik semptomlardır. Miyastenik annelerin %10-15'inde görülebilir ve bu süre içinde çocuğa AKE vermek gerekebilir (26,28,29).

### **2.2.3. Sınıflandırılması**

Myasthenia gravis alt tiplere ayırmak, patogenezi, tanı ve tedaviye yaklaşım açısından yararlıdır. Tutulan kaslara, başlangıç yaşına, antikora ve timoma varlığına göre alt gruplara sınıflandırılır (Tablo 2). En klasik formu; jeneralize, erken başlangıçlı, anti-AchR pozitif ve timomasızdır (26).



**Tablo 2. Myasthenia gravis hastalığının alt gruplara göre sınıflandırılması**

Tutulan kaslara göre	Jeneralize Oküler
Başlangıç yaşına göre	Erken (40-50 yaş öncesi) Geç (40-50 yaş sonrası)
Antikora göre	Anti- AchR pozitif Anti- MuSK pozitif Seronegatif
Timoma varlığına göre	Timomalı Timomasız

Olguların yaklaşık %10 kadarında hastalık, oküler kaslara sınırlı kalır. İki yıl boyunca sadece oküler kaslara sınırlı kalan MG'nin artık diğer kaslara yayılmayacağı düşünülür ve oküler MG'den söz edilir. Oküler MG daha çok yaşlı erkek hastalar ve prepubertal dönemde görülür. Oküler bulgular olsun veya olmasın bulber ve ekstremitte kaslarında güçsüzlük olması durumunda ise jeneralize MG'den söz edilir. Jeneralize MG'lerin de bir alt tipi olan kavşak tipi MG ise sadece ekstremitte kaslarına sınırlı olup oldukça nadir görülür (6,26,35,57).

Hastalık 40-50 yaşından önce başlarsa erken, sonrasında başlarsa geç başlangıçlı MG'den söz edilir. Erken başlangıçlı MG de hastalık 16-20 yaşından önce başlarsa "juvenil MG" olarak adlandırılır. Juvenil MG, puberte dönemi öncesinde başladığında ise prepubertal MG'den söz edilir (6,26).

Jeneralize MG'li hastaların %85-90 kadarının serumunda anti-AchR antikoru bulunur. Bu antikor bulunmayan hastaların %30-50 kadarında anti-MuSK antikoru görülür. Anti-MuSK pozitif MG, daha çok kadınlarda görülür, çocuklarda enderdir, bulber belirtiler ön planda olmak üzere genellikle jeneralize seyreder. Hastaların geri kalan kısmında ise henüz antikor saptanmamıştır. Bunlar "seronegatif MG" olarak isimlendirilir. Oküler MG'de jeneralize MG'ye göre seronegatiflik oranı yüksektir. Seronegatif MG, hafif belirtilerle seyredebildiği gibi kriz gelişen ağır hastalar da olabilir (6,8,9,26,35,57,60-62).

Miyastenik hastaların yaklaşık %75'inde timik anomaliler vardır. En sık anormallik timik hiperplazidir ve %60-70 oranında bulunur. Timik hiperplaziyi sıklık açısından timoma izler ve hastaların yaklaşık %10-15'inde timoma bulunur. Timomalı hastalarda genellikle AchR antikoru pozitifdir. Gençlerde ve oküler MG'lerde timoma

nadirdir. Timomalı hastalarda MG daha ağır seyredebilir. Hastalarda daha nadiren atrofik ve normal timus dokusuna rastlanır (6,26,60,63-65) .

#### **2.2.4. İmmünopatoloji- Etyopatogenez**

Myasthenia gravis, antikorlar aracılığıyla oluşan otoimmün bir hastalıktır. Bu antikorlar arasında en sık görülen ve en iyi bilineni anti-AchR antikorlarıdır. Çizgili kaslarda postsinaptik nikotinik AchR'ne karşı oluşur. İmmünohistokimyasal çalışmalar ile miyastenik iskelet kaslarında motor son plağın postsinaptik zarında IgG birikimi gösterilmiştir. İn vitro kültür edilmiş antikorlu kas hücrelerinde, AchR sayısında azalma saptanmıştır. Antikorlar birkaç yoldan reseptör sayısının azalmasına neden olur. Bunlardan birincisi, kompleman aracılığıyla postsinaptik membran harabiyeti ve antikorların birleştiği reseptörlerin daha hızlı harabolmasıdır. Bu yollardan bir diğeri ise Ach birleşme yerlerinin fonksiyonel olarak blokajıdır (1,26,28,34,57,66,67).

Anti-AchR antikorları, B lenfositleri tarafından yapılır ancak otoimmün cevabın oluşmasında yardımcı T lenfositlerinin de katkısı gerekmektedir (T hücresine bağımlı humoral immün cevap). Myasthenia gravisli hastalarda, AchR antikor üretimini düzenleyen CD4<sup>+</sup> T hücrelerin sayısı artar. Bu hastalar, AchR kompleksi üzerinde CD4<sup>+</sup> T hücrelerinin çoğunu tanıyan genel epitoplara taşır. Bunlar AchR antikor üretiminin sentezini yönetir. İmmünolojik olarak kendi antijenlerine cevap veren zararlı T hücrelerinin elimine edildiği yerin timus olması, burada yüzeylerinde nikotinik AchR taşıyan miyoid hücrelerin bulunması, timik lenfositlerin anti-AchR antikor sentez edebilmeleri, timomalarda AchR veya bazı subünitelerine benzeyen bir protein ekspresyonu olması gibi özellikler timusun bu hastalıkta önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Timik kökenli AchR alt üniteleri, AchR'lerine karşı otosensitizasyon için antijen olarak hizmet edebilir (26,28,35,60,67,68).

Myasthenia gravis hastalarında bulunabilen bir başka antikor ise, sinaps oluşumu sırasında AchR'lerinin kümelenmesini sağlayan kasa spesifik tirozin kinaza karşı oluşan anti-MuSK antikorlarıdır. Bu antikorların patogenezi henüz bilinmese de, MuSK antikor taşıyan hastalarda timoma olmadığı ve timus hiperplazisinin ender olduğu dikkati çekmiştir. Bu hastaların timuslarında germinal merkezlerde lenfoid foliküller olmamakla birlikte perivasküler boşluklarda az sayıda lenfositler ile birlikte düffüz T ve B hücre infiltratları bulunur (26,35,60,62,67,69).

Herhangi bir antikörün gösterilemediği seronegatif hastalarda, pasif transfer ile hastalığın geçirilebilmesi ve immün tedaviye yanıt alınması otoantikörlerin varlığına kanıttır. Bu hastalarda daha az oranda timik hiperplaziye ve çok nadir olarak da timomaya rastlanır (26,35,57,66,69,70,71).

Myasthenia graviste genetik bir yatkınlığın varlığını düşündüren gözlemler de vardır. İnsan lökosit antijenleri (HLA) ile ilişki, genetik bir predispozisyonun sözkonusu olduğunu desteklemektedir. Belirli HLA tipleri (HLA-DR2, DR3, B8, DR1) MG için predispozisyon, diğerleri ise hastalığa direnç sağlayabilir. Timomasız erken başlangıçlı MG'de, özellikle kadınlarda A1, B8, DR3 ile ilişki saptanmıştır. Timomasız geç başlangıçlı MG'de ise daha zayıf bir ilişki B7 ve DR2 ile bulunmuştur. Anti-MuSK MG ile HLA-DR14-DQ5 arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır. Türkiye'de 30 MG hastası ile yapılan bir çalışmada, MG hastalarında HLA-B38, HLA-DR1, HLA-DQ2,4,7'ye daha sık rastlanmıştır ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (26,35,72).

### **2.2.5. Tanı**

Okülobulber belirtilerde gün içi fluktuasyonların olması, remisyonların varlığı ve antikolinesterazlara iyi yanıt MG tanısı koymak için yeterli olabilir. Ancak tanıyı laboratuvar incelemeleriyle desteklemek önemlidir. Uygun kliniği olan hastalarda MG ile ilişkili antikörlerin tanımlanması, ardışık sinir uyarımı ve tek lif EMG gibi elektrofizyolojik testler özellikle seronegatif olan hastalarda da tanının desteklenmesinde önem kazanmaktadır (6,8,34,57,73). Elektrofizyolojik incelemelerden bölüm 2.1.3'te bahsedilmiştir.

Ayrıca tanıda kısa etkili edrofonyum klorid (Tensilon) veya daha uzun etkili neostigmin bromid (Prostigmin) kullanılabilir. Yaşlı hastalarda ise parenteral AKE'ler yerine piridostigmin bromid (Mestinon) ile test yapmak daha doğru bir seçenektir. Antikolinesterazlar ile kas gücünde, okülobulber belirtilerde objektif ve net düzelme ile tanı konur. Bu testin temeli AKE'lerin, asetilkolinesteraz enziminin etkisini inhibe ederek Ach yıkımını engellemesine dayanır. Böylece Ach sinaptik yarı boyunca daha geniş olarak yayılabilir ve postsinaptik kas membranı üzerindeki AchR'leri ile daha uzun süre etkileşir (26,35). Bu test oküler MG'li hastaların %60-95'inde, jeneralize MG'lerde %72-95 oranında pozitif bulunmuştur (74). MuSK antikör pozitif MG'li hastalar, AKE verilmesi sonrası iyileşmeyebilir, hatta kötüleşebilir, yoğun fasikülasyonlar görülebilir (75).

Soğğun kavşakta iletiyi düzeltmesine dayanarak ptotik göz kapağına uygulanan buzun etkisiyle göz kapağının açılması da tanıda yardımcı olabilir (26,35,76).

Timusun bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile radyolojik incelemesi MG tanısı konduktan sonra timoma olup olmadığını araştırmak üzere yapılır.

**Tablo 3. Myasthenia Graviste tanı algoritması (26,35,73)**

Tanı	<ul style="list-style-type: none"><li>• Öykü (okülobulber güçsüzlük, fluktuasyon, remisyon)</li><li>• Oral veya parenteral AKE'ye olumlu cevap</li></ul>
İncelemeler (tanıyı kesinleştiren ve destekleyen)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anti- AchR antikor tayini</li><li>• Anti-AchR antikor negatifse, özellikle jeneralize olgularda anti-MuSK antikor tayini</li><li>• Ardışık sinir uyarımı ve/veya tek lif EMG</li></ul>
İncelemeler (ayırıcı tanı ve eşlik edebilen bozukluklar için)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toraks mediasten incelemesi (BT ve/veya MR)</li><li>• Tiroid hormon incelemesi</li><li>• Diğer otoimmün hastalıkların araştırılması</li></ul>

### 2.2.6. Tedavi

Myasthenia gravis hastalığında tedavi semptomatik ve immüsupresif/immünmodulator ajanlarla yapılır. Semptomatik tedavide AKE ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar asetilkolinin yıkılmasını engelleyerek sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasını sağlarlar. Antikolinesterazlar, otonomik sinir sisteminin muskarinik ve nikotinik reseptörleri, nöromüsküler kavşak kolinerjik reseptörleri de dahil olmak üzere vücuttaki tüm kolinerjik reseptörleri uyarabilirler (17). Ters etkileri, düz kas ve otonomik bezlerdeki muskarinik reseptörler ve iskelet kasındaki nikotinik reseptörlerde Ach birikimi ile oluşur. Bulantı, kusma, abdominal kramplar, ishal gibi gastrointestinal yakınmalar sıktır. Yutma ve solunum yetmezliği olan hastalarda artmış oral ve bronşiyal sekresyonlar ciddi sorunlar yaratabilir. Bu muskarinik aşırı doz belirtileri aynı zamanda nikotinik aşırı dozu (güçsüzlük) gösterebilir. Ancak muskarinik ve nikotinik etkileri genellikle birlikte gitmez. Bu nedenle güçsüzlük gelişen hastalarda muskarinik etki hiç de olmayabilir. Günlük tedavide en sık kullanılan piridostigmin bromidin (Mestinon) 60 miligramlık oral formudur. Etkisi 15-30 dakikada başlar, 1-2 saatte maksimuma erişir ve yaklaşık 3-4 saat sürer (yarı ömür 3-4 saat). Oral olarak kullanılabilen diğer preparatlar ise neostigmin bromid (Prostigmin) ve ambenonium kloriddir (Mytelase) (35,57,73,77,78).

1939'da Blalock tarafından jeneralize MG'li bir hastada nekrotik timik tümörün çıkarılmasının ardından remisyon sağlandığının bildirilmesinden bu yana timektomi, MG'nin tedavisinde önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Timoması olanlarda timektomi mutlaka uygulanmalıdır. Timoması olmayan hastalarda da timektominin yararlı olduğu düşünüldüğünden timektomi, timoması olsun veya olmasın, genellikle tüm jeneralize MG hastalarında uygulanmakta, hastalığın ilk başlangıç yıllarında yapıldığında daha iyi sonuçlar verdiği düşünülmektedir. Timektomi uygularken yaş sınırı merkezin tercihinine göre değişir. Genellikle pür oküler MG'de timektomi yapılmaz; çok inatçı olgularda yapan ender merkezler vardır (57,73,78-81).

İmmün aracılı tedavilerde amaç, hastalıkta remisyon elde etmek ve remisyon sağlandıktan sonra minimal ilaçla devamını sağlamaktır. Steroid, azathioprine, siklofosfamid, mikofenolat mofetil, siklosporin, takrolimus, rituksimab, metotreksat gibi immunsupresif ilaçlar tek başına veya kombinasyon halinde uzun bir süre kullanılabilir. İntravenöz immunglobulin ve plazmaferez akut alevlenme ve timektomiye hazırlık gibi durumlarda kullanılır. Bu tedavilerin, diğer tedavi şekillerine iyi cevap vermeyen bazı hastalarda aylık uygulamalarla yıllarca sürdürülmesi gerekebilir (6,8,57,73).

Miyastenik krizde ise solunum fonksiyonlarını izlemek için hasta, hastaneye yatırılmalı ve mekanik ventilatör ile solunum desteği yapılmalıdır (6,26,28,29).

## **2.3. Otonom Sinir Sistemi**

Otonom sinir sistemi (OSS), kalp kası, iç organların düz kası, salgı bezleri başta olmak üzere hedef dokuları innerve ederek, istem dışı çalışarak, organizmanın iç ve dış ortamdaki değişikliklere adapte olmasını sağlayan visseral fonksiyonları yerine getirir (82,83).

### **2.3.1. Otonom Sinir Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi**

Otonom sinir sistemi, santral sinir sisteminden çıkış yeri, periferik gangliyonların dağılımı, iç organlar üzerindeki fizyolojik farklı etkiler, farmakolojik ajanlara verdikleri yanıt göz önünde bulundurularak 3 komponente ayrılabilir: sempatik sistem (torakolomber-adrenerjik), parasempatik sistem (kraniosakral-kolinerjik) ve enterik sistem (nonadrenerjik nonkolinerjik). Bazı yazarlar ise enterik sinir sistemini OSS'nin

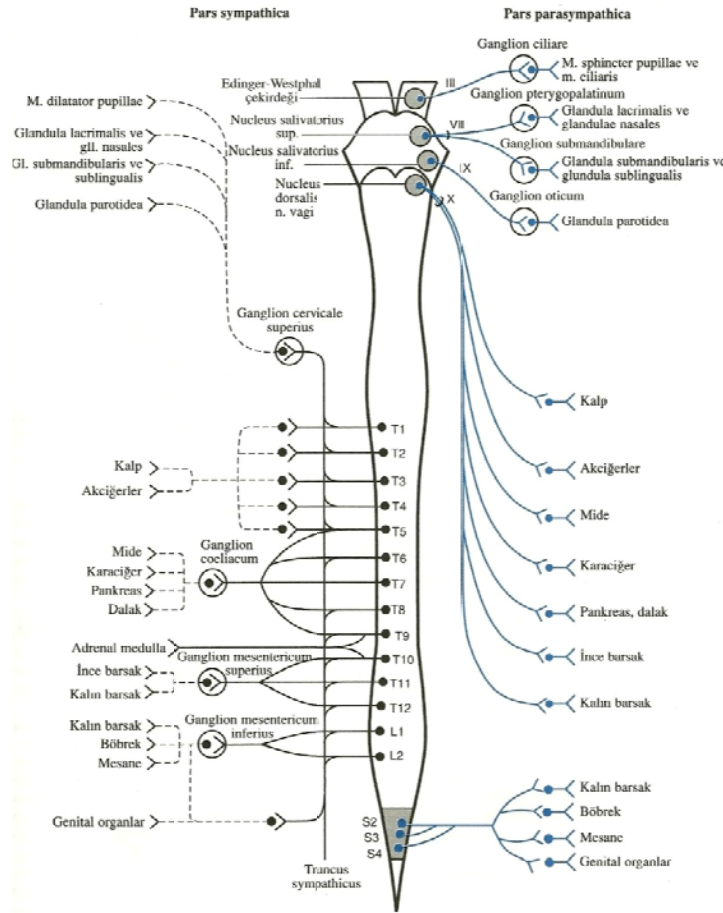
bir bölümü olarak kabul etmeyip, OSS'yi iki bölüme ayırmayı daha doğru bulurlar (83,84) (Şekil 11).

Sempatik sinir sistemi, savunma ve hücum gibi yoğun kas hareketlerine ihtiyaç duyulan durumlarda sindirim sistemi dışındaki organların yüksek aktivitede çalışmasına olanak vererek, vücutta üretilen enerjinin tüketilmesine neden olan katabolik aktivitelerin harekete geçmesini sağlar. Preganglionik nöronlar kısa olup birinci torakal ve ikinci lomber (T1-L2) segmentler arasındaki spinal gri cevherin intermediolateral kolonunda bulunur, transmitteri Ach'dir. Postganglionik nöronlar ise uzun olup, vertebral kolonun iki yanına sıralanmıştır, transmitteri noradrenalindir. Preganglionik nöronların aksonları ön kökten geçerek ramus kommunikans albus aracılığı ile paravertebral sempatik gangliona girer. Preganglionik lifler, üst ganglionda, alt ganglionda, aynı segmentteki paravertebral ganglionda yada postganglionik nöronda sinaps yapabilir (Şekil 12). Hipogastrik, çölyak, mezenterik plexus, pelvik ve abdominal organların düz kasları, salgı bezi, adrenal medullayı ve damarları innerve edebilir. Temel nöromedyatör noradrenalin (NA) olmakla birlikte, sadece adrenal medullada %80 adrenalin ve %20 noradrenalin salgınır (82-84).

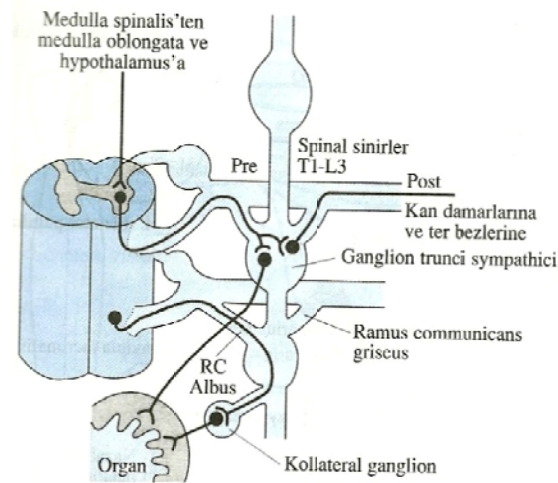
Parasempatik sistem, vücutta enerji üretilmesi, bu enerjinin depolanmasını sağlayan anabolik aktivitelerin harekete geçmesi ve diğer organların bazal bir aktivitede çalışmasından sorumludur. Presinaptik nöronları 3, 7, 9, 10. kranial sinirlerde ve 2-4 sakral segmentlerde bulunur. Kranial sinirlerden çıkan lifler gözde iris ve siliyer kaslara, göz yaşı ve tükürük bezlerine, farinks, gastrointestinal traktusun düz kas ve bezlerine, kalbe, karaciğer ve safra kesesine gider. Sakral lifler kolonun distal kısmını, rektum, mesane ve genital organları innerve eder. Parasempatik ganglionlar, hedef organ yakınındaki küçük ganglionlarda yada hedef organdaki plexuslardadır. Preganglionik lifler daha uzun, postganglionik lifler hedefe daha yakın olduğu için daha kısadırlar. Presinaptik ve postsinaptik nöron arasındaki sinapsta ve postsinaptik nöronla hedef organ arasındaki sinapsta açığa çıkan nörotransmitter asetilkolindir (83,84).

Enterik sinir sistemi, gastrointestinal traktus, pankreas ve safra kesesini innerve eder. Gastrointestinal motiliteyi, sekretuar aktiviteyi, vasküler aktiviteyi ve inflamasyonu regüle eder. Bazen gastrointestinal yolun intrinsek sinir sistemi olarak da düşünülür. Çok sayıdaki küçük ganglionlar, "plexus" olarak adlandırılan ağları

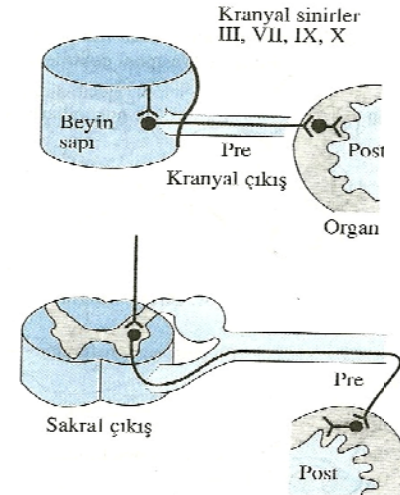
oluşturmak üzere birbirine bağlanır. Auerbach pleksusu (miyenterik pleksus) motiliteyi, Meissner pleksusu (submukozal pleksus) sekresyonu sağlar (83,84,85).



**Şekil 11. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin anatomik şeması (83)**



**Şekil 12. Sempatik sinir sisteminde çıkış tiplerinin anatomik şeması (86)**



**Şekil 13. Parasempatik sinir sisteminde çıkış tiplerinin anatomik şeması (86)**

Otonom sinir sistemi, nöromedyatörler yoluyla etkisini gösterir. Asetilkolin ve NA başlıca nörotransmitterler olmakla birlikte substans P, somatostatin, vazoaktif intestinal peptid, oksitosin, enkefalin, nitrik oksid, karbonmonoksit gibi başka nöromedyatör ve kotransmitterlerin de sinaptik iletimde rol aldığı bilinir. Tüm preganglionik sonlanmalardan ve postganglionik parasempatik liflerden Ach salgılanır ve muskarinik reseptörler üzerinden etki gösterir. Postganglionik sempatik liflerden NA salgılanır, alfa veya beta reseptörler üzerinden etki gösterir. Ter bezlerinde farklı olarak sempatik sistem tarafından innerve olmasına rağmen postsinaptik nöron ile hedef organ arasında açığa çıkan nörotransmitter madde Ach'dir. Preganglionik lifler B tipi liflerdir, hücre gövdeleri merkezi sinir sistemindedir (MSS). Miyelinli aksonları MSS'ye girer. Postganglionik lifler C tipi liflerdir, hücre gövdeleri OSS'dedir. Miyelinsiz aksonlar efektör organa girer (25,81,84,87).

Otonom aktivitenin santral kontrolünde yer alan yapılar frontal premotor ve diğer kortikal alanlar, limbik sistem (hipokampus, amigdala ve olfaktor korteks), hipotalamus, serebellum, beyin sapı ve medulla spinalistir. Hipotalamus merkezlerden gelen uyarıları değerlendirerek beyin sapı ve medulla spinaliste bulunan presinaptik otonomik nöronlara impulslar gönderir. Tam olarak bilinmemekle birlikte hipotalamustan beyin sapındaki presinaptik parasempatik nöronlara giden impulsların fasciculus longitudinalis dorsalis, medulla spinalisteki presinaptik sempatik ve parasempatik nöronlara giden impulsların ise tractus hipotalamospinalis içinde seyrettiği düşünülmektedir. Nukleus tractus solitarii gibi beyin sapında bulunan merkezler de presinaptik otonomik nöronların fonksiyonlarını hipotalamustan bağımsız olarak düzenler (82). Tek taraflı frontal lobun uyarımı ile karşı taraf ekstremitede terleme ve ısı değişikliği olur. Superior frontal lobun arka kısmı ile girus cingulinin ön bölümünü bilateral tutan lezyonlar mesane ve barsak kontrolünün kaybına yol açar. Hipotalamusun posterior ve lateral bölümlerinin uyarımı ile sempatik yanıt, ön bölümünün uyarımı ile parasempatik yanıt alınır (84).

Genel olarak parasempatik sistem, gastrointestinal sistemin çalışmasını hızlandırır, kalp atım hızı ve solunum sayısını yavaşlatır, periferik damarlarda vazodilatasyona yol açar. Sempatik sistem ise bunların tersine gastrointestinal sistemin çalışmasını yavaşlatır, kalp atım sayısı ve solunum sayısını hızlandırır, periferik



damarlarda vazokonstriksiyona sebep olur. Sempatik ve parasempatik sistemin fizyolojik etkileri ise tablo 4’te özetlenmiştir (82).

**Tablo 4. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin işlevleri (82)**

ORGAN	PARASEMPATİK	SEMPATİK
Göz Pupilla	Akomodasyon Pupilla konstriksiyonu	Pupilla dilatasyonu
Tükürük bezi	Sekresyon	
Kalp	Kontraktilite azalması Atım yavaşlaması Koroner akımda azalma	Kontraktilite artışı Atım hızlanması Koroner akımda artma
Mide, barsak, kolon, rektum	Artmış peristaltizm Sekresyon Anal tonusta inhibisyon Defekasyon	Azalmış peristaltizm Sekresyon azalması Vazokonstriksiyon Sfinkter kontraksiyonu
Mesane	Mesane kontraksiyonu İnternal sfinkter inhibisyonu İşeme	Mesane tonusunda inhibisyon Sfinkter kontraksiyonu
Genital organlar Kadın Erkek	Vazodilatasyon Vazodilatasyon ve ereksiyon	Uterus kontraksiyonu Ejekülasyon
Ekstremiteler		Vazokonstriksiyon Piloereksiyon Terleme
Akciğerler		Bronş dilatasyonu
Adrenal bez		Sekresyon
Safra kesesi	Eksitasyon	İnhibisyon

### 2.3.2. Otonom Sinir Sisteminin Klinik Olarak Değerlendirilmesi

Otonom sinir sistemi, değişkenlik gösteren otonom işlev bozukluğunun saptanması, otonom işlev bozukluğunun dağılımı, şiddet ve hasta üzerindeki etkisinin

belirlenmesi amacıyla değerlendirilir. Otonom sinir sistemi disfonksiyonunda ortaya çıkan belirtiler ortostatik hipotansiyon, senkop, kalp atım intoleransı, uyku esnasında düzensiz soluma ve apne, terleme bozukluğu, pilomotor reaksiyon bozukluğu, konstipasyon, diyare, inkontinans, seksüel disfonksiyon, göz kuruluğu, ağız kuruluğu, akomodasyon kaybı, pupiller asimetri, ptoz olarak sayılabilir (84,87-89).

Otonomik yetersizlikte; ortostatik hipotansiyon, impotans, hipohidro, mesane disfonksiyonu, gastrointestinal dismotilite, Horner sendromu [sempatik postsinaptik liflerin (pleksus karotikus, servikal sempatik zincir, üst torakal omurilik veya beyin sapındaki ipsilateral sempatik yolların) tutulumu sonucu ortaya çıkan unilateral miyoz, ptoz, enoftalmi, ipsilateral yüzde anhidroz ve kızarma], görme bozuklukları ortaya çıkar. Otonomik hiperaktivite durumunda ise; nörojenik hipertansiyon, hiperventilasyon, hiperhidroz, taşiaritmi, diaforez, nörojenik pulmoner ödem, hipertermi veya hipotermi ortaya çıkar (83,87).

Amerikan Otonomi Derneği (American Autonomic Assosiation) tarafından hazırlanan sınıflamaya göre otonom bozuklukları primer ve sekonder olarak ayırmak tanı ve tedavi açısından önemlidir. Primer formlarda eşlik eden başka bir hastalık bulunmaz, bu hastalar akut veya kronik süreçte izlenebilir. Sekonder formlar ise belirli bir hastalık ya da biyokimyasal bozukluğa bağlı olarak gelişirler (82,90).

Belli ilaçlar kolinerjik veya adrenerjik boşalımını taklit veya bloke ederek OSS'yi etkiler. İlaçlar, sentez, sinir sonlanmalarında depolanma, hedef hücreler yakınında boşalma, hedef hücrelerine etki ve transmitter aktivitesinin sonlanması gibi diğer aktiviteleri de değiştirebilirler. İlaçların otonomik etkileri, ilaç kesildiğinde geri döner, ancak bazı ilaçlar otonom sinirlerde sabit hasar oluşturabilirler. Bazı ilaçların etkisinin geri dönmesi ise aylarca sürebilir (vinkristin, sisplatin gibi) (83,89).

### **2.3.3. Otonomik Fonksiyonların Laboratuvar İncelemeleri ile Değerlendirilmesi**

Otonom aktiviteyi düzenleyen merkezlere doğrudan erişmek olası olmadığından, sistemin bazı fiziksel ya da farmakolojik uyarılara yanıtlarının değerlendirilmesi temeli üzerine kurulmuş olan birtakım laboratuvar testlerden yararlanır. Bu testler, diğer tüm nörolojik sistem değerlendirmelerinde kullanılan testlere göre daha çok sayıdadır. Bu nedenle bunları değerlendirdikleri sisteme göre ayırmak daha doğrudur.

Kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesinde; kalp hızı ve kan basıncı değerlerinin kaydı, ayakta durmaya kardiyovasküler cevabın değerlendirilmesi, baş yukarı eğik masa testi (head-up tilt table test), solunumla kalp hızı değişkenliği (R-R interval değişkenlik analizi), valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı, devamlı el kavramaya kan basıncı yanıtı, mental strese kan basıncı yanıtı, eli soğuk suya batırmaya kan basıncı yanıtı (cold pressor test), soğuk yüz testi, cilt vazomotor testi, plazma katekolamin seviyelerinin ölçümü, sabah- akşam kortizol düzeylerinin ölçümü ve infüzyon testleri (norepinefrin, tiramin, izoproterenol, fenilefrin, edrofonyum, vazopresin, anjiotensin infüzyonları ile) gibi öncelikle parasempatik sistemi değerlendiren testler kullanılabilir (25,84,91).

Termoregülasyon daha çok sempatik sistemin kontrolünde çalışır, parasempatik sistem minör rol alır. Kolinerjik olan tek, sempatik postganglionik liflerden, sempatik sudomotor lifler, terleme ile ısı kaybının sağlanmasında görevli olan ter bezlerini innerve ederler. Sempatik vazomotor lifler, dermisteki bol arteriyovenöz anastomozlardan oluşan kutanöz damarlarda vasokonstriksiyon yaparak konvektif ısı kaybını engellerler. İnsanlarda az gelişmiş olan pilomotor fonksiyon ise kontraksiyonla ısı kaybını engelleyerek konvektif ısı kaybının önüne geçmiş olur (25).

Sudomotor fonksiyonların değerlendirilmesinde, *kantitatif sudomotor akson refleksi testi* (deride asetilkolinin iyontoforez yoluyla değerlendirildiği, postganglionik sempatik sudomotor akson ile iletilen akson refleksi testi), *termoregülatuvar ter testi* (renkli bir indikatör deriye uygulandıktan sonra vücut ısısında yeterli artış oluşturacak ölçüde çevre ısısının arttırılıp terlemeyle birlikte vücut ısısında renk değişikliğinin ölçülmesi prensibine dayanan, sempatik sudomotor işlev ile ilgili merkezi ve periferik yapıları değerlendiren kalitatif bir terleme testi), *istirahat anında ter çıkış testi* (normal oda sıcaklığındaki ter bezi aktivitesinin vücuda büyük kapsüller yapıştırılarak yapıldığı test), *sempatik deri yanıtı testi*, *teletermografi* (deri ısısının dağılımı) ve *infraruj termometre* (deri ısısı değerlendirilmesi) testleri kullanılır (25,84,89,91).

Parasempatik kolinerjik ve sempatik adrenerjik fonksiyonları değerlendirmek için pupil fonksiyonlarının ölçülmesi önemlidir. Pupil fonksiyonlarını değerlendirmede nonfarmakolojik testlerin özel ekipmanlar gerektirmesi ve standardizasyonu güç olması nedeniyle farmakolojik testler kullanılır. Pilocarpin, metakolin gibi ajanlar pupiller

konstriksiyona neden olurken; epinefrin, kokain gibi ajanlar pupiller dilatasyona neden olurlar (25).

Otonomik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan testlerin bir kısmı Tablo 5'te özetlenmiştir.

**Tablo 5. Otonomik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan testler**

Test	Uyarı	Afferent	Efferent	Normal cevap
<i>Ortostatik kan basıncı</i>	Ayakta durma	Baroreseptörler& 9. ve 10.kraniyal sinirler	Sempatik (adrenerjik)	Vazokonstrüksiyon, kan basıncının korunması
<i>Ortostatik kalp hızı</i>	Ayakta durma	Baroreseptörler& 9. ve 10.kraniyal sinirler	Parasempatik (kolinerjik, kardiyovagal)	Kalp hızında başlangıçta artış, sonra düşüş
<i>Valsalva oranı</i>	Valsalva manevrası	Baroreseptörler& 9. ve 10.kraniyal sinirler	Parasempatik (kolinerjik, kardiyovagal)	Kalp hızında başlangıçta artış, sonra düşüş
<i>Devamlı el sıkıma kan basıncı yanıtı</i>	İzometrik egzersiz	Kas afferentleri	Sempatik (adrenerjik)	Vazokonstriksiyon, kan basıncı artışı
<i>Mental strese kan basıncı yanıtı</i>	Aritmetik	Yok	Sempatik (adrenerjik)	Vazokonstriksiyon, kan basıncı artışı
<i>Soğuk presör test</i>	Elin soğuk suya sokulması	Ağrı ve ısı yolları	Sempatik (adrenerjik)	Vazokonstriksiyon, kan basıncı artışı
<i>Plazmada katekolamin ölçümü</i>	Supin pozisyon ve ayakta durma	Baroreseptörler& 9. ve 10.kraniyal sinirler	Sempatik (adrenerjik)	Vazokonstriksiyon, seviyelerinde artış
<i>Sempatik cilt testi</i>	Genellikle elektrik stimülasyonu	Somatosensoriyal	Sempatik (kolinerjik)	Cilt potansiyeli
<i>Kantitatif sudomotor akson refleksi testi</i>	Akson (Ach iyontoforezi ile)	Sudomotor akson (antidromik)	Sempatik (kolinerjik)	Lokal terleme
<i>Termoragülatuar ter testi</i>	Vücut ısısının artışı	Çeşitli	Sempatik (kolinerjik)	Diffüz terleme
<i>Pupil kenar ışık döngüsü</i>	Pupil kenarına ışık uygulanması	2.Kraniyal sinir	Parasempatik (kolinerjik)	Pupil dilatasyon ve konstriksiyon döngüleri

Lakrimasyonun incelenmesinde Shirmer testi ve gözyaşı ozmolarite ölçümü; salivasyonun değerlendirilmesinde ise çiğneme ile tükürük üretim miktarının ölçümü kullanılabilir. Gastrointestinal sistemin değerlendirilmesinde videofluoroskopi, gastrik boşalma zamanı, kolonik geçiş zamanı, gastrointestinal traktusun farklı bölgelerine manometre yerleştirilmesi, anorektal manometri, plazma pankreatik polipeptit ölçümü, intravenöz edrofonyum infüzyonu gibi teknikler fikir verir. Genitoüriner otonomik regülasyon tayininde ürodinamik incelemeler, korpus kavernosum penise vasoaktif ajanların enjeksiyonu ve buranın iğne EMG ile incelenmesi faydalı olabilir (25).

#### **2.4. Sempatik Deri Yanıtı Testi**

Sempatik deri yanıtı (SDY), dışarıdan gelen veya vücutta meydana gelen beklenmeyen bir uyarana cevap olarak deride oluşan geçici elektriksel potansiyel değişikliğinin kaydı olarak tanımlanır (92). Ter bezlerini innerve eden sempatik sudomotor lifler yolu ile periferik sempatik kolinerjik fonksiyonu değerlendirir (84,92).

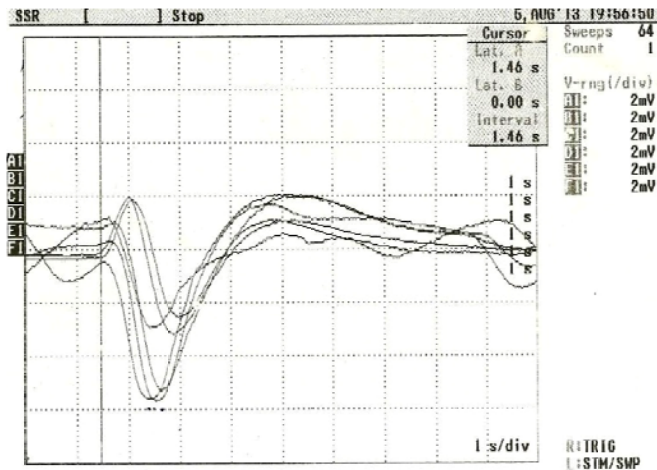
Ektodermal fenomen ilk kez 1879'da Vigoroux tarafından ortaya atılmış; klinik kullanım Shahi ve arkadaşları (1984), Knezevic ve Bajada (1985) tarafından invaziv olmayan yeni metotların geliştirilmesiyle olmuştur. İlk olarak "galvanik deri yanıtı" veya "psikogalvanik refleks" olarak adlandırılmıştır. Shahi ilk kez 1984'te "sempatik deri yanıtı" ismini kullanmıştır (19,92-95).

Sempatik deri yanıtı testi, derinin ekrin ter bezlerinin elektrik, beklenmeyen ses gibi dışarıdan veya derin nefes alma, öksürük gibi içerden gelen bir stimulusla uyarılıp büyük miyelinli duysal lifler, santral sinapslar, efferent sempatik preganglionik ve postganglionik miyelinsiz sinir liflerini içeren refleks döngünün aktive edilmesine dayanır (96). Refleksin santral yolağı net bilinmemekle birlikte, beyinsapı, talamus ve hipotalamustan geçtiği düşünülür (97). Serebral korteksten eksitator, striatumdan inhibitör girdiler alınıp, bunlar posterior hipotalamus ve beyin sapında yer alan mesensefalik retiküler formasyona yansıtılır (20,22).

Kayıt el ve/veya ayak tabanlarına yerleştirilen elektrotlar ile ekrin ter bezlerinin uyarımıyla yapılır (18,19,91,93). Ekrin ter bezleri, tüm vücut yüzeyinde yaygın olarak dağılım göstermekle birlikte en çok yüz, aksilla, palmar ve plantar bölgelerde bulunurlar. Apokrin ter bezleri ise koltuk altı, genital bölge ve meme başında yerleşim gösterirler (98-100). Ekrin ter bezlerinin termoregülasyonda rolü olmalarının yanında

emosyonel uyarılara da yanıt verirler. El, ayak tabanları ve yüzdeki ekrin ter bezleri emosyonel, mental ve duysal uyarılara tepki gösterirken; aksiler ter bezleri temel olarak termal uyarıya duyarlıdır (25,100). Emosyonel terlemenin kontrolü için termoregülatuar terleme ile aynı periferik yol kullanılır ancak emosyonel terleme, amigdala, prefrontal korteks, insular korteks ve anterior cingulat korteks gibi santral odaklardan idare edilir. Bu ter bezlerinin innervasyonu üst ekstremitelerde T2–T8, yüzde T1–T4, gövdede T4–T12, alt ekstremitelerde T10–L2 spinal kord segmentlerinden gelen sempatik sinir lifleri ile sağlanır (100). Sudomotor efferent sinir lifleri, adrenerjik efferentlerin aksine, etkilerini Ach salgılayarak yaparlar. Asetilkolin etkilerini ekrin ter bezleri üzerindeki muskarinik M3 reseptörleri etkileyerek ortaya koyar.

Sempatik deri yanıtı testinde latans, amplitüd ve dalganın morfolojisi değerlendirilir. Elde edilen dalga morfolojik olarak mono, di veya trifazik olabilir ve uyarıdan uyarıya ortaya çıkan dalganın morfolojisi değişebilir (25). İlk ortaya çıkan pozitif ya da negatif defleksiyonun başlangıcı ile uyarı arasındaki süre “latans” olarak kabul edilir. Somatosensoriyal miyelinli afferentler, santral yollar ve efferent yolların toplamı latans değerini meydana getirir. Latans değerinin büyük kısmını oluşturan efferent fazının, sudomotor yolağın postganglionik sempatik lifleri, yani miyelinsiz C liflerinin iletimini yansıttığı düşünülür. Meydana gelen defleksiyonun tepeden tepeye (peak to peak) mesafesi “amplitüd” olarak değerlendirilir. Amplitüd ölçümünün ise aktive olabilen ter bezlerinin yoğunluğunu gösterdiğine inanılır (92,93,96). Morfolojisi, ter bezleriyle onları çevreleyen epidermal doku arasındaki etkileşimin bir türevidir (89). (Şekil 14)



Şekil 14. Sempatik Deri Yanıtı Testi Kayıt Örneği

Sempatik deri yanıtının değerlendirilmesinde literatürde ortak bir görüş yoktur. Bazı yazarlar kalitatif değerlendirmeyi önererek sadece SDY'nin varlığı veya yokluğunu göz önüne alırken, bazı yazarlar kantitatif değerlendirmeyi önermektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlara göre başlangıç latanslarının normal değerleri ellerden elde edilen SDY'de 1,15-2,57 sn.; ayaklardan 1,55-2,57 sn. arasında değişmektedir. Yanıtın amplitüdüleri çok değişkendir, birkaç mikrovolttan birkaç milivolta kadar değişebilir (101). Ortalama amplitüdüler ise ellerde 1,5-22 mV, ayaklarda 0,23- 13,8 mV arasında saptanmıştır (97). Ellerden elde edilen potansiyeller ayaklara göre yüksek amplitüdü ve kısa latanslıdır. Ortalama el latans değerleri 1,5 sn. iken ayaklarda bu değer 2 sn.yi bulmaktadır. Bunun sebebinin, ayakların medulla oblongataya olan mesafesinin daha uzun olmasının temporal dispersiyona neden olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (19,25,93,97).

Birçok nörolojik ve nörolojik olmayan hastalıkta klinikte kullanılmaktadır. Diyabet, üremi, romatoid artrit, hipertiroidi, akromegali, Behçet Hastalığı, lepra hastalığı, epilepsi, inme, obstrüktif uyku apne sendromu, familial amiloid nöropati, alkolik nöropati, herediter sensorimotor nöropati, kronik inflamatuvar nöropati, fibromiyalji sendromu gibi birçok hastalıkta daha önce çalışılmıştır. (18-24,92,102-106). Sempatik distrofi ve inme gibi taraf ve bölge seçen hastalıklarda iki yanlı ve/veya hem üst hem alt ekstremitelerde çalışılabildiği gibi, sistemik tutulum yapan hastalıklarda tek ekstremiteden elde edilen kayıtlar da değerlendirilmektedir (22,107).

## **2.5. R-R İnterval Ölçümü Analizi**

Kalp hızı değişkenliği, hem anlık kalp hızı, hem de RR mesafelerindeki değişimleri tanımlamak için kullanılan, ancak kalp hızının kendisini değil, atımlar arasındaki mesafeyi analiz eden R-R aralık değişkenliğidir (108). İlk defa 1965 yılında Hon ve Lee tarafından, kalbin hızı değişmeksizin atımlar arası mesafedeki değişimlerin izlenmesi ile fetal distress değerlendirilmesinde klinik uygulamaya sokulmuştur (109). Wheeler ve Watkins, 1973 yılında, testi kalbin otonom innervasyonunu ölçmek için kullanarak testi geliştirmişlerdir (110).

Günlük normal aktiviteler sırasında R-R aralık değişkenliğinin oluşması parasempatik yavaşlatıcı etkiler, sempatik hızlandırıcı etkiler, humoral mekanizmalar ve kardiyak pacemaker dokusunun intrinsek ritmisitesi olmak üzere dört farklı sistemin etkilerinin dengede tutulması ile sağlanır. Kalp atım frekansında başlıca fizyolojik

değişkenler: solunum ile birlikte giden kalp hızı değişkenliği (sinüs aritmisi), kan basıncı dalgalanmaları ve baroreflaks mekanizmaları ile daha yavaş meydana gelen ritim değişimleri, hormonal değişimler, termoregülasyon, sirkadien ritim olarak sıralanabilir. Tüm bu fizyolojik durumlar dikkate alınarak kalp ritimini etkileyen otonomik reflaks mekanizmalardan söz edilebilir (92).

İstirahat ve hiperventilasyon, valsalva manevrası gibi bir uyarana cevap sırasındaki kalp hızı değişkenliği, sinoatriyal nod üzerinde kardiyak vagal ve sempatik sinir liflerinin etkisinin toplamından meydana gelir (111). İnce miyelinli lifler tarafından kalbe iletilen tonik kardiyoinhibitör çıktıyı oluşturan parasempatik çıktı, vagal nukleustan köken alır (111,112). Vagal nukleus, baroreseptörler ve diğer periferik reseptörlerden (pulmoner direnç reseptörleri gibi) girdileri alan nukleus traktus solitarius tarafından kontrol edilir. Hayvan deneyleri ile bu döngünün parasempatik sistemin etkisinde olduğu, sempatik sistemin ise minör rol oynadığı gösterilmiştir. Hayvanlarda vagal sinirin kesilmesi veya dondurulması ya da atropin gibi ajanlarla parasempatik blokaj yapılması sinüs aritmisini ortadan kaldırırken; beta bloker gibi ajanlarla sempatik blokajın çok küçük bir etkisi olmuştur (25,112,113). Medüller seviyede kontrol edilen bu parasempatik reflaks döngüsünün sağlanmasında, sağlam vagal sinir ve normal beyin sapı fonksiyonlarının varlığı önemlidir.

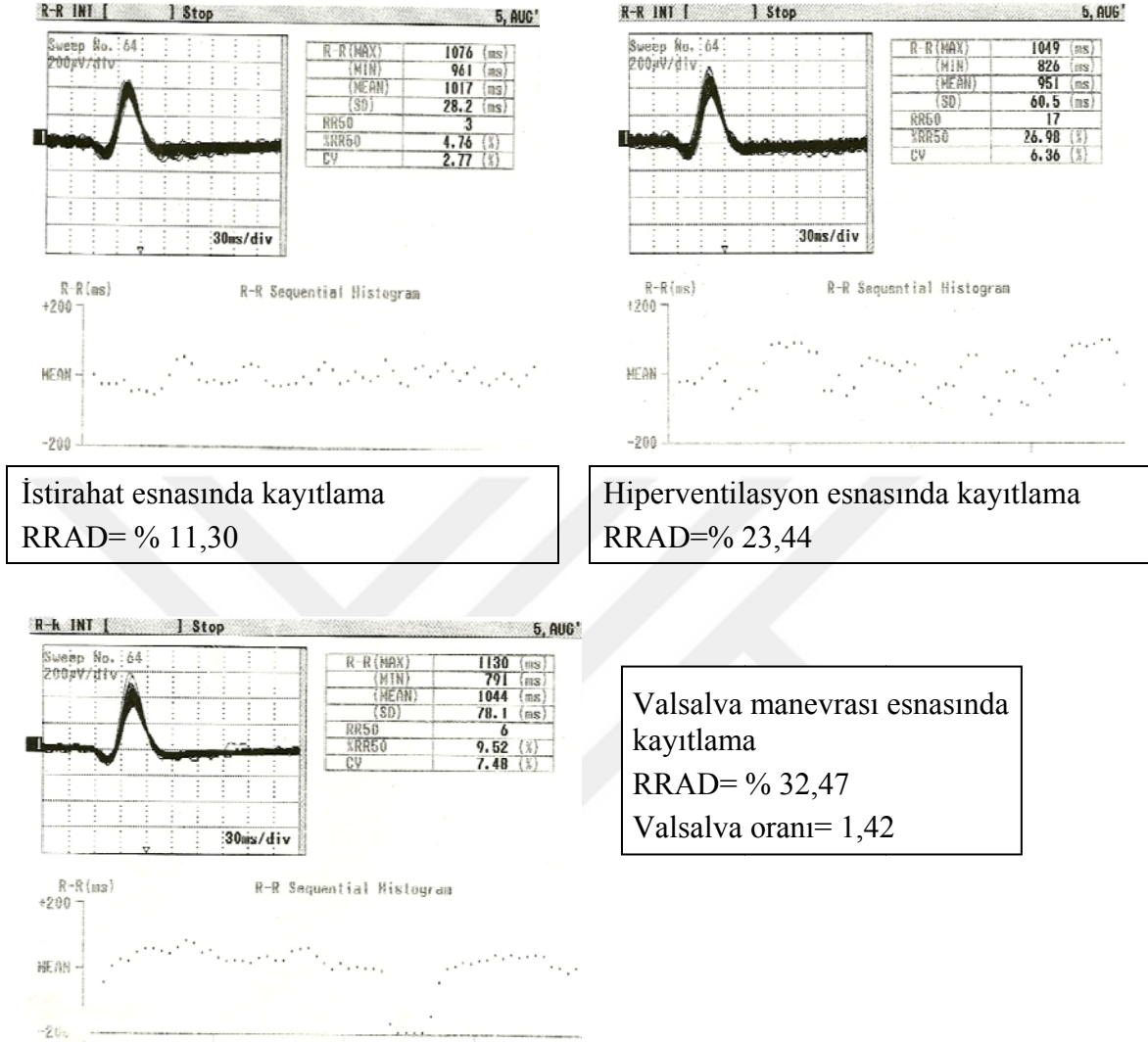
Kalp hızı değişkenliği değerlendirilirken öncelikle istirahatteki R-R aralığı ölçülür, sonrasında derin solunumda, valsalva manevrasında meydana gelen R-R değişkenlikleri incelenir. *Derin solunumda*, R-R aralığı sinüzoidal biçimde değişir; inspirasyon sırasında uzar, ekspirasyon sırasında kısalır. Kardiyovagal bu fonksiyon “sinüs aritmisi” olarak adlandırılır. İspirasyon sırasında akciğerlerin genişlemesi trakea ve bronşiollerdeki pulmoner gerilim reseptörlerini uyarır. Bu uyarı kardiyoinhibitör merkeze iletilir, efferent vagal tonus düşer ve kalp hızı artar. İlerleyen yaşlarda vagal tonusun düşmesiyle birlikte azalmasına rağmen bütün yaş gruplarında değişik derecelerde, R-R interval değişimi derin solunumla birlikte artar (18,25,84,90,101). *Valsalva manevrası* sırasında kalp hızı değişkenliğinin değerlendirilmesi, parasempatik kardiyovagal (kolinerjik) fonksiyonların bütünlüğü hakkında fikir verir. Valsalva manevrası sırasında, kompleks hemodinamik olaylar meydana gelir. *Faz I*, zorlu ekspirasyonun hemen başladığı sırada görülür, intratorasik basınçtaki ani bir artış, kan basıncını artırır ve kalp ritminde birkaç saniye süren



refleks bir düşme meydana gelir. *Faz 2*, zorlu ekspiryum devam ederken venöz dönüş azalır, bu da kardiyak debi ve kan basıncında progresif düşme meydana getirir, böylece kalp ritminde artma ile birlikte periferik vazokonstriksiyon gelişir. *Faz 3*, zorlu ekspiryum bitiminden hemen sonraki bu periyotta, intratorasik basıncın serbest kalışını takiben pulmoner venöz kapasitede artma, kardiyak debide daha ileri bir düşmeye neden olur, bu da kan basıncında düşme ve kalp ritminde refleks bir artış ile sonuçlanır. *Faz 4* sırasında, faz 2'de görülen kan basıncındaki düşmeye yanıt olarak rebound hipertansiyon meydana gelir ve bu esnada sistemik vasküler direnç hala yüksektir. Böylece refleks bradikardi ve çevresel vazodilatasyon meydana gelir (25,92,114). Zorlu ekspirasyonun ardından ortaya çıkan gevşemenin ilk saniyesinde maksimum kalp hızı; zorlu ekspirasyon ardından gelişen gevşeme sürecinin içinde, 15-20 saniye sonrasında ise minimum kalp hızı ortaya çıkar. Bunların birbirine oranı yaş, pozisyon ve çeşitli medikasyonlar ile değişkenlik gösterir (25,84,92).

R-R aralık değişkenliği (RRAD %), en uzun R-R aralığından en kısa R-R aralığının çıkarılıp, ortalama R-R aralığına bölünmesi ve elde edilen değer 100 ile çarpılması şeklinde hesaplanır  $[(RR \text{ maksimum} - RR \text{ minimum}) \times 100 / RR \text{ ortalama}]$ . İstirahat sırasında (İ%), dakikada 6 frekanslı hiperventilasyon (H%) ve ayrıca valsalva manevrası esnasında elde edilen değerlerin farkları değerlendirilir (25,92,101, 108,115,116). Güç kooperasyon kurulan hastalarda sadece istirahat sırasında elde edilen kalp hızı değişkenliğinin de anlamlı olduğunu savunan yazarlar vardır (116). Valsalva manevrası esnasında ortaya çıkan maksimum kalp hızı, minimum kalp hızına oranlanarak valsalva oranı ( $V \text{ maksimum} / V \text{ minimum}$ ) elde edilir. Bu oranın 1,2 altında olması anormal, 1,2-1,45 normal sınırında (ara), 1,45 üzeri değerler normal kabul edilir (25). Şekil 15'te istirahat, hiperventilasyon sırasında kayıt alınan R-R interval test inceleme örneği gösterilmiştir.

## Şekil 15. R-R Aralık Değişkenlik Ölçümü İnceleme Örneği



Kalp hızı değişkenliği, ön planda kardiyak hastalıklar olmakla birlikte inme, multipl skleroz, Behçet hastalığı, epilepsi, diyabet, alkolizm, kanser, glokom ve daha birçok hastalıkta otonom işlevleri değerlendirmek için kullanılmıştır. Kalp hızı değişkenliğindeki azalma, ventriküler aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin patogenezi ile yakından ilişkili olan baskılanmış vagal aktivitenin göstergesidir. Bu nedenle subklinik otonomik disfonksiyonların erken dönemde gösterilmesi, risk analizi ve tedavi planı açısından önemlidir (18-23,25,91,92,105,110,113,116).

(Genel Bilgiler bölümünde, kaynak gösterilmeden kullanılan elektrofizyolojik test örnekleri kendi laboratuvar kayıtlarımızdan alınmıştır.)

### 3. HASTALAR ve YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

Çalışmamıza, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler hastalıklar polikliniğinde izlenen ve/veya servis yatışı ile takip edilen, dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan (Tablo 8 ve 9) “Myasthenia gravis” (otoimmün etyolojili) tanısı almış, 30 hasta [17 kadın (% 56,7), 13 erkek (%43,3)] ile yaş ve cinsiyetleri uygun 30 sağlıklı gönüllü kişi [18 kadın (% 60), 12 erkek (% 40)] kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan biri ilaç alımı (piridostigmin bromür) öncesi test çekimine katılmadığı için istatistik analizi 29 hasta üzerinden yapılmıştır (Tablo 10).

#### 3.2. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların bilinç, kranial sinir, konuşma, görme alanı, kas gücü, tonus, refleks, duyu ve serebellar sistem muayenelerini içeren detaylı nörolojik değerlendirmesi aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır. Hastaların demografik özellikleri, hastalık başlangıç yaşları, klinik bulguları/tipi, immünolojik durumları (AchR antikoru, MuSK antikoru), timik patolojiler ve varsa tedavileri, diğer kullanılan tedaviler, özgeçmiş özellikleri, aile öyküsü yine aynı araştırmacı tarafından kaydedilmiştir. Dahil edilen tüm hastalar klinik olarak ve AKE’ye olumlu yanıt ile “Myasthenia Gravis” tanısı almış, tanılar ardışık sinir uyarımı ve/veya tek lif EMG testleri ile elektrofizyolojik olarak desteklenmiştir. Hastaların 26 tanesinde AchR antikoru tayini yapılmış, 6 hastada bunun yanısıra anti MuSK antikoru da incelenmiştir. Hastalar, tutulan kaslara (oküler/jeneralize), AchR antikoru (pozitif/negatif), timus patolojisi, hastalık başlangıç zamanına (erken/geç) göre gruplara ayrılmıştır. Anamnez, nörolojik muayene, biyokimya incelemeleri, nörogörüntüleme tetkikleri, elektrofizyolojik incelemeler gibi diğer tetkikler ile olası diğer hastalıklar dışlanmıştır. Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış; hasta ve kontrol gruplarına uygulanacak işlemler hakkında bilgi verilerek gerekli onamlar alınmıştır (Karar Numarası: A-27 , 07.05.2013 ).

**Tablo 6. Dahil edilme kriterleri**

1. Klinik olarak tanı almış otoimmün myasthenia gravis hastalığının olması
2. Tanının elektrofizyolojik ve/veya immünolojik olarak desteklenmiş olması
3. 18 yaşından büyük olması

**Tablo 7. Dışlanma kriterleri**

1. Başka bir nörolojik hastalığının bulunması (serebrovasküler hastalık, multipl skleroz, organik beyin hasarı gibi)
2. Genel durum bozukluğunun bulunması
3. Elektrofizyolojik incelemeler açısından kontrendikasyon oluşturacak nörolojik, psikiyatrik ya da dahili hastalığının ya da ilaç kullanımının, anevrizma klipsleri, kohlear implant, kemik plakalar ve kalp pili gibi metal objelerin bulunması
4. Elektrofizyolojik sonuçları etkileyebilecek depresyon, periferik nöropati gibi hastalıkların ve antidepresan tedavi gibi tedavilerin varlığı

**Tablo 8. Myasthenia Gravis hastalarının ve normal kontrollerin özellikleri**

	<b>Hastalar</b>	<b>Normal kontroller</b>
Ortalama yaş (ortalama $\pm$ SD)	47,86 ( $\pm$ 15,08)	44,10 ( $\pm$ 14,64)
Yaş aralığı (yıl)	22-75	23-74
Cins	16 kadın, 13 erkek	18 kadın, 12 erkek

### **3.3. Yöntem**

**Elektrofizyolojik incelemeler**, Nihon Kohden EMG (Neuropack  $\Sigma$ -MEB-5504K, Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan) cihazı ile aynı araştırmacı tarafından, aynı odada, oda ısısı 24°C-25°C iken yapılmıştır. Hasta sessiz bir odada, rahat, gözleri kapalı uyanık bir şekilde, muayene sedyesine, supin pozisyonda yatarak testler uygulanmıştır. Elektrofizyolojik testler, gündüz saatlerinde olacak şekilde sağlıklı bireylerde bir kez yapılırken; hasta grubunda hastalık sürecinde kolinesteraz inhibitörü (piridostigmin) kullanımının etkisini test etmek amacıyla , ilaç alımından bir saat sonra (ilaç sonrası dönem) ve hastanın almakta olduğu tedavi şemasına göre en az dört saat olmak üzere

ilaçsız olabildiği en uzun süre sonunda (ilaç öncesi dönem) olacak şekilde iki defa uygulanmıştır.

**Sempatik Deri Yanıtı Testi:** Cilt temizliği yapıldıktan sonra, Gümüş- Gümüş klorid (Ag-AgCl) yüzeyel elektrodları, avuç içine aktif, el sırtına referans elektrodu iletken pasta kullanılarak yapıştırılmıştır. Toprak elektrodu ise aynı ekstremitede ön kola yerleştirilmiştir. Uyarım, karşı ekstremitte bilek seviyesinde median sinir trasesinde cilt üzerinden, stimülatör yardımı ile elektrik uyarımı verilmesi şeklinde yapılmıştır. Yanıtın habituasyon (alışma) fenomeni nedeni ile kaybını önlemek için uyarı düzensiz aralıklarla (randomize) verilmiştir. Uyarı süresi 0,1 ms, uyarı şiddeti 15 miliamper (mA) olacak şekilde tutulmuştur. Frekans filtre ayarları 0,1- 1000 Hz, duyarlılık 0,5- 2 mikrovolt (mV)/divizyon (div), tarama zamanı 1 sn/div olarak ayarlanmıştır. Elde edilen SDY yanıt latansları, ilk defleksiyonun başladığı yerden kursor yardımı ile ölçülerek milisaniye (ms) cinsinden hesaplanmıştır. Meydana gelen defleksiyonun tepeden tepeye (peak to peak) mesafesi amplitüd olarak değerlendirilmiş, mV cinsinden kursor yardımı ile hesaplanmıştır.

**R-R Aralık Değişkenlik testi:** Hasta sessiz bir odada, rahat gözleri kapalı uyanık bir şekilde, muayene sedyesine, supin pozisyonda yatarken test uygulanmıştır. Cilt temizliği yapıldıktan sonra, Ag-AgCl yüzeyel elektrodları, 4. veya 5. interkostal aralığa iletken pasta kullanılarak yapıştırılmıştır. Toprak elektrodu ise sternum kemiğinin bulunduğu bölge üzerine yerleştirilmiştir. Kayıt sırasında herhangi bir dış uyarı verilmemiştir. Kayıt sırasıyla istirahat, dakikada 6 frekansta derin nefes alıp verme ve valsalva manevrası esnasında ayrı ayrı yapılmıştır. Filtre ayarları 1-20 Hz, sensitivite 100-200 mV, tarama zamanı 0,5 sn. olarak ayarlanmıştır. R-R aralık değişkenliği (RRAD %), en uzun R-R aralığından en kısa R-R aralığının çıkarılıp, ortalama R-R aralığına bölünmesi ve elde edilen değer 100 ile çarpılması şeklinde hesaplanmıştır [(RR maksimum-RR minimum) x 100/RR ortalama]. İstirahat sırasında (İ%), hiperventilasyon (H%) ve valsalva manevrası esnasında elde edilen değerlerin farkları değerlendirilmiştir. Valsalva manevrası esnasında ortaya çıkan maksimum kalp hızı, minimum kalp hızına oranlanarak valsalva oranı (V maksimum/ V minimum) elde edilmiştir.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Latans, süre ve amplitüd değerleri depolandıkları EMG cihazından otomatik olarak kursor yardımıyla okunarak hesaplanmıştır. Tüm sayısal değerler ortalama  $\pm$  standart sapma (standart deviasyon, SD) şeklinde sunulmuştur.

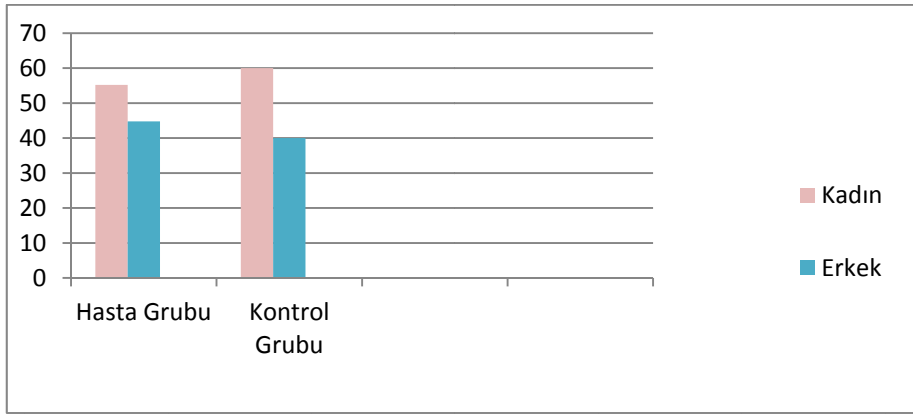
Veri analizleri, SPSS 15.0 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapılmıştır. Sağlıklı bireyler ve hasta grupları arasındaki kategorik nitelikteki demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulanmıştır. SDY ve RRAD testleri ile elde edilen parametereler sağlıklı bireyler ve hastalar arasında karşılaştırılmış, dağılımları heterojen olduğundan bu karşılaştırmada parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Hasta grubunda ilaçsız ve ilaçlı dönemlerin karşılaştırılmasında dağılımlar heterojen olduğu için bağımlı gruplar için olan testlerden Wilcoxon testi yapılmıştır. Klinik bulguların elektrofizyolojik bulgular ile etkileşimini izlemek için korelasyon analizleri yapılmıştır.

İstatistiksel açıdan  $p \leq 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

**Dil:** Çalışmamızda kullanılan bilimsel terimlerin ve yaygın olarak kullanılıyor ise kısaltmalarının Türkçe kullanılmasına dikkat edilmiştir. Ancak İngilizce kısaltmaları Türkçelerine oranla daha yaygın bilinen kavramlar için İngilizce kısaltmalar kullanılmış, ilk kullanımlarında Türkçe açıklamaları verilmiştir.

## 4. BULGULAR

**Klinik Özellikler:** Çalışmaya, 29 hasta ile yaş ve cinsiyetleri uygun 30 sağlıklı gönüllü kişi kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması  $47,86 \pm 15,08$  iken kontrol grubunun yaş ortalaması  $44,1 \pm 14,64$  olarak hesaplanmıştır ( $p=0,335$ ). Hasta grubunun % 55,2'si ( $n=16$ ) kadın, % 44,8'i ise ( $n=13$ ) erkek bireylerden oluşmaktadır. Kontrol grubunun ise %60'ını ( $n= 18$ ) kadın bireyler % 40'ını ( $n=12$ ) ise erkek bireyler meydana getirmektedir. ( $p=0,708$ ) (Grafik 1).



**Grafik 1. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyete göre dağılımı**

Hastalar, hastalık başlangıç yaşına göre 50 yaş öncesi erken başlangıçlı, 50 yaş sonrası geç başlangıçlı olarak sınıflandırılmış, buna göre 17 (%58,62) kişi erken başlangıçlı, 12 (%41,38) kişi geç başlangıçlı grupta yer almıştır (Grafik2).



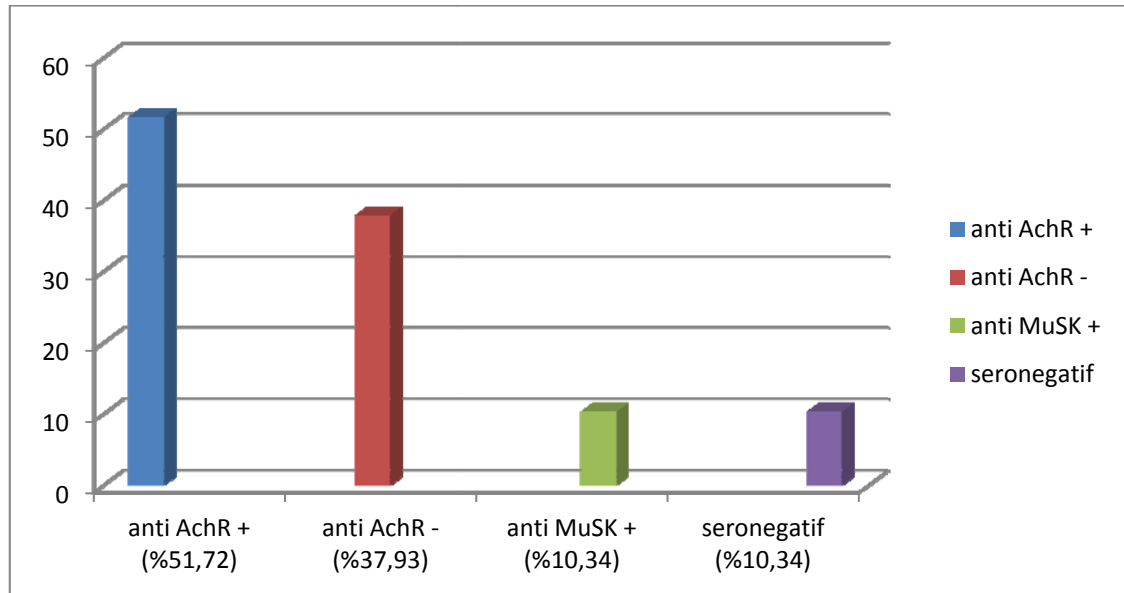
**Grafik 2. Hasta grubunun hastalık başlangıç yaşına göre gruplandırılması**

Hastalar tutulan kasa göre gruplandırıldıklarında 19 (% 65,52) tanesi jeneralize, 10 (%34,48) tanesi oküler miyasteni grubunda yer almıştır (Grafik 3).



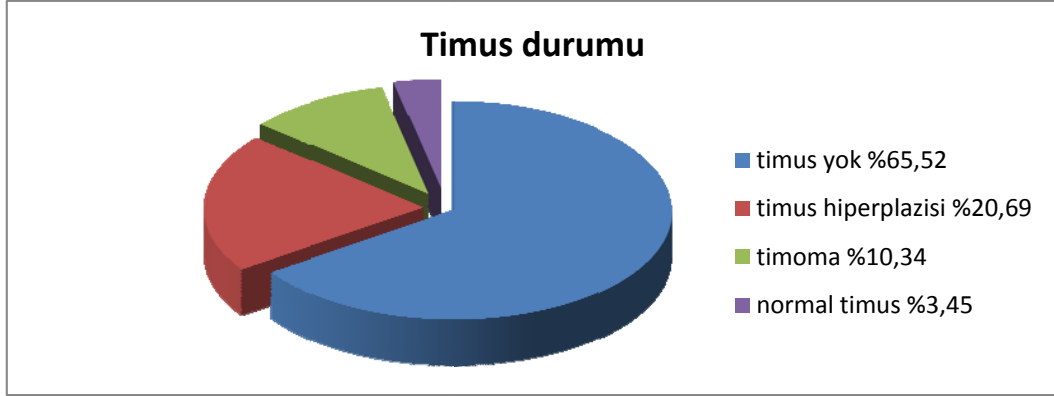
**Grafik 3. Hastaların tutulan kaslara göre gruplandırılması**

Hastalardan 15 (%51,73) tanesinin AchR antikoru pozitif, 11 (%37,93) tanesinin negatif bulunmuş, 3 (%10,34) tanesinin ise AchR antikor sonucu bilinmemektedir. Anti AchR antikoru negatif olup anti MuSK antikoru bakılan 6 hastadan 3 (%10,34) tanesinin pozitif, 3 tanesi ise negatif (%10,34) bulunmuş; negatif bulunan bu hastalar ‘seronegatif’ olarak değerlendirilmiştir (*Grafik 4*). Timus durumları incelendiğinde 3 (%10,34) tanesinde timoma, 6 (%20,69) tanesinde timus hiperplazisi, 19 (%65, 52) tanesinde ise timus bezinin var olmadığı, 1 (%3,45) tanesinde ise timusun var olduğu ancak herhangi bir patoloji bulunmadığı saptanmıştır (*Grafik 5*). Hastalardan 5 (%17,24) tanesinin timektomi öyküsü olduğu öğrenilmiştir. (Bunlardan da 3 tanesi timik hiperplazi, 2 tanesi ise timoma bulunan hastalar grubunda yer almaktadır.)



**Grafik 4. Hastaların antikor durumları**





**Grafik 5. Hastaların timus durumuna göre dağılımı**

Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın 22 tanesi piridostigmin bromür tedavisi kullanmaktadır (%75,86). Testler esnasında kullanılan günlük ortalama piridostigmin bromür dozu  $174 \pm 126,39$  miligram (60-360 mg) olarak hesaplanmıştır. İlaç kullanan hastalarda, ilaçsız kaldıkları en uzun süre sonunda çekim yapılmış ve bu süre hasta grubunda ortalama  $11,16 \pm 5,78$  saat (4-24 saat) olarak bulunmuştur.

**Tablo 9. Myasthenia Gravis hastalarının özellikleri**

	<b>Hastalar (n=29)</b>
Ortalama yaş (ortalama $\pm$ SD)	47,86 ( $\pm 15,08$ )
Yaş aralığı (yıl)	22-75
Cins	16 kadın, 13 erkek
AchR pozitiflik durumu	15 pozitif, 11 negatif, 3 bilinmiyor
Başlangıç zamanına göre MG tipi	17 erken, 12 geç
Tutulum yerine göre MG tipi	19 jeneralize, 10 oküler
Günlük toplam ortalama piridostigmin dozu	$174 \pm 126,39$ miligram (60-360 mg)
Piridostigmin kullanan/kullanmayan hasta sayısı	22 kullanan/ 7 kullanmayan

Test esnasında hastaların kullanmakta oldukları immün tedaviler ise oral steroid 15 kişi (%51,72), 1 kişi (% 3,44) azatiopirin, 1 kişi (% 3,44) mikofenolat mofetil ve 1 kişi (% 3,44) de mikofenolat mofetil ve oral steroid kombinasyonu şeklindedir. Hastaların uzun dönem immün tedavileri gözden geçirildiğinde daha öncesinde 25

(%86,20) kişinin oral steroid 13 (%44,82) kişinin İVİG, 3 (%10,34) kişinin azatiopirin, 2 kişinin (% 6,8) mikofenolat mofetil kullandığı öğrenilmiştir.

**Tablo 10. Hastaların demografik, klinik ve immünolojik bilgileri**

Hastalar	Yaş	Cins	Hastalık başlangıç yaşı	Tutulan yere göre	Anti-AchR antikor	Anti-MuSK antikor	Timus durumu
1	27	Kadın	24	Jeneralize	Pozitif	Negatif	Timektomi- hiperplazi
2	32	Kadın	23	Jeneralize	Negatif	Bilinmiyor	Timus yok
3	35	Kadın	31	Jeneralize	Pozitif	Bilinmiyor	Timektomi- hiperplazi
4	44	Kadın	44	Jeneralize	Pozitif	Bilinmiyor	Timoma
5	66	Erkek	62	Jeneralize	Pozitif	Bilinmiyor	Timus yok
6	75	Kadın	73	Jeneralize	Pozitif	Bilinmiyor	Timus yok
7	38	Kadın	38	Jeneralize	Pozitif	Bilinmiyor	Timus yok
8	67	Kadın	64	Oküler	Negatif	Negatif	Timus yok
9	44	Erkek	42	Jeneralize	Negatif	Pozitif	Timus yok
10	55	Kadın	42	Jeneralize	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Timus yok
11	53	Erkek	51	Jeneralize	Negatif	Pozitif	Timus yok
12	44	Kadın	29	Jeneralize	Pozitif	Bilinmiyor	Timus yok
13	60	Erkek	55	Oküler	Negatif	Bilinmiyor	Timus yok
14	61	Erkek	55	Oküler	Pozitif	Bilinmiyor	Timus yok
15	61	Kadın	56	Jeneralize	Pozitif	Bilinmiyor	Normal timus
16	51	Kadın	47	Oküler	Pozitif	Bilinmiyor	Timektomi- timoma
17	23	Kadın	22	Jeneralize	Negatif	Pozitif	Timus yok
18	40	Kadın	36	Jeneralize	Pozitif	Bilinmiyor	Timektomi- timoma
19	47	Kadın	43	Jeneralize	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Hiperplazi
20	58	Erkek	57	Jeneralize	Negatif	Bilinmiyor	Timus yok
21	67	Erkek	66	Oküler	Pozitif	Bilinmiyor	Timus yok
22	34	Kadın	31	Jeneralize	Pozitif	Bilinmiyor	Timus yok
23	33	Erkek	14	Oküler	Negatif	Negatif	Timus yok
24	43	Erkek	37	Jeneralize	Pozitif	Bilinmiyor	Timektomi- hiperplazi
25	29	Erkek	18	Jeneralize	Negatif	Bilinmiyor	Hiperplazi
26	49	Erkek	42	Oküler	Negatif	Bilinmiyor	Timus yok
27	74	Kadın	74	Oküler	Pozitif	Bilinmiyor	Timus yok
28	22	Erkek	18	Oküler	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Hiperplazi
29	56	Erkek	56	Oküler	Negatif	Bilinmiyor	Timus yok

### Elektrofizyolojik bulgular:

**Hasta ve kontrol grubunda SDY sonuçları:** Hasta grubunun ilaçsız dönemde yapılan SDY test sonuçları, kontrol grubu ile mukayese edilmiştir. Sempatik deri yanıtı, hastaların 28 (%96,6) tanesinde mevcuttur, bir tanesinde (%3,4) ise elde edilememiştir. Kontrol grubundaki 30 kişinin tamamında (%100) SDY saptanmıştır. ( $p=0,230$ ). Ortalama SDY başlangıç latansı hasta grubunda  $1,44 \pm 0,33$  ms; kontrol grubunda ise  $1,53 \pm 0,19$  ms ( $p=0,203$ ); ortalama SDY amplitüdü hasta grubunda  $2,21 \pm 1,72$  mV, kontrol grubunda  $2,76 \pm 2,15$  mV ( $p=0,284$ ) olarak hesaplanmıştır (Tablo 11).

**Tablo 11. Sempatik deri yanıtı verilerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması**

	Hasta grubu (n=29)	Kontrol grubu (n=30)	P değeri
SDY saptanma sıklığı	28/29 (%96,6)	30/30 (%100)	0,230
SDY başlangıç latansı (ms)	$1,44 \pm 0,33$	$1,53 \pm 0,19$	0,222
SDY amplitüdü (mV)	$2,21 \pm 1,72$	$2,76 \pm 2,15$	0,422

**Hasta ve kontrol grubunda RRAD sonuçları:** Hasta grubuna ilaçsız dönemde istirahat, hiperventilasyon ve valsalva manevrası esnasında yapılan R-R aralık değişimi sonuçları, kontrol grubu ile mukayese edilmiştir. Sonuçlar Tablo 12’de özetlenmiştir.

**Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarında RRAD sonuçlarının karşılaştırılması**

	Hasta grubu (n=29)	Kontrol grubu (n=30)	P değeri
R-R max. (ms)-i	$1705,75 \pm 1318,35$	$2334,30 \pm 1518,21$	<b>0,022</b>
R-R min. (ms)-i	$721,96 \pm 127,04$	$721,93 \pm 153,59$	0,302
R-R ort. (ms)-i	$882,48 \pm 180,31$	$1077,33 \pm 380,95$	<b>0,026</b>
RRAD %-i	$101,43 \pm 124,67$	$132,47 \pm 100,80$	0,092
R-R max. (ms)-hv	$1790,31 \pm 1275,88$	$2677,73 \pm 1515,85$	<b>0,006</b>
R-R min. (ms)-hv	$698,55 \pm 133,66$	$634,40 \pm 167,46$	0,285
R-R ort. (ms)-hv	$896,86 \pm 484,49$	$1128,53 \pm 103,60$	<b>0,008</b>
RRAD %-hv	$109,57 \pm 103,60$	$168,73 \pm 93,63$	<b>0,006</b>
R-R max. (ms)-v	$1849,96 \pm 1157,59$	$2999,60 \pm 1942,11$	<b>0,030</b>
R-R min. (ms)-v	$667,24 \pm 160,30$	$642,03 \pm 120,01$	0,448
R-R ort. (ms)-v	$932,89 \pm 257,88$	$1062,43 \pm 399,91$	0,097
RRAD %-v	$117,05 \pm 88,83$	$202,06 \pm 138,13$	<b>0,015</b>
Valsalva oranı	$2,51 \pm 1,18$	$3,99 \pm 2,52$	<b>0,039</b>

ms: milisaniye, RRAD: RR aralık değişkenliği, i: istirahat, hv: hiperventilasyon, v: valsalva

Tabloda görüldüğü haliyle istirahat maksimum R-R süresi ve istirahat ortalama R-R aralığının süresi hasta grubunda daha kısa bulunmuştur (sırasıyla,  $p=0,022$  ve  $p=0,026$ , Tablo 12). R-R aralık değişim yüzdesi hasta grubunda daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır ( $p=0,092$ ).

Hiperventilasyon esnasında ortalama ve maksimum R-R aralık sürelerinde her iki grupta da artış görülmüş, ancak kontrol grubunda bu artışın daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Hiperventilasyon sırasında elde edilen maksimum R-R süresi ve ortalama R-R süresi yine hasta grubunda daha kısa bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,006$ ,  $p=0,008$ , Tablo 12). R-R aralık değişim yüzdesi, beklendiği gibi hiperventilasyon sonrası her iki grupta artmış, ancak bu artış kontrol grubunda daha belirgin olmuş ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,006$ ).

Valsalva manevrası esnasında maksimum R-R aralık süresi, hasta grubunda daha kısa bulunmuştur ( $p=0,030$ ), minimum ve ortalama R-R aralık süreleri benzer olmuştur ( $p=0,448$  ve  $p=0,097$ ). R-R aralık değişim yüzdesi kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,015$ ). Valsalva oranı hasta grubunda daha düşük bulunmuştur ( $p=0,039$ ).

**Hasta grubunda ilaç öncesi ve sonrası SDY sonuçları:** Hasta grubunda 22 kişide piridostigmin bromür kullanımı öncesi ve sonrası (ilaç öncesi ve sonrası dönemlerde) yapılan test sonuçları karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre SDY latansında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken ( $p=0,702$ ), ilaç alımı sonrasında SDY amplitüdünün anlamlı oranda düştüğü izlenmiştir ( $p=0,030$ ), sonuçlar tablo 13'te özetlenmiştir.

**Tablo 13. Hasta grubunda ilaç öncesi ve sonrası SDY sonuçlarının karşılaştırılması**

	İlaç öncesi	İlaç sonrası	P değeri
SDY başlangıç latansı (ms)	1,51 ± 0,20	1,53 ± 0,21	0,702
SDY amplitüdü (mV)	2,11 ± 1,68	1,80 ± 1,60	0,030

**Hasta grubunda ilaç öncesi ve sonrası RRAD sonuçları:** R-R aralık değişkenliği ölçümünde ise, istirahat değerlerinde ilaç öncesi ve sonrası dönem arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiş, hiperventilasyon esnasında ortalama R-R aralık süresi ilaç sonrası dönemde uzamış, ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ( $p=0,060$ ). Valsalva manevrası esnasında ise hem ortalama ( $p=0,030$ ) hem de minimum R-R

süresinde ( $p=0,034$ ) istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. R-R aralık değişim yüzdesi ilaç öncesi ve sonrası dönemde yapılan testlerde hiperventilasyon esnasında istirahat değerlerine göre artış göstermiş; ayrıca hem istirahat hem hiperventilasyon sırasında ilaç sonrası dönemde daha yüksek bulunmuştur, ancak bu fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $p= 0,709$  ve  $p=0,570$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14. Hasta grubunda ilaç öncesi ve sonrası RRAD sonuçlarının karşılaştırılması**

	İlaç öncesi	İlaç sonrası	P değeri
R-R max. (ms)-i	1744,40±1321,40	1879,86±1570,22	0,638
R-R min. (ms)-i	720,00±129,70	701,59±152,45	0,841
R-R ort. (ms)- i	889,95±187,60	1040,50±513,32	0,592
RRAD %- i	104,39±122,61	88,89±80,55	0,709
R-R max. (ms)-hv	1996,90±1395,44	2575,90±2125,45	0,338
R-R min. (ms)-hv	676,59±117,90	674,86±159,40	0,931
R-R ort. (ms)-hv	907,86±202,98	1046,54±383,53	0,060
RRAD %-hv	130,27±109,14	151,24±143,87	0,570
R-R max. (ms)-v	1952,86±1306,53	2459,18±1819,61	0,101
R-R min. (ms)-v	642,40±155,70	667,77±137,97	<b>0,034</b>
R-R ort. (ms)-v	948,13±288,63	1036,68±337,68	<b>0,030</b>
RRAD %-v	125,20±98,18	147,15±112,78	0,306
Valsalva oranı	2,51±1,18	4,33±4,59	0,187
ms:milisaniye, max: maksimum, min: minimum, RRAD: RR aralık değişkenliği, i:istirahat, hv:hiperventilasyon, v:valsalva			

**Piridostigminin SDY sonuçlarına etkisi:** Sempatik deri yanıtının, günlük toplam alınan piridostigmin dozu ve piridostigmin alımı ile testin uygulanması arasında geçen süreyle korelasyonu yapıldığında; amplitüd ile hem doz hem süre arasında anlamlı değişim izlenmemiştir (sırasıyla  $p=0,117$  ve  $p=0,234$ ) Günlük toplam piridostigmin dozu ile SDY latansı arasında da anlamlı fark saptanmazken ( $p=0,786$ ); piridostigmin alımından sonra geçen süre uzadıkça latans süresinin uzadığı kaydedilmiş ve bu uzama istatistiksel anlamlı bulunmuştur ( $p= 0,043$ ) (Tablo 15, Grafik 6).

**Tablo 15. Piridostigmin dozu ve piridostigminsiz süre ile test uygulanma zamanı korelasyonuna ait “p” değerlerini gösterir tablo**

P değerleri	SDY latansı	SDY amplitüdü
Piridostigmin dozu (mg)	0,786	0,117
Piridostigminsiz süre (saat)	0,043	0,234

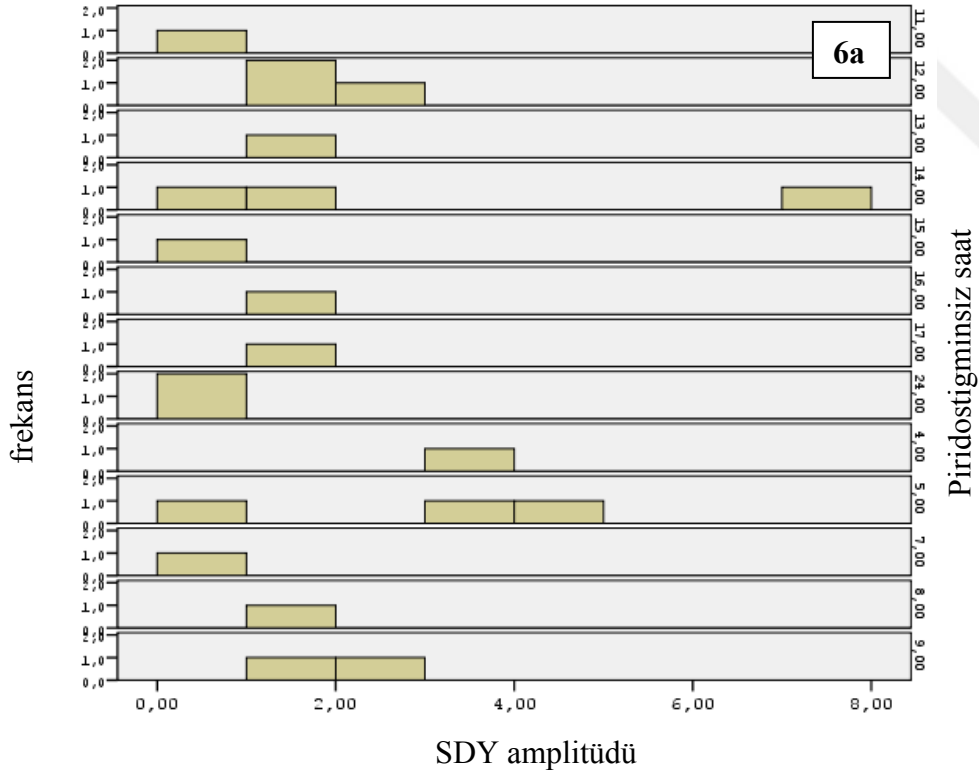
**Grafik 6. Piridostigminsiz süre ile piridostigmin dozu- SDY latans ve amplitüd korelasyonları**

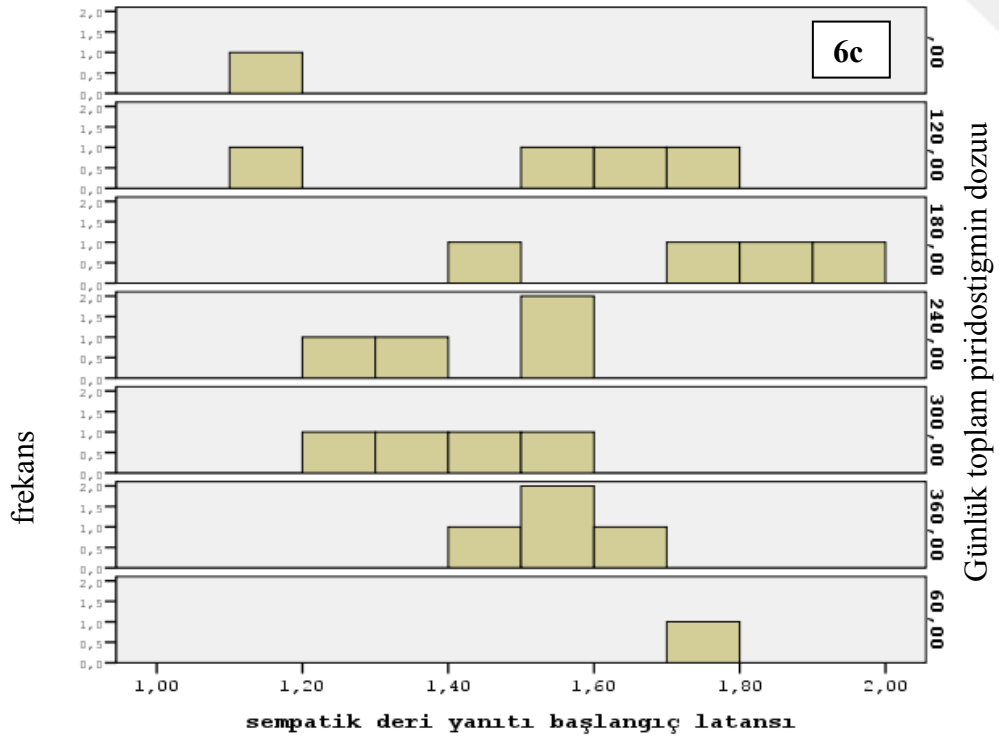
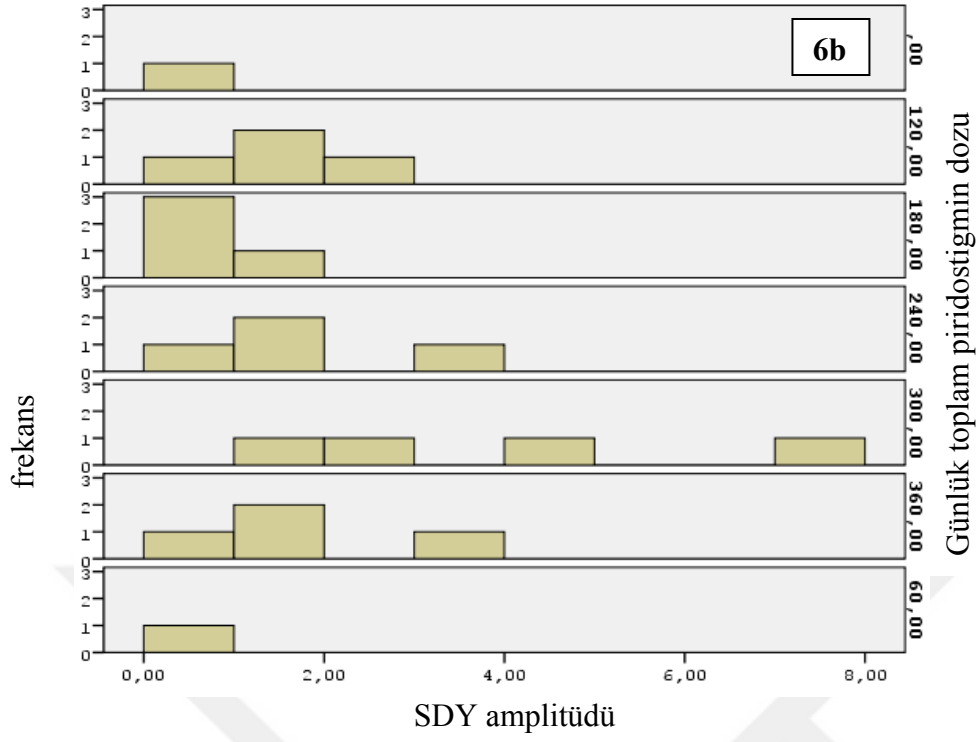
**Grafik 6a:** piridostigminsiz süre ile SDY amplitüdü arasında anlamlı korelasyon izlenmiyor

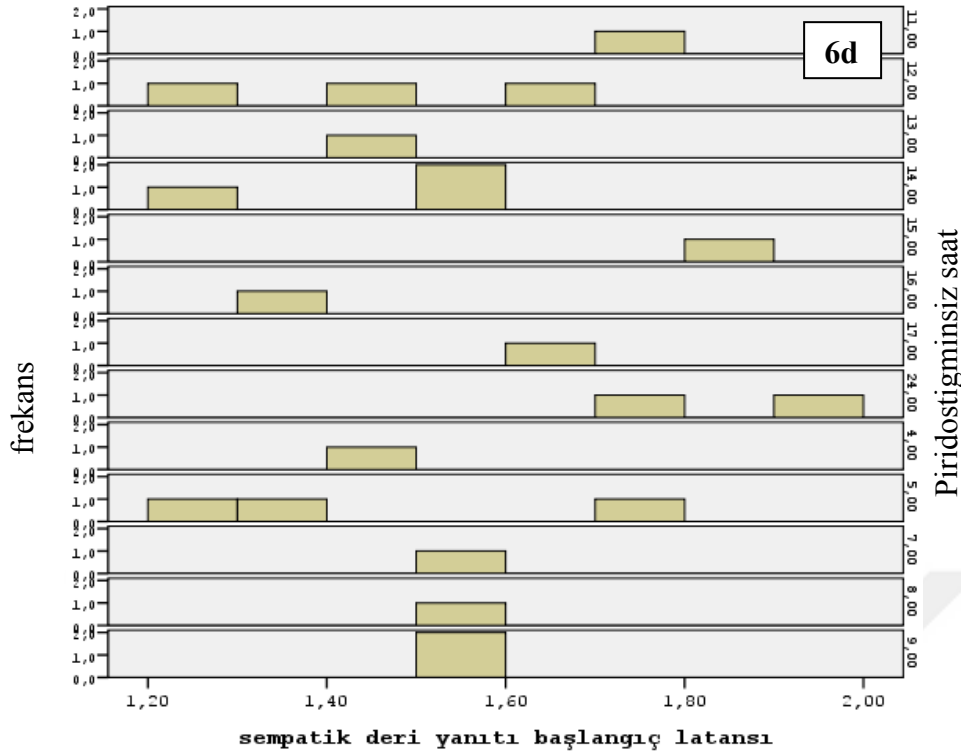
**Grafik 6b:** günlük toplam piridostigmin dozu ile SDY amplitüdü arasında anlamlı korelasyon izlenmiyor

**Grafik 6c:** SDY latansı ile günlük toplam piridostigmin dozu arasında anlamlı korelasyon izlenmiyor

**Grafik 6d:** Piridostigminsiz süre uzadıkça SDY latansında uzama izleniyor







**Piridostigminin RRAD sonuçları üzerine etkisi:** İstirahat, hiperventilasyon ve valsalva manevraları sırasındaki R-R aralık değişim yüzdeleri ve valsalva oranının günlük alınan toplam piridostigmin dozu ile korelasyonu yapıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,785$ ;  $p=0,301$ ;  $p=0,322$ ;  $p=0,351$ ). Piridostigmin alımı ve test arasında geçen süre ile yapılan korelasyonda ise; piridostigminsiz kalınan süre uzadıkça R-R aralık değişim yüzdesinin istirahat esnasında anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür ( $p=0,038$ ). Hiperventilasyon, valsalva manevrası esnasındaki R-R aralık değişim yüzdesi ve valsalva oranları ile bu süre arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,797$ ;  $p=0,158$ ;  $p=0,333$ ).

**Oküler ve jeneralize MG formlarında SDY ve RRAD sonuçları:** Myasthenia Gravis hastalarının oküler ve jeneralize formları arasında SDY cevapları karşılaştırıldığında jeneralize olanlarda latansların daha uzun ve amplitüdlerin daha büyük olduğu görülmüş, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,765$  ve  $p=0,371$ ). İstirahat, hiperventilasyon ve valsalva manevraları sırasında ölçülen R-R aralık değişim yüzdeleri, jeneralize grupta oküler gruba göre daha yüksek bulunmuş, ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,521$ ;  $p=0,582$ ;  $p=0,582$ ). İstirahat, hiperventilasyon ve valsalva manevraları sırasında ölçülen ortalama R-R aralık süreleri, jeneralize grupta oküler gruba göre daha uzun bulunmuş, ancak



istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (sırasıyla  $p=0,463$ ;  $p=0,836$ ;  $p=0,783$ ). Bu iki grup arasındaki valsalva oranlarında da istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,632$ ). Sonuçlar Tablo 16’da özetlenmiştir.

**Tablo 16. Oküler ve jeneralize MG alt grupları arasında SDY ve RRAD ölçümleri**

	<b>Oküler</b>	<b>Jeneralize</b>	<b>P değeri</b>
SDY latansı	1,34±0,48	1,50±0,20	0,765
SDY amplitüdü	1,72±1,32	2,47±1,88	0,371
R-R ortalama (sn)-i	849,40±160,65	899,89±191,69	0,463
RRAD%-i	88,94±118,95	108,01±130,28	0,521
R-R ortalama (sn)-hv	872,60±142,74	909,63±216,26	0,836
RRAD%-hv	81,76±48,63	124,22±121,89	0,582
R-R ortalama (sn)-v	878,20±116,07	961,68±306,88	0,783
RRAD%-v	91,88±52,55	130,29±101,76	0,582
Valsalva oranı	2,21±0,80	2,68±1,33	0,632
ms:milisanıye, SDY: sempatik deri yanıtı, RRAD: RR aralık değışkenliği, i:istirahat, hv:hiperventilasyon, v:valsalva			

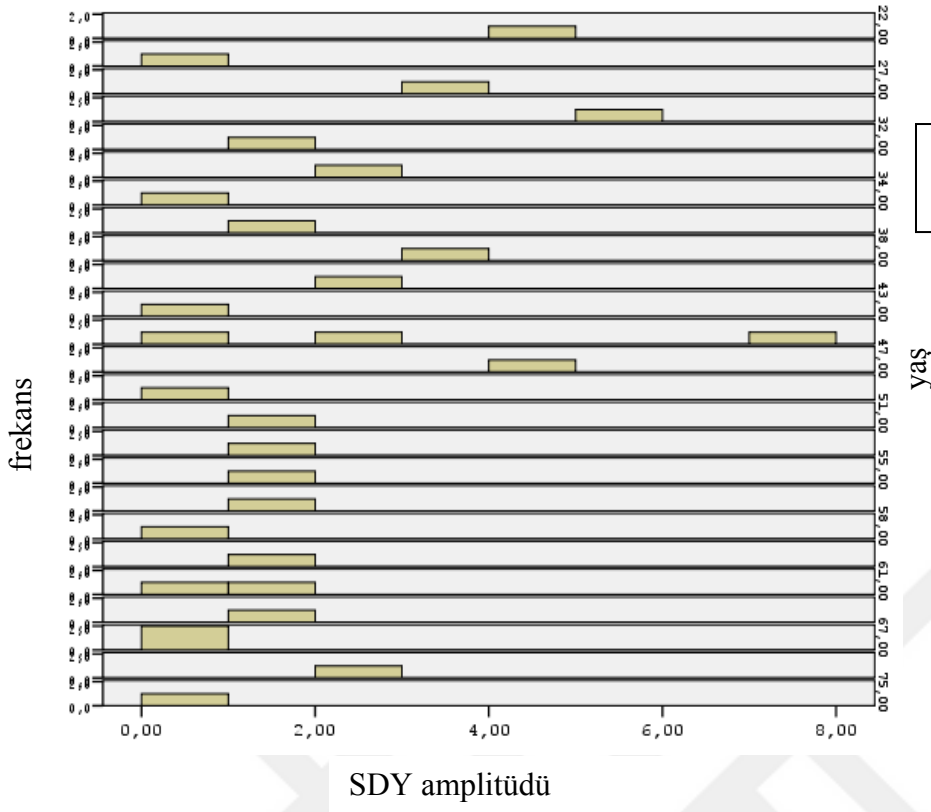
**Hastalık başlangıç zamanına göre SDY ve RRAD test sonuçları:** Erken ve geç başlangıçlı grupta SDY sonuçları karşılaştırıldığında, erken başlangıçlı grupta geç başlangıçlı gruba göre daha kısa latanslı ( $p=0,027$ ) ve daha yüksek amplitüdü ( $p=0,012$ ) bulunmuştur. R-R aralık değışim yüzdesi, ortalama R-R süreleri ve valsalva oranlarında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=>0,05$ ) (Tablo 17).

Myasthenia Gravis hasta grubunun yaş ortalamaları erken ve geç başlangıçlı alt gruplarla karşılaştırıldığında, erken başlangıçlı grubun yaş ortalaması  $37,58±9,33$  saptanırken, geç başlangıçlı grubun yaş ortalaması  $62,41±7,60$  bulunmuştur ( $p=0,000$ ). Sempatik deri yanıtı amplitüdü yaşa göre değerlendirildiğinde yaş artışı ile birlikte amplitüdün küçüldüğü kaydedilmiş (Grafik 7), bu küçülme istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p=0,022$ ). Hasta ve kontrol grubunun tamamında SDY amplitüdünün yaş ile korelasyonu yapıldığında yaş arttıkça SDY amplitüdünün küçülme

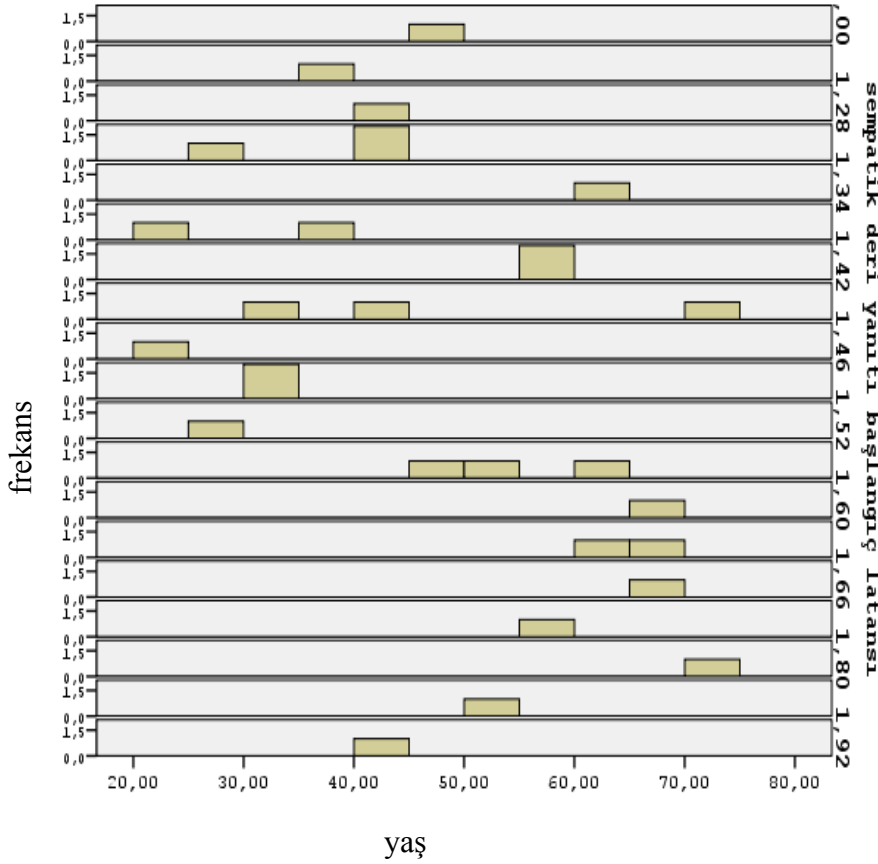
eğiliminde olduğu izlenmiştir (p=0,025). Dolayısıyla erken başlangıçlı grupta amplitüdün yüksek bulunuşu, yaş ile birlikte değerlendirildiğinde anlamlılığın kaybolduğu izlenmiştir. Yaş ile SDY başlangıç latansı korelasyonu yapıldığında ise, yaş artışı ile birlikte SDY latansının uzadığı görülmüş ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,254 ;Grafik 8).

**Tablo 17. Erken ve geç başlangıçlı gruplarda SDY ve RRAD test sonuçları**

	<b>Erken başlangıç</b>	<b>Geç Başlangıç</b>	<b>P değeri</b>
SDY latansı	1,36±0,39	1,56±0,14	<b>0,027</b>
SDY amplitüdü	2,89±1,93	1,25±0,62	<b>0,012</b>
R-R ortalama (sn)-i	881,47±184,43	883,91±182,44	0,929
RRAD%-i	88,63±119,36	119,58±135,02	0,479
R-R ortalama (sn)-hv	885,94±141,98	912,33±253,48	0,842
RRAD%-hv	109,13±114,53	110,20±90,79	1,000
R-R ortalama (sn)-v	885,17±144,64	1000,50±361,03	0,330
RRAD%-v	114,59±72,37	120,53±111,55	0,790
Valsalva oranı	2,58±1,13	2,41±1,29	0,572
ms:milisaneye, SDY: sempatik deri yanıtı, RRAD: RR aralık değışkenliği, i:istirahat, hv:hiperventilasyon, v:valsalva			



**Grafik 7. Yaş ile SDY amplitüd korelasyonu**



**Grafik 8. Yaş ile SDY latansı korelasyonu**

**Asetilkolin reseptör antikoru durumuna göre SDY ve RRAD sonuçları:**

Asetilkolin reseptör antikoru pozitif ve negatif hastalar arasında SDY latansları ve amplitüdüleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,185$  ve  $p=0,350$ ). İstirahat ve hiperventilasyon sırasında ölçülen R-R aralık değişim yüzdeleri ( $p=0,856$  ve  $p=0,775$ ) ve ortalama R-R sürelerinde ( $p=0,126$  ve  $p=0,312$ ) pozitif ve negatif grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Valsalva manevrası esnasında ortalama R-R süresinde iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken, R-R aralık değişim yüzdesi ve valsalva oranı AchR antikoru pozitifliği olan grupta daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,018$  ve  $p=0,033$ ). Bulgular tablo 18’de özetlenmiştir.

**Tablo 18. AchR antikoru pozitif/negatif hastalarda elektrofizyolojik test sonuçları**

	<b>AchR pozitif</b>	<b>AchR negatif</b>	<b>P değeri</b>
SDY latansı	1,43±0,16	1,43±0,50	0,185
SDY amplitüdü	2,31±1,79	1,80±1,54	0,350
R-R ortalama (sn)-i	929,00±204,05	812,09±118,10	0,126
RRAD%-i	120,32±141,50	87,86±115,01	0,856
R-R ortalama (sn)-hv	928,46±230,25	835,09±104,41	0,312
RRAD%-hv	127,15±131,56	80,69±53,16	0,775
R-R ortalama (sn)-v	985,00±333,98	856,18±112,27	0,364
RRAD%-v	158,07±101,58	68,39±34,23	<b>0,018</b>
Valsalva oranı	3,01±1,34	1,87±0,43	<b>0,033</b>

ms:milisaneye, SDY: sempatik deri yanıtı, RRAD: RR aralık değişkenliği, i:istirahat, hv:hiperventilasyon, v:valsalva

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Myasthenia Gravis, antikorlar aracılığıyla oluşan otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün hastalıkların seyrinde, otonom sinir sisteminin rolü çok az bilinmektedir. Otonom sinir sistemi ile immünite arasında karşılıklı bir ilişki vardır. İmmün sistem, OSS'nin hem sempatik hem de parasempatik komponentini çeşitli organ ve dokularda, farklı antikorlarla etkileyebilmektedir (117). Otonom sinir sistemi de lokal immünitenin sağlanmasında önemli oynamaktadır (118). Bu çalışmada, olası otonom sinir sistemi tutulumunun varlığını ve tedavide kullanılan antikolinesterazların otonom sinir sistemi üzerine etkilerini araştırmak için MG hastalarına, elektrofizyolojik testler olan SDY ve RRAD uygulanmıştır. Sonuç olarak, MG hastalarında subklinik bir parasempatik sistem disfonksiyonu bulunmuştur. Ayrıca piridostigminin otonom sinir sistemi testleri üzerinde, kümülatif olmayan periferik sempatik kolinerjik etkisi olduğu görülmüştür.

Disotonomi, sempatik ve/veya parasempatik sinir sisteminin fonksiyon bozukluğunu tanımlayan bir terimdir. Gastrointestinal dismotilite, ortostatik hipotansiyon ve diğer kardiyovasküler refleks bozuklukları, mesane disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, termoregülatuvar anormallikler gibi otonomik disfonksiyon semptomları, MG hastalarında nadir olarak görülmektedir. Az sayıdaki vakalardan oluşan serilerde ve tek olgu bildirimlerinde MG hastalarında otonomik disfonksiyondan bahsedilmektedir (11-16). Bir başka nöromusküler bileşke hastalığı olan LEMS'te ise otonom disfonksiyon daha sık görülmektedir. Ancak MG ve otonomik nöropatide görülen otonom bulgular, LEMS'te (ağız kuruluğu, erektil disfonksiyon, hipohidrozu) görülen hafif kolinerjik disotonomiden farklıdır. Myasthenia gravis hastalarında daha çok gastrointestinal dismotilite, daha nadir olarak da kardiyovasküler yakınmalar şeklinde otonomik semptomlardan bahsedilmektedir (14,119-121). Çok nadir de olsa üriner disfonksiyonla giden vakalar da bildirilmiştir (122). Bu çalışmadaki hastalar, sayılan bu otonom semptomlar açısından sorgulanmış, ancak hiçbirinde bu semptomların varlığı kaydedilmemiştir. Klinik pratikte otonom sinir sistemi fonksiyonlarını araştırmak, semptomatik olmayan hastalarda subklinik otonom disfonksiyonu ortaya çıkarmak için çeşitli testler yapılabilmektedir. Bu testler; kantitatif sudomotor akson refleks testi, termoregülatuvar ter testi, istirahat anında ter çıkış testi, sempatik deri yanıtı testi (SDY), teletermografi, infraruj termometre, eğik masa testi, infüzyon testleri, R-R aralık değişkenlik ölçümü (RRAD), soğuk presör test şeklinde

sıralanmaktadır (25,84,91). Ancak bu testlerin birçoğu uygulama zorlukları nedeni ile günlük pratikte sık kullanılmamaktadır. Literatüre bakıldığında MG hastalarında otonom fonksiyonları araştıran az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Myasthenia Gravis ve otoimmün otonomik ganglionopatinin ortak hedef antijeninin asetilkolin reseptörleri olması bizi MG hastalarında disotonomi varlığını araştırmaya yöneltmiştir. Bu hastalarda, özellikle miyastenik ve kolinerjik kriz dönemlerinde, olası subklinik otonom disfonksiyon varlığı daha çok önem kazanmaktadır. Myasthenia Gravis hastalarında olası subklinik disotonomi varlığının kriz dönemlerinde mortaliteyi arttırılabileceği düşüncesi bizi bu araştırmayı yapmaya yönlendirmiştir. Bu çalışmada yirmi dokuz hastaya, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir olması nedeni ile elektrofizyolojik testlerden en yaygın olarak kullanılan ve SDY ve RRAD testleri uygulanmıştır.

Sempatik deri yanıtı testi, varlık/yokluk açısından değerlendirildiğinde; tüm kontrol grubunda SDY elde edilirken, hastalardan sadece birinde SDY elde edilmemiş (%4,4) ancak bu istatistiksel anlamlılık yaratmamıştır ( $p>0,05$ ). Hasta grubunda, SDY latansı daha kısa ve amplitüdü daha küçük bulunmuştur, ancak bu değerler iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılığa yol açmamıştır ( $p>0,05$ ). Sempatik deri yanıtının nasıl değerlendirileceği konusunda literatürde ortak bir görüş yoktur. Bazı yazarlar kalitatif değerlendirmeyi önererek sadece SDY'nin varlığı veya yokluğunu göz önüne alırken; bazı yazarlar kantitatif değerlendirmeyi önermektedir. Kantitatif değerlendirmeyi önerenlerin de bir kısmı sadece latans değişkenliğinin, bazıları sadece amplitüd değişkenliğinin incelenmesi gerektiğini düşünmektedirler (25,102). Aynı sinirin tekrarlayan uyarımında SDY amplitüdünde habituasyon nedeni ile düşme meydana gelmesi ve çok değişkenlik gösterdiği için amplitüd değişkenliğini anlamlı bulmalarına rağmen bunu çalışmalarında değerlendirmeye almayan yazarlar vardır (103). Elde ettiğimiz veriler Shukla ve arkadaşlarının 64 MG hastası ile yaptığı çalışma sonuçları ile benzer bulunmuştur. Bahsedilen çalışmada, SDY varlığı ve yokluğu değerlendirilmiş, 61 hastadan sadece ikisinde SDY yokluğu bulunmuş, bu da istatistiksel anlamlılık yaratmamıştır (18). Sempatik deri yanıtı testi, ter bezlerini innerve eden sempatik sudomotor lifler yolu ile periferik sempatik kolinerjik fonksiyonu değerlendirmektedir (84,92). Bu sonuçlar, MG hastalarında SDY testlerinde bozukluğa yol açacak bir sempatik sistem tutulumu olmadığını düşündürmektedir.

R-R aralık değişim analizinde, istirahat sırasında ortalama R-R süresi, kontrol grubunda daha yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel anlamlılık derecesine ulaşmıştır ( $p < 0,05$ ). Aynı şekilde RRAD yüzdesi de kontrol grubunda daha yüksektir ancak bu fark anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ). Hiperventilasyon esnasında ortalama R-R aralık süresi ve RRAD yüzdesinde artış yönünde beklenen normal yanıt, kontrol grubunda daha belirgin olacak şekilde gerçekleşmiş ve bu da istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir ( $p < 0,05$ ). Literatürdeki ortalama % RRAD değerlerine bakıldığında, hem hasta hem de kontrol grubunda daha yüksek oranlara rastlandığı görülmüştür. Bunun, diğer çalışmalarda kayıt yeri olarak ellerin kullanılması, bizim çalışmamızda ise kayıt elektrotlarının göğüs bölgesine yerleştirilmesi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Valsalva manevrası esnasında da RRAD yüzdesinde, her iki grupta, kontrol grubunda daha belirgin olacak şekilde, artış yönünde değişim gerçekleşmiştir ( $p < 0,05$ ). Valsalva oranı, valsalva manevrası esnasındaki vagal çekilme ve sempatik aktivasyonun neden olduğu Faz 2'deki taşikardi ile Faz 4'teki vagal aktivasyona bağlı bradikardi yanıtı değerlendirilerek bulunmaktadır (25,114) . Maksimum R-R aralık süresinin, minimum aralık süresine bölünerek hesaplanan valsalva oranı kontrol grubunda 3,99; hasta grubunda ise 2,51 olarak bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Sonuçlar değerlendirildiğinde her iki grupta da kendi içinde normal değerler elde edilmesine karşın, kontrol grubu ile hasta grubu mukayese edildiğinde, hasta grubunda değişkenliğin daha az olduğu görülmektedir. Bu da MG hastalarında parasempatik sinir sisteminde subklinik bir tutulumun olabileceğini düşündürmektedir.

Shukla ve arkadaşlarının 64 MG hastası ile yaptıkları çalışmada ise istirahat ve hiperventilasyon sırasında yapılan RRAD testi ve valsalva oranında hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bildirilmemiştir. Parasempatik fonksiyonları değerlendiren bu testlerde fark bulunmamasının nedeninin bütün hastaların kullanmakta olduğu piridostigmin ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu çalışmada, izometrik el kavrama testi ve ortostatik testler de yapılmış; hasta grubunda kontrol grubuna göre olması gerekenden daha fazla oran ve sürede yanıt elde edilmiştir. Sonuçlar, MG hastalarında sempatik hiperreaktivite olduğu şeklinde yorumlanmış ve bunun kriz dönemindeki ciddi hemodinamik instabiliteden sorumlu olabileceği akla gelmiştir (16).

Douchet ve arkadaşlarının çalışmasında da vagal tonus düşüklüğünü işaret eden bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmaya 18 MG hastası dahil edilerek, kalp hızı

değişkenliği 24 saatlik Holter monitorizasyonu ile kaydedilmiştir. Spektral analiz kullanılarak hesaplanan parasempatik indekslere göre, MG hastalarında gece bradikardinin olmaması ve istatistiksel anlamlı olmayan ortalama kalp hızında yükseklik saptanmıştır. Bradikardi olmamasının, MG hastalarında aşırı aktif vagal tonusla mücadele için oluşan bir modifikasyon olduğu düşünülmüştür. Düşük vagal tonus oluşumunda üç hipotez öne sürülmüştür; antikorların otonom sinir sisteminde nikotinic reseptörleri etkilemesi, solunumsal bozulma ve asetilkolin reseptörlerinde desensitizasyon (123).

Elde edilen bu sonuçların aksini düşündüren çalışmalar da vardır. Stoica ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 24 miyasteni hastasında önkol iskemisine, bu hastalardan 10 tanesinde ilaveten egzersize, diğer 11 tanesinde ise ortostatik olarak; norepinefrin ve epinefrin yanıtına bakılmıştır. Her üç testte de bozulmuş noepinefrin cevabı elde edilmesi sempatik defisite işaret etmiştir. Bu hastalarda normal epinefrin cevaplarının elde edilmesi ise sempatik defisit sonucu ortaya çıkan kompensatuvar bir mekanizma olarak değerlendirilmiştir. Yazarlara göre, miyastenik hastalardaki bu noradrenerjik defisit, kolinerjik hiperreaktivite kaynaklıdır (124).

Myasthenia gravis hastalığının patogenezinde, otonom sinir sisteminin sempatik parçasının rolünü biyokimyasal yöntemlerle araştıran bir çalışma da mevcuttur. Lantsova ve arkadaşlarının bu çalışmasında beta 2 yüzey adrenerjik reseptörlerinin (beta 2-AR) sayısı ve lenfositlerdeki intrasellüler enzimlerin aktivitesi ölçülmüştür. Hastalara beta 2-AR agonisti (salbutamol, 2-14,5 mg/gün, 3-4 hafta süreyle) verilmesi öncesi ve sırasında değerlendirme yapılmıştır. Sağlıklı kontrollere göre MG hastalarının lenfositlerinin yüzeylerinde beta 2-AR miktarının artmış olduğu görülmüştür. Bu hastalara, beta 2-AR agonisti verilmesini takiben hem motor aktivitede hem de EMG bulgularında iyileşme olduğu kaydedilmiştir (118). Sempatomitik bir ajanın verilmesi ile MG'ye ait klinik bulgularda iyileşme görülmesi, MG ve sempatik sinir sistemi bağlantısını gözler önüne sermiştir.

Piridostigmin bromidin etkisinin 15-30 dakikada başlayıp, 1-2 saatte maksimuma eriştiği ve yarılanma ömrünün 3-4 saat sürdüğü göz önüne alınarak (77), hastaların testleri kontrol grubu ile mukayese edilirken ilaçsız dönemde (son piridostigmin kullanımından en az dört saat sonra olacak şekilde) yapılan çekimlerle karşılaştırılmıştır. Böylelikle Shukla ve arkadaşlarının çalışmasında belirttikleri



piridostigmin ile ilgili limitasyonu en aza indirmek hedeflenmiştir. Piridostigminin otonomik testler üzerine etkisini daha ayrıntılı olarak değerlendirmek için ise; ilaçsız dönemde yapılan testler ile ilaç alımından sonra maksimum etkinin görüldüğü birinci saatin sonunda yapılan test sonuçları da karşılaştırılmıştır.

İlaç sonrası dönemde yapılan SDY test sonuçları değerlendirildiğinde, amplitüdlerin ilaç öncesi döneme göre daha küçük olduğu görülmüş ve bu küçülme istatistiksel anlamlılık boyutuna ulaşmıştır ( $p < 0,05$ ). Latans ölçümleri ise her iki dönemde de benzer bulunmuştur ( $p > 0,05$ ). İlaç öncesi ve sonrası dönemlerde, ortalama R-R aralık süresi ve RRAD yüzdeleri hiperventilasyon esnasında istirahate göre, ilaç sonrası dönemde daha belirgin artış göstermiştir, ancak istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Valsalva oranı da ilaç sonrası dönemde, ilaçsız döneme göre daha yüksek bulunmuştur ( $p > 0,05$ ). Valsalva manevrası esnasında ortalama ve minimum R-R aralık değişim süreleri, ilaç sonrası dönemde anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak bu RRAD yüzdesini etkilememiştir. Asetilkolin esteraz inhibitörlerinin sinaptik aralıkta asetilkolin konsantrasyonunu arttırarak etki gösterdikleri bilinmektedir. Bu etkilerini nikotinic ve muskarinic kolinerjik reseptörler yoluyla, nöromüsküler bileşke yanında otonom ganglionlarda da gerçekleştirmektedirler (118). Asetilkolinesteraz inhibitörü olan piridostigmin alımından sonra SDY'nin amplitüdünün küçülmesinin, piridostigminin periferik sempatik kolinerjik etkisiyle meydana geldiği düşünülmüştür (84,92). Daha çok parasempatik sistem fonksiyonlarının değerlendirildiği RRAD testinde, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasa da, ilaç alımı sonrasında değişimin artması, MG hastalarında piridostigminin kolinerjik fonksiyonları iyileştirdiğini göstermiştir.

Asetilkolin esteraz inhibitörlerinin kronik kullanımının, MG hastalarında ilaç aracılı vagatoniye neden olduğu düşünülmektedir (118). Piridostigminin kümülatif etkisini değerlendirmek için test sonuçları, günlük alınan piridostigmin dozu ve test anında ilaçsız kalınan süre ile birlikte değerlendirilmiştir. Burada günlük alınan toplam ilaç dozu ile SDY cevapları arasında anlamlı değişiklik saptanmazken, piridostigminsiz kalınan süre arttıkça SDY latansının anlamlı düzeyde uzadığı saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Amplitüdlere ise küçülme görülmekle birlikte bu istatistiksel anlamlılık derecesine erişmemiştir ( $p > 0,05$ ). Bunlar göz önünde bulundurulduğunda piridostigminin sempatik sistem üzerine de etkisi olduğu akla gelmektedir. Otonom sinir sistemi üzerindeki bu

etkinin, toplam günlük dozdan bağımsız olması, kümülatif etki olmadığını düşündürmüştür. Piridostigminsiz geçen süre uzadıkça, piridostigmin etkisi ortadan kalkmakta ve kolinerjik etkinin giderek azalması ile SDY latansında kısalma beklenen normal yanıttır. Burada ilaç etkisinin ortadan kalkması sonrasında SDY latansının uzaması, MG hastalarında sempatik bir disfonksiyon olasılığını da akla getirmiştir.

Literatür gözden geçirildiğinde, MG ve otonomik disfonksiyon birlikteliği olan az sayıda vaka olduğu görülmektedir. Vernino ve arkadaşlarının tanımladığı MG ve otoimmün otonom nöropati beraberliği olan yedi vakalık seride, hastaların hepsinin jeneralize tipte MG hastası oldukları dikkati çekmiştir (14). Miglis ve arkadaşlarının tek vaka bildirimlerinde de hastanın kliniğinin, otonom semptomlara eşlik eden jeneralize kas güçsüzlüğü ile şekillendiği görülmektedir (15). Peltier ve arkadaşlarının küçük hücreli akciğer kanseri ve otoimmün otonom ganglinopatinin eşlik ettiği MG olgusu da jeneralize tiptedir (125). Bunun aksine Rakocevic ve arkadaşlarının tanımladığı MG, timoma ve intestinal psödoobstrüksiyonu olan vakada ise miyasteni bulgularının oküler bölgeye sınırlı olduğu izlenmiştir (119). Bu örneklerden yola çıkarak oküler ve jeneralize tutulum ile giden hasta grupları arasında SDY ve RRAD testlerini mukayese edilmiş, ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlılık boyutuna ulaşan bir fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Literatüre baktığımızda otonom tutulum ile giden olguların daha çok jeneralize tutulumlu MG hastası oldukları dikkati çekmiş olmakla birlikte sonuçlarımız doğrultusunda otonom tutulumu düşündüren şikayet belirtmeyen hastalarda böyle bir ayırmadan söz etmek mümkün olmamıştır.

Myasthenia Gravis ve otoimmün otonomik ganglionopatinin ortak hedef antijeni asetilkolin reseptörleri olarak bilinmektedir. Myasthenia Gravis hastalığında nöromusküler bileşkedeki iletimi bozan antikolar, kasın nikotik Ach reseptörlerine spesifiktir (10,57). Bu antikoların hedefi, pentamerik AchR'nün her iki alfa1 subünitinin ekstrasellüler parçalarıdır (126). Nöronal-ganglionik AchR antikoları ise 1998'de tanımlanmıştır. Periferik otonomik sinir sisteminde, ganglionik nikotik Ach reseptörü, periferik otonomik ganglionların tümünde (sempatik, parasempatik, enterik ganglionlar) hızlı sinaptik transmisyonu düzenlemektedir. Nöronal-ganglionik AchR yapısal olarak kas AchR'üne benzemektedir. Ganglionik AchR'deki ekstrasellüler alfa3 subünitinin aminoasit dizilimi %60 oranında kas AchR ile özdeştir (127,128). Ancak ganglionik AchR tanımlandığında bunların, kas AchR antikoları ile çapraz reaksiyon

gösterebileceği düşünülmemiştir (13,14). Myasthenia gravis hastalarındaki AchR antikorlarının büyük çoğunluğu ile benzer spesifiteye sahip, farelerdeki ana immünojenik bölgeye karşı oluşan monoklonal antikorların, periferik ganglion ve adrenal medulladaki AchR subünitlerine bağlandığı gösterilmiştir (129). Buradan yola çıkarak, nöronal ve kas AChR subünitleri arasında çapraz reaksiyon varlığının araştırılması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca, subakut pandisotonemi olan hastalarda ganglionik AchR antikorları bulunmuş, fakat komplikasyonu olmayan MG hastalarında bulunmamıştır (13,128).

Bu çalışmada, hastalar kas AchR antikor pozitif ve negatifliğine göre değerlendirilmiştir. Buna göre SDY test sonuçlarında iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). R-R aralık değişim testlerinde ise AchR antikoru pozitif hasta grubunda, RRAD yüzdesinde hiperventilasyon ile birlikte normalde olması gereken artış kaydedilirken, AchR antikoru negatif grupta minimal bir düşüş gözlenmiştir ( $p>0,05$ ). Valsalva oranlarının, AchR antikoru pozitif grupta, negatif gruba göre istatistiksel anlamlılığa yol açacak derecede büyük olduğu gözlenmiştir (sırasıyla 3,01 ve 1,87;  $p=0,033$ ). Gruplar arasında otonom testlerdeki bu fark, AchR negatif grupta parsiyel bir parasempatik sistem disfonksiyonu olabileceğini düşündürmüştür. Vernino ve arkadaşları tarafından tanımlanmış otonomik disfonksiyon eşlik eden yedi MG hastasının antikor durumları gözden geçirildiğinde hepsinde kas AchR antikorlarının pozitif olduğu; üç tanesinde ise ganglionik AchR antikorlarının da pozitif saptandığı görülmektedir (14). Anderson ve arkadaşlarının MG ve intestinal psödoobstrüksiyon kliniği olan iki vakalık serisinde ise hastalardan birinde kas AchR antikoru pozitif bulunurken diğerinde negatif bulunmuştur (120). Peltier ve ark., Miglis ve ark., Rakocevic ve arkadaşlarının tek olguluk bildirimlerinde de bildirilen hastalarda hem kas hem ganglionik AchR antikor pozitifliği olduğu görülmektedir (15,119,125). Bogousslavsky ve arkadaşları ise polinöropati, ensefalopati, disotonomi, malign timoma ve MG birlikteliği şeklinde birden çok nörolojik tutulumu olan tek olgu bildirimlerinde, hem serum hem de beyin omurilik sıvısında AchR antikor pozitifliği saptamışlar; bu klinik tablonun jeneralize kolinerjik disfonksiyonla ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir (130). Literatürde bildirilen vakaların büyük çoğunlukla kas AchR antikoru yönünden pozitif olmaları bizim sonuçlarımızla uyumlu bulunmamıştır. Ancak tek olguluk bildirimler ve birkaç olgudan oluşan serilerle yorumda bulunmak olası gözükmemekle

birlikte, MG hastalarında otonom tutuluma neden olabilecek farklı antikorların araştırılması gerektiği akla gelmektedir.

Literatürde, MG ve otonom disfonksiyon birlikteliği olarak bahsi geçen hastaların timus durumları gözden geçirildiğinde birçoğunda timoma bulunduğu görülmektedir (14,119-121). Vernino ve arkadaşlarının yedi vakalık serilerinde, hastaların dört tanesinde, Anderson ve arkadaşlarının bildirdikleri vakaların her ikisinde de timoma bulunduğu bildirilmiştir (14,120). Senda ve arkadaşlarının vakasında olduğu gibi timektomi sonrası hem MG hem de otonomik sensoriyal nöropati semptomlarında iyileşme görülmesi, her iki hastalıkta da timusun önemli rol oynadığını düşündürmüştür (131). Peltier ve arkadaşlarının tanımladığı küçük hücreli dışı akciğer kanseri ile ilişkili MG ve otoimmün otonom ganglionopati birlikteliği olan vakada, plazmaferez tedavisi ile hem MG hem ganglionopatide iyileşme olduğu bildirilmiştir (125). Burada timoma varlığı olmadan immün tedaviden fayda görülmesi, benzer immünolojik mekanizmaların her iki hastalıktan da sorumlu olabileceğini akla getirmiştir. Çalışmamıza dahil edilen yirmi dokuz hastadan, sadece beş tanesinde (%17,24) timektomi öyküsü bulunması, geri kalan hastalarda histopatolojik verifikasyonun sağlanamaması nedeni ile elektrofizyolojik testlerin timus durumuna göre istatistiksel analizi yapılamamıştır.

Hastalık başlangıç yaşına göre erken ve geç başlangıçlı gruplarda, SDY testlerini değerlendirdiğimizde; erken başlangıçlı grupta SDY latansının daha kısa ve amplitüdün daha büyük olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Erken başlangıçlı grupta yaş ortalaması  $37,58\pm 9,33$  iken, geç başlangıçlı grupta  $62,41\pm 7,60$  bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunda yaş ile SDY amplitüdü arasında korelasyon yapıldığında yaş artışı ile birlikte amplitüdün küçüldüğü izlenmiştir ( $p<0,05$ ). Yaş ile SDY başlangıç latansının korelasyonu yapıldığında ise yaş artışı ile SDY latansının uzadığı kaydedilmiştir ( $p>0,05$ ). Hastaların yaşı ile birlikte değerlendirildiğinde, hastalık başlangıç yaşının SDY amplitüdü üzerine doğrudan etkisi olmadığı görülmüştür. Başlangıçta saptanan bu anlamlılık yaş faktörü ile düzeltilindiğinde ortadan kalkmıştır. Sempatik deri yanıtı testinin yaşa bağımlı olduğu bilinmektedir (25). Drory ve Korczyn tarafından yaşları 20 ile 91 arasında değişen 100 sağlıklı kişide yapılan çalışmada, 60 yaş altında bireylerin hepsinde SDY yanıtı elde edilirken, 60 yaş üstü grubun %27'sinde üst ekstremitelerde, %50'sinde ise alt ekstremitelerde SDY yanıtı elde edilememiştir. Yine aynı çalışmada,

yaş artışı ile birlikte hem üst hem de alt ekstremitelerde SDY amplitüdünde belirgin düşüş olduğu kaydedilmiştir (132). Verilerimiz, literatür ile uyumlu bulunmuştur. Sempatik deri yanıtı testindeki bu değişimin yaşa bağlı olduğu, erken ve geç başlangıçlı gruplar arasında yaşa göre düzeltme yapıldığında, hastalık başlangıç yaşına göre fark olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda, hastalık başlangıç yaşına göre erken ve geç başlangıçlı gruplar arasında RRAD testleri de karşılaştırılmıştır. Yaş ortalaması yüksek olan geç başlangıçlı hasta grubunda, RRAD yüzdesi sonuçlarında, istatistiksel olarak anlamlı olmayan, hiperventilasyon ve valsalva manevrası esnasında normalde olması gereken artış kaydedilmemiş, aksine hiperventilasyon esnasında RRAD yüzdesinde minimal bir düşüş de gözlenmiştir ( $p>0,05$ ). Valsalva oranları ve ortalama R-R aralık sürelerinde böyle bir değişim izlenmemiştir. Yaşlanma ile birlikte hem sempatik hem parasempatik sinir sisteminde bir dizi değişiklik meydana gelmektedir. Sempatik sinir uçlarından salınımın artması ve sinaptik geri alımın azalması nedeniyle plazma norepinefrin düzeyleri yükselmektedir (133). Yüksek norepinefrin düzeyleri ile beta reseptörlerde gelişen down-regülasyon ve reseptör sayısında azalma sebebiyle beta adrenerjik aktivasyona kalp hızı yanıtı azalmaktadır (134). Ayrıca beta adrenerjik uyarılara vazodilatasyon, alfa adrenerjik uyarılara vazokonstriksiyon yanıtları da azalmaktadır (135,136). Yaşlılıkta parasempatik tonusta da bir düşme meydana gelmesi ile birlikte, kalp hızı değişkenlik testlerinde hiperventilasyon ve valsalva manevralarına yanıtın azalmış olduğu görülmektedir (111,137,138). Waddington ve arkadaşlarının çalışmasında ise istirahat sırasında, yaşla birlikte kalp hızı değişkenliğinin azaldığı ancak ortalama kalp hızının değişmediği saptanmıştır (139). Çalışmamızda da literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yaş artışı ile birlikte parasempatik sistem yanıtlarının azaldığı görülmüştür. Serilerdeki sayıların artırılması ile yapılacak çalışmalarda bu farkın istatistiksel anlamlı boyuta ulaşacağı düşünülmüştür.

Sonuç olarak, verilerimiz doğrultusunda MG hastalarında subklinik bir parasempatik sistem disfonksiyonunun varlığı saptanmıştır. Bu disfonksiyon, hastalığın tutulum yerinden (jeneralize/oküler) ve hastalık başlangıç yaşından (erken/geç) bağımsızdır. Yaşla birlikte otonom sinir sisteminde meydana gelen değişiklikler, elektrofizyolojik testlere de yansımaktadır. Bu da yaşça daha ileri olan geç hastalık başlangıçlı grup ile daha genç yaş ortalamasına sahip erken başlangıçlı MG hastaları

arasında, hastalık başlangıç yaşından bağımsız, sadece yaşa bağımlı fark ortaya çıkarmaktadır. Sonuçlar doğrultusunda, bir başka dikkat çeken nokta da piridostigminin periferik sempatik kolinerjik etkisi olduğunu düşündürür bulguların elde edilmesidir. Ayrıca piridostigminin, otonom sinir sistemi testleri üzerinde kümülatif bir etki göstermediği görülmüştür. Asetilkolin reseptör antikoru negatif olan grupta daha belirgin kolinerjik disfonksiyon görülmesi ise, MG hastalarında otonom sinir sistemi tutulumuna yol açabilecek farklı antikörlerin varlığını düşündürmüştür.



## 6. KAYNAKLAR

1. Vincent A. Immunology of disorders of neuromuscular transmission. *Acta Neurol Scand* 2006;113:1-7.
2. Kaminski HJ. Myasthenia Gravis and Related Disorders, part 1: Neuromuscular Junction Physiology and Pathophysiology. 2nd ed. Ubogu EE, Ruff RL; 2009:1-12.
3. Conti-Fine BM, Protti MP, Bellone M, Howard JF. Myasthenia Gravis: The immunobiology of an autoimmune disease. RG Landes Comp; 1996.
4. Kumar V, Cotran R, Robins S. The Musculoskeletal system: Myasthenia Gravis. *Basic Pathology*. 5. Basım.W.B. Saunders Co. 1992;Bölüm 21: 698-699.
5. Adams RD, Victor M. Myasthenia Gravis and episodic forms of muscular weakness. *Principles of Neurology*. 5. Baskı. 1993; bölüm 53:1252-1262.
6. Deymeer F. Myasthenia Gravis Tedavi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(22):38-43.
7. Younger DS, Worrall BB, Penn AS. Myasthenia gravis: historical perspective and overview. *Neurology* 1997;48: S1-S7.
8. Meriglioli MN. Myasthenia Gravis: Immunopathogenesis, diagnosis, and management. *Continuum* 2009;15(1):35-62.
9. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1985;48:1246–1252.
10. Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine* 1982;307:769–775.
11. Drachman DB. Autonomic “myasthenia”: the case for an autoimmune pathogenesis. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 797-799.

12. Vernino S, Hopkins S, Wang Z. Autonomic ganglia, acetylcholine receptor antibodies, and autoimmune ganglionopathy. *Auton Neurosci* 2009; 146(1-2):3-7.
13. Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *New Engl. J. Med.* 2000;343:847–855.
14. Vernino S, Cheshire Wp, Lennon VA. Myasthenia gravis with autoimmune autonomic neuropathy. *Autonomic Neurosciance* 2001;88:187-192.
15. Miglis MG, Racela R, Kaufmann H. Seropositive myasthenia and autoimmune autonomic ganglionopathy: Cross reactivity or subclinical disease? *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2011; 164: 87–88.
16. Shukla G, Gupta S, Goyal V, Singh S, Srivastava A, Behari M. Abnormal sympathetic hyper-reactivity in patients with myasthenia gravis:A prospective study. *Clin Neurol and Neurosurg* 2012;2953:1-8.
17. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Çev.ed. Oktay S. Otonom Sinir Sistemine Etkili İlaçlar. Lippincott’s Illustrated Review: Pharmacology, 2nd ed. Nobel, İstanbul;1998:27-80.
18. Shahani TB, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol* 1990; 47:659- 664.
19. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response-a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1984;47:536-542.
20. Drake ME, Andrews JM, Castleberry CM. Electrophysiological assesment of autonomic function in epilepsy. *Seizure* 1998;7:91-96.
21. Ulvi H, Yoldas R, Yigiter R, Mungen B. R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of the autonomic nervous system in leprosy patients. *Acta Neurol Scand* 2003;107:42-49.



22. Muslumanoglu L, Akyuz G, Aki S, Karsıdag S, Us O. Evaluation of Autonomic Nervous system functions in post-stroke patients. *Am.J.Phys.Med.Rehabil.* 2002;81:721-725.
23. Karatas GK, Onder M, Meray J. Autonomic nervous system involvement in Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2002; 22:155-159.
24. Ulas UH, Unlu E, Hamamcioglu K, Odabasi Z, Cakci A, Vural O. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR interval analysis. *Rheumatol Int.* 2006;26(5):383-387.
25. Ravits JM. Autonomic Nervous System Testing. *Muscle & Nerve* 1997;48:919-937.
26. Oflazer P, Deymeer F. Bölüm 37:Kas ve nöromusküler kavşak hastalıkları.Öge E, Baykan B. *Nöroloji*, 2.baskı. İstanbul; 2011:729-771.
27. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neurosciences*, 3rd edition, Newyork, Elesevier; 1991.
28. Gooch CL, Ashiazima T. Bölüm 5:Nöromusküler bileşke anormallikleri Rolak LA. *Nörolojinin Sırları Cilt 1*;2009:77-90.
29. Katirji B. Bölüm 35B Klinik elektromiyografi. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel J. *Neurology in clinical practice cilt 1, 5. Baskı.* 2008: 483-509.
30. Katirji B, Kaminski HJ. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected neuromuscular junction disorder. *Neurol Clin North Am* 2002; 20: 557-586.
31. Boyacıyan A. Sinir-kas bileşke hastalıklarında elektrofizyolojik inceleme. Bingöl CA, Çelik M, Gürtekin Y. *Klinik nörofizyoloji laboratuvarları uygulama el kitabı, EEG- EMG derneği yayımları*; 2006:62-65.
32. Cherian A, Baheti NN, Iype T. *Ann Indian Acad Neurol.* Electrophysiological study in neuromuscular junction disorders. 2013;16(1):34-41.
33. Stalberg E, Trontelj JV. The study of normal and abnormal neuromuscular transmission with single fiber electromyography. *J Neurosci Methods* 1997; 74: 145-154.

34. Ralph JW, Aminoff MJ. Bölüm 60: Genel medikal hastalıkların nöromusküler komplikasyonları. Aminoff MJ. Neurology and general medicine, 4. Baskı;2010:1123-1156.
35. Sanders DB, Howard JF. chap.82: Disorders of neuromuscular transmission. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel J. Neurology in clinical practice;2008:2383-2394.
36. Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JBM, Schelhaas HJ, van der Kooij AJ, Faber CG, et al. The Lambert–Eaton myasthenic syndrome 1988–2008: a clinical picture in 97 patients. J Neuroimmunol 2008;201–202:153–158.
37. Thanongsaksrikul J, Chaicumpa W. Botulinum neurotoxins and botulism: a novel therapeutic approach. Toxins (Basel) 2011;3(5):469-488.
38. Sobel J. Botulism. Clin Infect Dis. 2005;41(8):1167-1173.
39. Fenicia L, Anniballi F. Infant botulism. Ann Ist Super Sanita. 2009;45(2):134-146.
40. Engel AG. Current status of the congenital myasthenic syndromes. Neuromuscul Disord. 2012;22(2):99-111.
41. Simon RP, Greenberg Da, Aminoff MJ; çev.ed. Karabudak R: Klinik Nöroloji;Bölüm 5 Motor fonksiyon bozuklukları, 7. baskı, Lange, Güneş Tıp Kitabevleri; 2012.
42. Sanmuganathan PS. Myasthenic syndrome of snake envenomation: a clinical and neurophysiological study. Postgrad Med J. 1998;74(876):596-599.
43. Grattan-Smith PJ, Morris JG, Johnston HM, Yiannikas C, Malik R, Russell R, Ouvrier RA. Clinical and neurophysiological features of tick paralysis. Brain. 1997;120(11):1975-1987.
44. Diaz JH. A 60-year meta-analysis of tick paralysis in the United States: a predictable, preventable, and often misdiagnosed poisoning. J Med Toxicol. 2010;6(1):15-21.
45. Zhang X, Yang M, Xu J, Zhang M, Lang B, Wang W, Vincent A. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007;78(4):386-390.

46. Niks EH, Kuks JB, Verschuuren JJ. Epidemiology of Myasthenia Gravis with Anti-Muscle Specific Kinase Antibodies in The Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(4):417-418.
47. Pallaver F, Riviera Ap, Piffer S, Ricciardi R, Roni R, Orrico D, Bonifati Dm. Change in Myasthenia Gravis Epidemiology in Trento, Italy, After Twenty Years. *Neuroepidemiology*. 2011;36(4):282-287.
48. Gattellari M, Goumas C, Worthington JM. A national epidemiological study of Myasthenia Gravis in Australia. *Eur J Neurol*. 2012;19(11):1413-1420.
49. Cetin H, Fülöp G, Zach H, Auff E, Zimprich F. Epidemiology Of Myasthenia Gravis In Austria: Rising Prevalence in An Ageing Society. *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124(21-22):763-768.
50. Spillane J, Higham E, Kullmann Dm. Myasthenia Gravis. *Bmj*. 2012;21;345:E8497.
51. Carr As, Cardwell Cr, Mccarron Po, Mcconville J. A Systematic Review Of Population Based Epidemiological Studies in Myasthenia Gravis. *Bmc Neurol*. 2010;10:46-55.
52. Lai Ch, Tseng Hf. Nationwide Population-Based Epidemiological Study of Myasthenia Gravis in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2010;35(1):66-71.
53. Zagoriti Z, Georgitsi M, Giannakopoulou O, Ntellos F, Tzartos SJ, Patrinos GP, Poulas K. Genetics of Myasthenia Gravis: A Case-Control Association Study in The Hellenic Population. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:1-7.
54. Haliloglu G, Anlar B, Aysun S, Topcu M, Topaloglu H, Turanli G, Yalnizoglu D. Gender prevalence in childhood multiple sclerosis and myasthenia gravis. *J Child Neurol*. 2002;17(5):390-392.
55. Kuks JBM, Oosterhuis HJG. Clinical Presentation and Epidemiology of Myasthenia Gravis, Kaminski Hj. *Current Clinical Neurology: Myasthenia Gravis And Related Disorders*, Humana Press, Totowa; 2004:93-113.
56. Tsiptsios D, Fotiou DF, Haidich AB et al. Evaluation of Pupil Mobility in Patients with Myasthenia Gravis. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2008;48(5): 209-218.

57. Drachman DB. Myasthenia Gravis. *The New England Journal of Medicine* 1994; 330(25):1797-1810.
58. Perlo VP, Poskanzer DC, Schwab RS, Viets HR, Osserman KE, Genkins G. Myasthenia Gravis: Evaluation of Treatment in 1, 355 Patients. *Neurology* 1965;16:431-439.
59. [http://www.myasthenia.org/docs/mgfa\\_medicationsandmg.pdf](http://www.myasthenia.org/docs/mgfa_medicationsandmg.pdf)
60. Nikolic A, Djukic P, Basta I, Hadjdukovic L, Stojanovic VR, Stevic Z, Nikolic D, Bozic V, Lavrnjic S, Lavrnjic D. The Predictive Value of The Presence of Different Antibodies and Thymus Pathology to the Clinical Outcome in Patients with Generalized Myasthenia Gravis. *Clinical Neurology And Neurosurgery* 2013;115:432-437.
61. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Eur J Neurol.* 2005;12(6):413-418.
62. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, Marino M, Bartoccioni E. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain.* 2003;126(10):2304-2311.
63. Huang GZ, Lo YL. Correlation Between Acetylcholine Receptor Antibody Levels And Thymic Pathology in Myasthenia Gravis: A Review. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2013;14(4):209-217.
64. Castleman B. The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 1966;135(1):496-505.
65. Castleman B, Norris Eh. The Pathology of the Thymus in Myasthenia Gravis; A Study Of 35 Cases. *Medicine (Baltimore).* 1949;28(1):27-58.
66. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody Profiles and Neurological Correlations of Thymoma. *Clinical Cancer Research.* 2004;10;7270–7275.
67. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nature Reviews Immunology* 2002;2:797-804.
68. Berrih S, Morel E, Gaud C, Raimond F, Le Brigand H, Bach JF. Anti-AchR antibodies, thymic histology and T cell subsets in myasthenia gravis. *Neurology* 1984; 34(1):66-71.

69. Lauriola L, Raneletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F ve ark. Thymus changes in anti-MuSK-positive and negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:536-538.
70. Verma OK, Oger JJ. Seroengative generalized myasthenia gravis: low frequency of thymic pathology. *Neurology*1992;42:586-589.
71. Vincent A, Li Z, Hart A, Barrett JR, Yamamoto T, Burges J ve ark. Seronegative myasthenis gravis. Evidence for plasma factor(s) interfering with acetylcholine receptor function. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993;681:529-538.
72. Akalın MA, Altıntaş A, Yılmaz E, Erkol G, Erdoğan E, Baslo P. Miyastenia Gravis Tanılı Olgularda HLA Tiplemesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2000;31:134-139.
73. Nöromusküküler Hastalıklar Çalışma Grubu. Nöromuskuler Hastalıklar Tanı ve Tedavi Rehberi. Türk Nöroloji Derneği. 2. Baskı; 2007:1-53.
74. Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol* 2003;23:83-88.
75. Hatanaka Y, Claussen GC, Oh SJ. Anticholinesterase hypersensitivity or intolerance is common in MuSK antibody positive myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:79.
76. Larner AJ. The place of the ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Int J Clin Pract* 2004;58:887-888.
77. Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc. Pyridostigmine (Mestinon®). New York. 2010 ([www.myasthenia.org](http://www.myasthenia.org))
78. Rowland LP. General discussion on therapy. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:607-609.
79. Olanow CW, Wechsler AS, Sirotkin-Roses M, Stajich J, Roses AD. Tymectomy as primary therapy in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:595-606.
80. Badak İ, Çağırıcı U, Çalkavur T, Telli A, Durmaz İ, Bilkay İ. Timomatöz Myastenia Gravis'te Genişletilmiş Timektomi Sonuçları. *GKDC Dergisi* 1999;7:52-56.

81. Barlas SS, Tireli E, Elmacı T, Deymeer F, Serdaroğlu P, Özdemir C, Onursal E, Barlas C. Myastenia Gravis'te Timektomi: Sonucu Etkileyen Faktörler. GKD Cer. Derg. 1994;2:395-397.
82. Altındağ E, Ertaş M. Bölüm 36.5: Otonom sinir sistemi ve hastalıkları. Öge E, Baykan B. Nöroloji 2.baskı;2011:725-729.
83. Waxman S. Otonom Sinir Sistemi. In:Yıldırım M. Editor.Korrelatif nöroanatomi. 24th ed.İstanbul:Nobet Tıp Kitabevi, 2002:248-264.
84. Akyüz G, Leblebiciler MA. Otonom Sinir Sistemi Anatomisi ve değerlendirilmesi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2012;58(1):1-5.
85. Baykal Y, Özet G, Özdemir Ç. Enterik sinir sistemi ve hastalıklardaki rolü.Türkiye Klinikleri, J Med Sci 1999;19:40-47.
86. Ganong WF: Review of Medical Physiology, 19th ed. Appleton Lange, 1999.
87. Harati Y, Machkhas H. Bölüm 12: Otonom sinir sistemi. Rolak LA. Nörolojinin Sırları Cilt 2, Nobel tıp kitabevleri:2009;193-213.
88. McLeod JG; Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system:Part 1.Pathophysiology and clinical features. Ann Neurol 1987;21:419-430.
89. Robertson D. Bölüm 81 Otonom Sinir Sistemi Hastalıkları. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel J. Neurology in clinical practice, 2.cilt, 5. Baskı, Veri medikal yayıncılık; 2008:2357-2381.
90. Grubb BP. Çeviri: Özin B. Yaşlılarda otonom yetmezlik sendromlarına bağlı senkoplar. Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi 2003;1(3):117-126.
91. Hız MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. Muscle&Nerve 2006; 33:6-20.
92. Evlice AT. Obstruktif uyku apne sendromunda otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesi. Arşiv kaynak tarama dergisi 2012;21(2):109-121.
93. Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potential. A quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. J Neurol Sci 1985;67(2):239-251.

94. Christie MJ. Electrodermal activity in the 1980s: a review. *J R Soc Med.* 1981;74(8):616-622.
95. Furedy JJ, Gagnon Y. Relationships between and sensitivities of the galvanic skin reflex and two indices of peripheral vasoconstriction in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1969;32(3):197-201.
96. Schondorf R. The role of sympathetic skin response in the assessment of autonomic function. In: Low PA, editor. *Clinical autonomic disorders: evaluation and management.* Boston: Little, Brown and Company; 1993:231-242.
97. Aramaki S, Kira Y, Hirasawa Y. A study of the normal values and habituation phenomenon of sympathetic skin response. *Am J Phys Med Rehabil.* 1997;76(1):2-7.
98. Önder M, Aksoy G. Hiperhidroz. *Türkderm* 2011;45:2-9.
99. Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. I. Normal sweat gland function. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 20(4):537-63.
100. Kreyden OP, Scheidegger EP. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. *Clin Dermatol.* 2004;22(1):40-44.
101. Gözke E. Otonom sistem testleri. Bingöl CA, Çelik M, Gürtekin Y. *Klinik nörofizyoloji laboratuvarları uygulama el kitabı, EEG- EMG derneği yayınları;*2006:66-68.
102. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy.* 2004;105(3):108-116.
103. Gozke E, Ozyurt Z, Dortcan N, Ore O, Kocer A, Ozer E. Sympathetic skin responses in patients with hyperthyroidism. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2007;47(2):117-121.
104. Gozke E, Erdogan N, Akyuz G, Turan B, Akyuz E, Us O. Sympathetic skin response and R-R interval variation in cases with rheumatoid arthritis. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2003;43(2):81-84.

105. Altun A, Turgut N, Tatli E, Ugur-Altun B, Balci K. Sympathetic skin response and RR interval variation in patients with cardiac syndrome X. *Angiology*. 2008;58(6):747-750.
106. Oz O, Taşlıpınar A, Yücel M, Akgün H, Ulaş UH, Bolu E, Kütükçü Y, Odabaşı Z. Electrophysiological assessment of the autonomic nervous system in male patients with acromegaly. *Eur Neurol*. 2011;66(1):1-5.
107. Drory VE, Korczyn AD. The sympathetic skin response in reflex sympathetic dystrophy. *J Neurol Sci*. 1995;128(1):92-95.
108. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996; 17(3): 354-381.
109. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynec* 1965; 87:814-826.
110. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J*. 1973;4(5892):584-586.
111. O'Brien IAD, O'Hare P, Corrall RJM. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* 1986;55:348-354.
112. Johnson RH, Lambie DG, Spalding JMK. *Neurocardiology*. Philadelphia, PA:WB Saunders, 1984.
113. Bennett T, Fentem PH, Fitton D, Hampton JR, Hosking DJ, Riggott PA. Assessment of vagal control of the heart in diabetes. Measures of R-R interval variation under different conditions. *Br Heart J*. 1977;39(1):25-28.
114. Nishimura RA, Tajik AJ. The Valsalva maneuver and response revisited. *Mayo clin proc*. 1986;61:211-217.
115. Stalberg E, Nogues MA. Autonomic analysis of heart rate variation. Method and reference values in healthy controls. *Muscle&Nerve* 1989;12:993-1000.



116. On A, Karapolat H, Zoghi M, Nalbantgil S, Yagdi T, Ozbaran M. Analysis of heart rate variability with electromyography in heart transplant recipients. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:1635-1638.
117. Elies R, Ferrari I, Wallukat G, Lebesgue D, Chiale P, Elizari M, Rosenbaum M, Hoebeke J, Levin MJ. Structural and functional analysis of the B cell epitopes recognized by anti-receptor autoantibodies in patients with Chagas' disease. *J Immunol*. 1996;157(9):4203-4211.
118. Lantsova VB, Sepp EK, Kozlovsky AS. Role sympathetic autonomic nervous system in the regulation of immune response during myasthenia. *Bull Exp Biol Med*. 2011;151(3):353-355.
119. Rakocevic G, Barohn R, McVey AL, Damjanov I, Morte PD, Vernino S, Lennon V. Myasthenia gravis, thymoma, and intestinal pseudo-obstruction: a case report and review. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2003;5(2):93-95.
120. Anderson NE, Hutchinson DO, Nicholson GJ, Aitcheson F, Nixon JM. Intestinal pseudo-obstruction, myasthenia gravis, and thymoma. *Neurology*. 1996;47(4):985-987.
121. Tan CK, Ng HS, Ho JS, Theobald DM, Lim YC. Acute intestinal pseudo-obstruction due to malignant thymoma. *Singapore Med J*. 1993;34(2):175-178.
122. Sandler PM, Avillo C, Kaplan SA. Detrusor areflexia in a patient with myasthenia gravis. *Int J Urol*. 1998;5(2):188-190.
123. Douchet MP, Quiring E, Bronner F, Vi-Fane R, Messier M, Chauvin M, Warter JM. Paradoxal lowering of parasympathetic indices in myasthenic patients. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1999;92(6):711-717.
124. Stoica E, Enulescu O. Deficiency of sympathetic nervous system function in myasthenia. *J Auton Nerv Syst*. 1992;38(1):69-76.
125. Peltier AC, Black BK, Raj SR, Donofrio P, Robertson D, Biaggioni I. Coexistent autoimmune autonomic ganglionopathy and myasthenia gravis associated with non-small-cell lung cancer. *Muscle Nerve*. 2010; 41(3): 416-419.

126. Lennon VA, Griesmann GE. Evidence against acetylcholine receptor having a main immunogenic region as target for autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology*. 1989;39(8):1069-1076.
127. Lindstrom J, Anand R, Peng X, Gerzanich V, Wang F, Li Y. Neuronal nicotinic receptor subtypes. *Ann N Y Acad Sci*. 1995(10);757:100-116.
128. Vernino S, Adamski J, Kryzer TJ, Fealey RD, Lennon VA. Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. *Neurology*. 1998;50(6):1806-1813.
129. Wang F, Gerzanich V, Wells GB, Anand R, Peng X, Keyser K, Lindstrom J. Assembly of human neuronal nicotinic receptor alpha5 subunits with alpha3, beta2, and beta4 subunits. *J Biol Chem*. 1996;271(30):17656-17665.
130. Bogousslavsky J, Regli F, Doret AM, Fulpius BW, Ostinelli B, Rabinowicz T, Ruzicka J. Encephalopathy, peripheral neuropathy, dysautonomia, myasthenia gravis, malignant thymoma, and antiacetylcholine receptor antibodies in the CSF. *Eur Neurol*. 1983;22(5):301-306.
131. Senda Y, Sugimura K, Koike Y, Matsuoka Y, Takahashi A. Concurrence of acute autonomic and sensory neuropathy and myasthenia gravis--a case report and pathogenetic considerations. *Rinsho Shinkeigaku*. 1989;29(3):332-335.
132. Drory VE, Korczyn AD. Sympathetic skin response: age effect. *Neurology*. 1993;43(9):1818-1820.
133. Morrow LA, Linares OA, Hill TJ, Sanfield JA, Supiano MA, Rosen SG, Halter JB. Age differences in the plasma clearance mechanisms for epinephrine and norepinephrine in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(3):508-511.
134. Brodde OE, Zerkowski HR, Schranz D, Broede-Sitz A, Michel-Reher M, Schäfer-Beisenbusch E, Piotrowski JA, Oelert H. Age-dependent changes in the beta-adrenoceptor-G-protein(s)-adenylyl cyclase system in human right atrium. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;26(1):20-26.
135. Hogikyan RV, Supiano MA. Arterial alpha-adrenergic responsiveness is decreased and SNS activity is increased in older humans. *Am J Physiol*. 1994;266(5 Pt 1):E717-724.

136. Pan HY, Hoffman BB, Pershe RA, Blaschke TF. Decline in beta adrenergic receptor-mediated vascular relaxation with aging in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986;239(3):802-807.
137. Gautschy B, Weidmann P, Gnädinger MP. Autonomic function tests as related to age and gender in normal man. *Klin Wochenschr.* 1986;64(11):499-505.
138. Jennings JR, Mack ME. Does aging differentially reduce heart rate variability related to respiration? *Exp Aging Res.* 1984;10(1):19-23.
139. Waddington JL, MacCulloch MJ, Sambrooks JE. Resting heartrate variability in man declines with age. *Experientia.* 1979;35(9):1197-1198.

