



MİYASTENİK KRİZ GÜNCEL TANİ VE TEDAVİ

Dr. Sultan Tarlacı

Özel Ege Sağlık Hastanesi Alsancak / İzmir

ÖZET

Miyastenik kriz (MK), miyastenia gravisin (MG) doğal seyrinde önemli ve sık görülen komplikasyonlardan biridir. MK solunum yetersizliği olarak veya miyastenik güçsüzlük nedeni ile postoperatif 24 saatten daha fazla ekstübasyonun gecikmesi olarak tanımlanabilir. Üst havayolu kaslarının güçsüzlüğü obstrüksiyon ve aspirasyona, solunum kaslarının güçsüzlüğü tidal volümde azalmaya veya her iki kas grubunun güçsüzlüğü MK'ye neden olur. MK'yi tetikleyen faktörler sıklıkla solunum yolu enfeksiyonları, aspirasyon, sepsis, cerrahi girişimler,

bağışıklık düzenleyicilerin hızlı kesilmesi, kortikosteroid tedavisine başlama, miyastenik güçsüzlüğü artıran ilaçlara maruz kalma ve gebeliktir. MK ciddi bir durumdur ve MG'li hastaların %12-16'sını etkiler. MK potansiyel olarak MG'nin yaşamı tehdit edici, agresif tedaviye gerek duyulan bir komplikasyondur. MK'li hastalarda, hem plazma değişimi hem de intavenöz immunglobülin, hastalığı stabilize etmede eşit derecede etkilidir.

• **Anahtar Kelimeler:** Miyastenik kriz, intavenöz immunglobulin, plazma değişimi. *Nobel Med 2007; 3(2): 4-11*

ABSTRACT

MYASTHENIC CRISIS DIAGNOSIS AND TREATMENT

Myasthenic crisis (MC) is one of the important and common complications in the natural history of myasthenia gravis. MC may be defined as respiratory failure or delayed postoperative extubation for more than 24 hours resulting from myasthenic weakness. MC results from weakness of upper airway muscles leading to obstruction and aspiration, weakness of respiratory muscles leading to reduced tidal volumes, or from weakness of both muscle groups. Common precipitating factors for MC include respiratory

infections, aspiration, sepsis, surgical procedures, rapid tapering of immune modulation agents, starting corticosteroids treatment, exposure to drugs that may increase myasthenic weakness and pregnancy. MC is a serious occurrence, affecting up to 12-16% of patients with myasthenia gravis. Moreover, MC is a potentially life-threatening complication of myasthenia gravis that requires aggressive therapy. In patients with MC, both therapeutic options, plasma exchange and intravenous immunoglobulin, are equally effective in disease stabilization.

• **Key Words:** Myasthenic crisis, intravenous immunoglobulin, plasma exchange. *Nobel Med 2007; 3(2): 4-11*

Miyastenik kriz (MK), miyastenia gravisli (MG) hastaların solunum yolunu korumak, solunum desteği için entübasyona gerek duydukları dönemi tanımlamak için kullanılır. MG'li hastalar tanı konduktan sonraki 2-3 yıl içinde, %12-16 oranında MK atağı yaşarlar.¹ Ortaya çıkan hastalarda genellikle öncesinde de kriz, orofaringeal güçsüzlük veya timoma vardır.² Krizler değişik nedenlerle tetiklenir. Enfeksiyonlar, fiziksel ve emosyonel stres ve ilaçlardaki değişiklikler bunlar arasında en sık nedenlerdir.³

DEĞERLENDİRME

MK'deki hastanın değerlendirilmesi üç esas basamaktan oluşur.

1. MG tanısının doğrulanması,
2. Olası tedavi edilebilir tetikleyici nedenin araştırılması,
3. Hastanın entübasyona gerek duyup duymadığı ve yutmasının değerlendirilmesi.

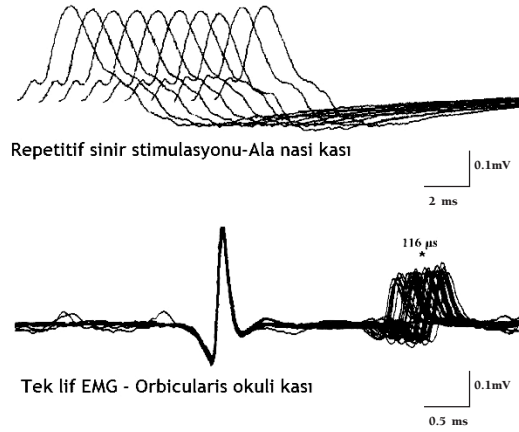
Tanınım Doğrulanması

MK'deki hastalar, daha önceden MG tanısı almış olanlar ve daha önce tanı almamış olup ilk klinik tablosu MK ile başlayanlar olarak iki gruba ayrılabilir. Acilde ilk olarak MK ile karşılaşan hekim aslında her iki gruba da benzer şekilde yaklaşmalıdır. Çünkü, daha önceki tanı yanlış olabilir.⁴ Subakut solunum yetersizliği değişik durumlara bağlı olarak ortaya çıkar ve MK'ye benzer tablolara neden olabilir. Elektrolit anormallikleri veya asit maltaz eksikliğine bağlı miyopatiler, Guillain-Barré sendromu gibi nöropatiler, botulismus, organofosfor zehirlenmesi, asetilkolinesteraz enzimi inhibitörleri, Lambert-Eaton sendromu, servikal omurilik ve beyin sapı kompresyonları da benzer klinik tabloya neden olabilir. Bu arada aşım ilaç alımı da kolinerjik krize neden olabilir. Krizin klinik ayrımı yapılmalıdır (Tablo 1). Hastanın öyküsü dikkate alınarak, fizik ve nörolojik

muayene bulguları da üzerine konularak uygun ayrıma gidilmelidir. Gerekteğinde laboratuvar tetkiklerine başvurulmalıdır.

EMG ve Tek Lif EMG

Klinik MG tanısının doğrulanması ya da kesin tanı için elektrofizyolojik testlere gerek duyulabilir. Elektrofizyolojik olarak sıklıkla ardışık stimülasyonla dekremental yanıt elde edilmesi ya da tek lif EMG'de jitter artışı araştırılır. Ardışık uyarım testleri daha az duyarlı ancak hastalık için daha spesifiktir. Tek lif EMG ise çok duyarlı olmasına karşın MG'ye spesifik değildir ve motor son plak işlevini bozan başka durumlarda da pozitif sonuçlar verebilir (Şekil 1).



Şekil 1. Motor son plak bozukluğunu gösteren uzamış jitter örneği. 4Hz uyarım ile dekremental yanıt olmamasına karşın (üstte) tek lif EMG'de belirgin, yaklaşık 116 µs'lik jitter uzaması görülmekte (üstte).⁸

Tek lif EMG uzun zaman kendi tek lif iğnesi ile yapılırken son zamanlarda konsantrik iğne ile yapıldığında da uyumlu sonuçlar elde edilmektedir (başarı oranı %67, spesifitesi %96).⁵

Diğer bir tanısal test ardışık sinir uyarımıdır. Düşük frekanslarda, 2-5 Hz ardışık uyarım yapılır. Ardışık sinir uyarımında bir çok motor sinir kullanılabilir. En sık kullanılan ulnar, fasyal ve spinal aksesör sinirlerdir. Ekstansör indicis propriustan yapılan kayıtlı ardışık uyarımlar radial sinirin, ulnar sinire göre daha yüksek oranda hassas olduğu tespit edilmiştir.⁶ Fasyal kaslarda ardışık uyarımın hassasiyeti okuler MG için %18, jeneralize için %47 ile düşüktür.⁷ Sinir kas kavşağı iletimini bozan bazı zehirlenme durumlarında da jitter artışı tespit edilebilir.⁸

Antikorlar

MG'li hastaların %80'inde asetilkolin reseptör antikorları bulunur. Antikor negatif (ya da seronegatif) →

**MİYASTENİK KRİZ
GÜNCEL TANİ
VE TEDAVİ**

Tablo 1: Miyastenik ve kolinerjik kriz farklılıkları		
	Miyastenik Kriz	Kolinerjik kriz
Göz	Pupiller geniş ya da orta derecede geniş	Pupiller daralmış, uzağa bakışta akomodasyon sorunları
Solunum	Kas güçsüzlüğüne bağlı solunum güçsüzlüğü, kas güçsüzlüğü	Bronkokonstriksiyon ve bronş salgısı artışına bağlı belirtiler,
Kalp	Taşikardi	Bradikardi
Batın	Dışkılamada zorlanma	Karında kramplar, ishal
Deri	Suluk ve soğuk	Hiperemik, sıcak
Tensilon testi	Pozitif	Negatif
Tedavi	Miyastenik kriz tedavisi	İlaci kesilir. Atropin İ.V., aspirasyon veya gerekirse entübasyon

hastalarda da motor son plakta immün etkilenmeler görülür. Bu hastalarda kasa özgü tirozin kinaz (muscle specific tyrosine kinase-MuSK)'a karşı antikörler bulunur. MuSK bir hücre zarı enzimidir, sinir kas kavşağının gelişimi esnasında asetilkolin reseptörlerinin yerleşimi için devreye girer. Özellikle seronegatif, klinik bulguları MG için atipik olan, edrofonyum veya pridostigmin testine yanıt vermeyen hastalar için önemli bir yardımcı tanısal testtir.⁹ Aynı zamanda MuSK+ hastalar standart MG tedavisinden daha farklı tedavilere yanıt verirler (rituximab¹⁰, siklofosamid¹¹). MuSK+ alt grup MG hastaları bu şekilde ortaya koymak tedavi açısından yüz güldürücü olacaktır. Asetikolin antikörleri açısından seronegatif jeneralize MG'li hastaların %50'sinde MuSK antikörleri pozitif bulunur. Bu antikörler saf oküler MG'de ve anti-asetilkolin antikörleri olan hastalarda bulunmazlar. MuSK+ hastaların çoğunluğu kadındır. Genellikle yaş ayrımı olmaz ve çocukluk ya da erişkinlikte ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda özellikle orofaringeal kaslar tutulabilir ve bu kaslarda atrofi gelişebilir. Diğer fazla etkilenen kaslar arasında boyun, omuz kuşağı ve solunum kasları sayılabilir. Oküler kas tutulumu genelde ya çok azdır ya da hemen hemen yoktur. Bazı hastalarda EMG bulguları miyopatiyi andırabilir, ancak biyopside miyopati özellikleri olmaz. Ekstremitte kaslarında yapılan ardışık sinir uyarımı genellikle normaldir.¹² Ancak, ağır etkilenen kaslarda tek lif EMG'de jitter artabilir.

Tetikleyiciler

Bir çok faktör krizleri ortaya çıkarır ya da krizi tetikler. Enfeksiyonlar krizlerin %30-40'ına eşlik eder. Genellikle viral üst solunum enfeksiyonları, bronşit ve bakteriyel pnömoni söz konusudur. Aspirasyon pnömonisi ise vakaların %10'unda bulunur. Fiziksel stresler (travma, cerrahi uygulamalar ve hatta timektomi cerrahileri) ve ilaçlardaki değişimler (sinir kas kavşağı blokunu artıran ilaçlar, kortikosteroidlerin başlanması ya da kesilmesi) ile birlikte. Vakaların %30-40'ında ise açık bir neden ortaya konulamaz.

Seropozitif MG'li hastalarda klinik tablo seronegatiflere göre daha ağırdır. Yine erken MG tanısı alan ve timektomi olmayan hastalarda, timektomililere göre ataklar daha ağır ve sık oluşur. Geç ortaya çıkan MG tanılı hastalar için ise timektomili ve timektomisziler arasında fark yoktur.¹³ MG'li hastalara uygulanan timektomi operasyonu da, operasyon sonrası dönemde MK'ye neden olabilir. Bu oran %5,2 kadardır. Günaşırı 100 mg oral prednisolon post operatif kriz riskini azaltır.¹⁴

Tetikleyicilerin araştırılması ile başlanan değerlendirme, dikkatli bir sistemik değerlendirme ile devam etmelidir. Son zamanlarda ateş, öksürük, titreme, göğüs ağrısı, disfaji, nazal rejürjitasyon, reflü, dizüri, pollaktüri

olup olmadığı sorgulanmalıdır. Cerrahi girişim öyküsü, herhangi bir travma ve ilaç kullanımları hakkında bilgiler elde edilmelidir. Vücut ısısı bakıldıktan sonra, kulak, burun ve boğaz bakışı, akciğer oskültasyonu, abdominal muayene yapılmalıdır. Laboratuvar testi olarak beyaz kan hücresi, elektrolitler, idrar analizi, akciğer grafisi mutlaka rutin olarak yapılmalıdır. Gerektiğinde ise ateşi olan hastalarda kan kültürleri alınabilir.

Akciğer Fonksiyonu

İnme veya travma gibi durumlarda hastanın ne zaman entübe ne zaman ekstübe edileceği konusunda kısmen bir görüş birliği vardır. Çünkü olay genellikle kısa sürede solunum işlevlerinde değişikliğe neden olamaz. Sinir kas kavşağı hastalığı olan MG'de ise klinik tablo fluktuasyon gösterir. Hastanın solunum desteğine gerek olup olmadığı konusunda tek bir parametre ile karar verilemez.¹⁵ Bazı durumlarda anksiyete ile birlikte olan taşikardi ve takipne hava açlığının ilk belirtisi olabilir. Bazı uzmanlara göre 15 mL/kg altına inen vital kapasite, 5mL/kg'dan daha az tidal volüm, 20 cmH₂O'dan daha az negatif inspiratuar kuvvet veya 40 cmH₂O'dan daha düşük pozitif ekspiratuar kuvvet entübasyona gerek olduğunu gösterir. Oksijen satürasyonu ve arteriyel kan gazı ölçümleri entübasyon kararı vermek için ideal ve kullanışlı değildir.¹⁶ Önerilen, 2-4 saat aralarla hastanın anksiyetesine bakılmalı, nabız ve solunum hızı tespit edilmeli, vital kapasite, tidal volüm, negatif inspiratuar kuvvet ve pozitif ekspiratuar kuvvet değerlendirilerek entübasyon kararının verilmesidir. Bu parametrelerde kötü yönde gidiş izlendiğinde entübasyon yapılmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2: Mekanik ventilasyonun endikasyonları (Ulukaya S. Türk Nöroloji Dergisi Suppl-1 2006;12:104-109)

Solunumun merkezi regülasyonunun yetersizliği (apne, ataksik veya küme solunumu)
Hava yolunu korumada yetersizlik, aspirasyon-yoğun sekresyon
Olması muhtemel sinir-kas solunum yetersizliği (takipne, istirahatde dispne, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, arada nefes almak için kesikli konuşma)
Solunum sayısı 35/dak üzerinde
Tidal volüm <5 ml/kg
Vital kapasite <15 ml/kg
Maksimum inspiratuar güç <15 cmH ₂ O
Kan gazı analizinde PaO ₂ <50 mmHg (oda havası soluma ile) PaCO ₂ >50 mmHg (metabolik alkaloz yokluğunda)=Hiperkapni PaO ₂ /FiO ₂ oranı <300 mmHg
Solunum yetmezliği acil hipoksi ve/veya hiperkapni olmadan önce beklenmelidir. Hızlı ilerleyen nöromusküler hastalıklarda entübasyon eşiği daha düşüktür.

Hastanın krizini tetikleyen neden ortadan kaldırıldığında ve objektif olarak da hastanın motor kas gücü normale yaklaştığında hastanın ekstübe edilmesi gerekecektir. Vital kapasite 10mL/kg'dan daha fazla, negatif inspiratuar kuvvet 20 cmH₂O'dan fazla ve pozitif ekspiratuar basınç 40 cmH₂O'dan daha güçlü olduğu durumda yapılmalıdır. Ayırma işlemi sonrasında, hastanın anksiyetesi, nabız ve solunum hızı, tidal volüm sık olarak kontrol edilmelidir.¹⁷

Yutma

MG'li hastalarda yutma işlevinin kötüleşerek, disfajinin (yutma güçlüğü) ortaya çıkması durumunda iki ayrı yol kullanılabilir; 1.Diyeti sınırlamak, 2.Hava yolunu korumak için entübe etmek. Bu kararı vermek için hastanın son zamanlardaki beslenmesi, çiğnemesi, yutması, öksürük, nazal rejürjitasyonu sorgulanmalıdır. Hastada disfajiye yönelik bulgular öyküde ve muyenede elde edilirse oral beslenmesi kesilmelidir. Hastanın yutma bozukluğuna bağlı entübe edilip edilmeyeceği kararı en iyi ıslak ses, boğuk ses veya stridor varlığında verilebilir.¹⁸

Kardiak Aritmiler

MK'lerde yüksek oranda kardiak aritmiler ortaya çıkar (%11-14). Aritmiler kısmen iyi huylu (atrial fibrilasyon) olabileceği gibi öldürücü ventriküler fibrilasyon ya da asistol şeklinde de ortaya çıkabilir. Çoğu hastada daha önceden bir kalp hastalığı vardır veya intravenöz pridostigmin bromid uygulanmasına bağlı ortaya çıkabilirler. Bu nedenle MK tanısı alan tüm hastalar kardiak monitorizasyon altına alınmalıdır.

TEDAVİ

Yeni başlamış solunum yetersizliği, hava yolunun korunmasında yetersizliğe neden olan ilerleyici bulber güçsüzlük, şiddetli paralizye neden olan ekstremiteler veya gövde güçsüzlüklerinde MG'li hastanın nörolojik yoğun bakım ünitesine alınması endikedir.

Tedavi yaklaşımı, destekleyici ve tetikleyicilerin düzeltilmesine ek olarak MG'nin kendi özel tedavisini içermelidir. MG'nin spesifik tedavisinde asetilkolin esteraz inhibitörleri, plazma değişimi, intravenöz immünglobülin (IVIG), immün baskılayıcı ajanlar (kortikosteroidler, azotioprin ve diğerleri) kullanılır.

1. Tetikleyicilerin Düzeltimi

Eğer enfeksiyonun kanıtları varsa uygun ve seçilmiş antibiyotikler erken dönemde başlanmalıdır. Eğer mümkünse sinir kas kavşağı iletimini engelleyen antibiyotiklerden uzak durulmalıdır. Clostridium difficile süperenfeksiyonu krizin uzamasına neden olabilir ve daima antibiyotik tedavisine başlandığında

göz önüne alınmalıdır. Gizli enfeksiyonların varlığı dışlanmalıdır. Sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve magnezyum değişiklikleri de klinik tabloyu ağırlaştırabilir. Hormonal olarak tirotoksikoz ve hipotiroidizm de krizi tetikleyebilir. Bu nedenle dışlanmalıdır.¹⁹

2. Destekleyici Bakım

Bazı uzmanlar orotrakeal entübasyondan ziyade nazotrakeal entübasyonun kullanılmasını gerektiğini savunurlar. Nazotrakeal girişimde tüp daha az yer değiştirir ve hasta için daha konforludur. Yumuşak ve düşük basınçlı kafli tüplerin kullanılması daha uygundur. Trakeostomi genellikle gereksizdir. Genel olarak entübasyon 2 haftadan daha az sürer.

Solunum desteği gerektiğinde senkronize intermittant mandatory ventilasyon (IMV, aralıklı zorunlu solunum) başlangıç modu olarak önerilir. Bu modda dakikada 2-8 garanti solunum verilir. 10 mL/kg'dan daha fazla tidal volümler, 5-15 cmH₂O basınç desteği ile ve 5-15 cmH₂O pozitif end-expiruar basınç (PEEP) ile atelektaziler engellenir. Hava yolu basıncı da 40 cmH₂O altında kullanılmalıdır. Destekleyici oksijen ancak arteriyel kan oksijen seviyesi 70-80 mmHg altına inen hastalarda kullanılmalıdır. İnspire edilen hava nemlendirmesi 37 derecede %80 civarında olmalıdır. Kronik karbondioksit retansiyonu olan hastalarda (serum bikarbonat seviyesi yüksekliği bunu destekler) karbondioksit basıncı 45 mmHg üzerinde tutulmalıdır. Alkalozu bağlı olarak bikarbonat kaybı ortaya çıkabilir. Bu durumda solunum cihazından ayırma zorlaşabilir. Ventilatöre bağlı hastada sıklıkla kaf basıncı, tüp yerleşimi, kan gazları kontrol edilmelidir. Aseptik aspirasyon sıklıkla yapılmalıdır ve travmatize etmemeye de dikkat edilmelidir. Solunum cihazından önce hasta sabit basınç destek modunda ayrılır. Bir kaç saat tolere edebildiğinde her gün basınç desteği 1-2 cmH₂O azaltılır. Eğer takiplerde güçsüzlük ve solunum yetersizliği belirtileri çıkarsa bir önceki duruma dönülür.

Beslenme açısından negatif enerji dengesinden kaçınılmalıdır. Bu durum solunum desteğinden ayrılmayı geciktirebilir. Eğer hastada yutma yeterliliği ve güvenilirliği ortadan kalkmışsa erken dönemde beslenme tüpü yerleştirilmeli ve uygun beslenmeye başlanmalıdır. Duodenuma veya midenin uç kısmına ulaşabilen nazogastrik tüpler aspirasyon riskini azalttığından tercih edilmelidirler.

Bunlara ek olarak hipokalemi ve hipofosfatemi kas güçsüzlüğünü artırabilir. Hızla bu gibi elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir. Anemi varlığı da güçsüzlüğü artırır, kan hematokrit değeri %30 altına düşünce kan tranfüzyonu önerilir. Derin ven trombozu profi- →

laksisi için sabah ve akşam 5000 Ü s.c heparin kullanılması yeterli olacaktır.

3. Asetilkolinesteraz inhibitörleri (AChEI)

İntravenöz olarak pyridostigmin infüzyonu 1-2 mg/saat krizlerde kullanılmıştır. Ancak bugün için bu kullanım önerilmez. Bazen tehlikeli kardiyak aritmilere neden olabilmektedirler. Ek olarak aşırı sekresyon artışına neden olarak endotrakeal tüpün müküs plaklarıyla tıkanmasına ya da ateletazilere neden olmaktadır.¹⁹⁻²⁰ AChEI'lerin aşırı dozları MG'deki kas güçsüzlüğünü depolarizasyon bloku nedeniyle artırabilirler. Bu ilaçlar aynı zamanda uygulanan diğer tedavilerin etkisini değerlendirmeyi de zorlaştırırlar. Bu nedenlerle kriz tanısı sonrası 24 saat süre ile AChEI kesilmeli ya da mümkün olduğunca doz azaltılmalıdır.

4. Plazma değişimi

MK'lerde en sık kullanılan immünterapi yöntemidir. Ağır güçsüzlüğü olan hastaların %75'inde hızla düzelmeye yapar. Ancak, mortaliteyi veya morbiditeyi azalttığına dair kesin veriler yoktur. Tipik olarak 2-3 litre plazma değişimi haftada üç kez yapılır. Düzelmeye belirgin olana kadar da devam edilir. Düzelmeye genellikle üçüncü veya dördüncü değişimde başlar. Çoğu hasta 5 veya 6 değişime ihtiyaç duyar.²¹ Düzelmeye geçicidir ve bu arada diğer immün baskılayıcılara geçilmez ise (kortikosteroidler gibi) yalnızca bir kaç hafta sürer. Komplikasyon olarak hipotansiyon, paresteziler oluşabilir. Ek olarak girişim santral kateter yerleştirimi gerektirdiğinden tromboz, pnömotoraks, enfeksiyonlara da neden olabilir.²² Ağır hipotansiyon veya enfeksiyon yoksa, uygun bir periferik veya santral damar yolu sağlanabiliyorsa plazma değişimi halen bir çok ülkede, özellikle timektomi öncesinde²³ ve MK'de ilk tercih olarak kullanılmaktadır.

5. İntravenöz immünglobülin (IVIg)

İmmünglobülinin MG'de kullanımı 1970'lere kadar gider. O yıllarda MG tedavisinde 10 ml insan gamaglobülini IM olarak üç haftada bir uygulanmaktaydı. 1984 yılında ise yüksek doz IVIg'in MG'li hastalarda yararlı olabileceği konusunda ilk çalışmalar yayımlandı. MK'li hastalarda IVIg'in kullanımı kas gücünü kısa sürede düzeltir. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de (Tablo 3) krizdeki hastalarda plazma değişimi kadar etkilidir. Genellikle bir hafta içinde düzelmeye beklenir. Plazma değişiminde olduğu gibi düzelmeye geçicidir ve diğer immün supresanlarla birlikte başlanmalıdır.²⁵

IVIg preparatı 3-10 bin donörden elde edilir. Yaklaşık olarak %95'i IgG, %2,5 altında IgA ve çok az miktarda da IgM içerir. IgG'nin alt sınıfı olarak da %55-70 IgG1, %30-38 IgG2, %0-6 IgG3 ve %0,7-2,6

Tablo 3: IVIg'in olası etki mekanizmaları. ²⁴	
Fc aracılı	
	Makrofajlardaki Fc reseptörlerinin (FcR) blokajı
	B hücre proliferasyonunun inhibisyonu
	Antikor üretiminin inhibisyonu
Anti-idiop antijen	
	Anti-anti GM1 (veya diğer myelin idiotip)
	FcR'ye B hücre reseptörü anti-idiotipik çapraz bağı
Spesifik ilişkili	
	Anti-toksin/anti-superantijen
	Anti-sitokin
	Anti-T-hücre reseptör
Non-spesifik kitle etkisi	
	Artmış Ig katabolizması
	Kompleman bağlama ve serum konsantrasyonunda azalma
Diğer	
	CD8+ T-hücre fonksiyonunu güçlendirme

IgG4 içerir. 2 mg/kg IVIg infüzyonu sonrası, serum IgG seviyesi beş kat artar. İlk 72 saat içinde %50 azalır ve 21-28 günde tedavi öncesi seviyeye iner. Yarı ömrü 18-32 gündür. IgG kolaylıkla beyin omurilik sıvısına geçer. İnfüzyonu ilk 48 saati içinde, serum IgG'si en yüksek olduğu dönemde, beyin omurilik sıvısı IgG yoğunluğu iki kat artar ve bir hafta sonra normale döner. IgG sadece beyin omurilik sıvısına değil, merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sistemine de geçer.²⁶

IVIg, MK'de ve nöroloji pratiğinde, 2 gr/kg toplam dozunda (5 gün, 400 mg/kg/gün) uygulanır ve. İnfüzyon hızı 200 ml/saat veya 0,08 ml/kg/dakikayı geçmemelidir. Bölünmüş dozlardan ziyade yoğun dozlar halinde uygulanması daha etkilidir. 1966 ile 2005 yılları arasında MG ile ilgili immünglobülin/plazma değişimi tedavilerinin değerlendirildiği bir çalışmada IVIg ve plazma değişimi arasında ciddi bir fark olmadığı yönündedir. Yine 1 g/kg ile 2g/kg dozu arasında da anlamlı bir etki farkı tespit edilmemiştir.²⁷

Genellikle uygulanmasından doğan yan etkiler minördür ve %10'dan daha az izlenirler. Bunlar hacim ve/veya infüzyon hızı ile ilişkilidirler. Baş ağrısı sıkır ve steroid olmayan antiinflamatuvarlara yanıt verir. Titreme, miyalji, göğüste sıkışma hissi infüzyonun ilk saatlerinde ortaya çıkar. İnfüzyonun 30 dakikalığına durdurulması veya hızının yavaşlatılması ile genellikle bu yan etkiler geçer. İnfüzyon sonrası yorgunluk hissi, ateş ve bulantı ortaya çıkabilir. Kalp yetersizliği gibi kalp sorunları olanlarda düşük infüzyon hızlarında başlanmalı ve devam edilmelidir. →

Migren başağrısı öyküsü olanlarda ağrıyı tetikleyebilir. Bu hastalarda beyin omurilik sıvısında pleositoz görülür. Aseptik menenjit ise %10 olguda ortaya çıkan, başağrısı, ense sertliği ile karakterize bir tablodur. Başağrısı analjeziklere yanıt verir. Serum viskozitesini artırdığından trombotik olaylara eğilimi artırır. Renal tübül nekroza neden olabileceğinden tüm hastalarda IVIG öncesi mutlaka renal fonksiyonlar bakılmalıdır. Diabetik ve kötü hidrate hastalarda renal tübül nekroz riski yüksektir. Çoğu geri dönüşlüdür. IVIG infüzyon hızı azaltımı ve iyi hidrasyonla renal tübül nekroz riski azaltılır. IVIG tedavisi sonrası eritrosit sedimentasyon hızı altı kat kadar artar ve bu artış 2-3 hafta devam eder. Enfeksiyon göstergesi olarak alınmamalıdır ve krize enfeksiyon neden olduğu düşünülüyorsa sedimentasyon önceden bakılmalıdır. Serum sodyumu düşmesine de neden olabileceğinden infüzyon sonrası serum elektrolitleri kontrol edilmelidir.²⁸

6. Kortikosteroidler (KS)

MG'li hastalarda KS'ler etkili immün baskılayıcı ajanlardır. 60-100 mg/gün prednisolon başlanan hastaların %30'u tam remisyona girerken, %45'i dramatik olarak düzelir. Ancak, iyi bir yanıt elde etmek için haftalar geçmesi gerekebilir. Olumsuz olarak da hastaların %30'unda tedavinin ilk bir kaç günü içinde klinik olarak alevlenme ortaya çıkabilir.²⁹ Bu nedenlerden dolayı bir çok uzman plazma değişimi veya IVIG tedavisine kadar KS kullanımını bekletir. Plazma değişimi ya da IVIG tedavisi devam ederken 1 mg/kg/gün ile prednisolon başlanır ve uzun süreli olarak devam edilir. Uzun bir dönem sonra ise gün aşırı uygulamaya geçilir ve mümkün olan en düşük dozlara inilir. Ağır diabetli, devam eden enfeksiyonu olan ve ağır osteoporozu bulunan hastalarda uygulanmasının nispi kontrendikasyonu vardır.³⁰ Tedaviye başlanmadan önce (diğer immün baskılayıcıların kullanımında olduğu gibi) tüberküloz dışlanmalıdır.

7. Diğer immün baskılayıcılar

Azothioprin sodyum, siklosporin gibi immün baskılayıcılar KS kullanılmayan MG'li hastalarda kullanılırlar.³¹ Etkileri aylar sonra görülebilir. Genellikle MK tedavisinde kullanışlı değildirler. Kortikosteroid tedavisi kontrendike ise kullanılabilirler.

Düşük doz tacrolimus (FK506) uzun süreli olarak tedaviye dirençli jeneralize tutulumlu hastalarda bir seçenek olarak kullanılabilir. Tacrolimus aynı zamanda kullanılan steroide olan ihtiyacı da azalttığından, steroid azaltımı zorunlu olan hastalarda ek tedavi olarak kullanılabilir.³² Ancak, kombine kullanım esnasında, steroid mümkün olduğunca yavaş azaltılmalıdır. Alevlenmeler ortaya çıkabilir.³³

Mycophenolate mofetil (MyM), T ve B lenfositlerinin proliferasyonunu durduran bir ajandır. Sistemik lupus eritromatozis, romatoid artrit ve sistemik vaskülit gibi otoimmün hastalıklarda ciddi olumlu etkisi vardır. MG'de uygulanan az sayıda hastaların bir arada değerlendirildiği meta-analiz sonucunda MyM'in olası tedaviler arasında yer alması gerektiği ancak, optimal doz-uzun süreli yan etkiler için daha büyük serili hasta çalışmalarına gerek olduğu kanısına varılmıştır.³⁴ MyM bağışıklık sistemini baskılayıcı bir ajandır ve dirençli ve yüksek doz steroid gerektiren hastalarda kullanılabilir. MK görülme oranını belirgin azaltır. Genellikle ciddi yan etki ile karşılaşmaz.

SOLUNUM CİHAZINDAN AYIRMA (WEANING)

MK solunum cihazına bağlı olmakla ve solunum desteği ile aynı anlamda kullanılabilir. Solunum desteği sağlanan her krizli hasta için, destek sağlanır sağlanmaz ne zaman desteğin kesileceği planlanmalıdır. Mekanik ventilasyonun sonlandırılmasına veya desteğin kesilmesine ayırma işlemi (weaning) denir. Solunum desteğine neden olan koşullar kontrol altına alındıktan veya düzeltildikten hemen sonra mümkün olan en kısa zamanda hastaların solunum desteğinden (mekanik ventilasyondan) ayrılması gündeme gelmelidir.

Hasta stabil hale gelince solunum desteği verilmesi ile ilgili dört temel konu dikkate alınmalıdır. Birincisi, solunum desteğinin gerekliliğine yol açan tüm nedenler anlaşılmalıdır (anormal solunum sistemi mekanikleri, gaz değişimi, nöromusküler işlev bozukluğu gibi). İkincisi, hastanın solunum desteği kesildikten sonra soluyup solumayacağını anlamaya yönelik değerlendirme tekniklerine gerek vardır. Üçüncüsü, eğer hasta solunum desteğinden ayrılmayıp devam ederse uygun ventilasyon stratejisi sağlanmalıdır. Dördüncü olarak da, uzun süre solunum desteği gerekecek hastalar için entübasyondan trakeostomiye geçiş düşünülmelidir.³⁵

Başarılı bir "weaning" için uygun zaman ve uygulama şekli konusunda kesinlik yoktur. Ancak klinik ve solunumsal bazı parametrelerin bir arada değerlendirilmesi ile "weaning" zamanı ve başarısı tahmin edilebilir. Bütün kararlar hastaya göre kişiselleştirilmelidir. Öncelikle; mekanik ventilasyon gerektiren kriterlerin düzelmesi, solunum desteğine ihtiyaç olmadığı anlamına da gelir (Tablo 2). Genelde kabul gören ve uygulamada sıklıkla kullanılacak kriterler; maksimum inspiratuar basınç (MIP), tidal volüm (TV), vital kapasite (VK), dakika ventilasyonu (Vmin) ve hızlı yüzeysel solunum indeksi (Rapid Shallow Breathing Index, RSBI)'dir. Başarılı bir "weaning" için →

MIP 25 cmH₂O, TV>5 mL/kg, VK>10 mL/kg, Vmin<10 L ve RSBI<100 düzeyinde olmalıdır. RSBI, solunum sayısının tidal volüme bölünmesi ile elde edilir ve başarılı "weaning" için diğer parametrelere göre daha değerlidir. RSBI= f (soluk sayısı/dak) / TV (litre) denklemi ile hesaplanır ve değeri 100'ün altında olan hastalar daha başarılı bir şekilde "weaning" ya da ekstübe edilirler. RSBI değeri 120'nin üzerinde olan hastalarda solunum desteğine devam edilmelidir.³⁶

Bu mekanik göstergelere ek olarak spontan solunum denemeleri (SSD) de, çoğu mekanik kritere göre daha yararlı bulunmuştur. SSD'lerinin başarılı olduğunu anlamının yolu, hastayı ventilatör desteğinden ayırıp oksijen satürasyonu, parsiyel oksijen basıncı, pH değerlerini kan gazı ile desteği çektikten 1-2 saat sonra değerlendirmek ya da hemodinamik olarak nabız, kan basıncı değişikliklerini izlemekle mümkündür. Bunlara eşlik eden terleme, huzursuzluk, artmış solunum işi, bilinç değişikliği (uyku hali) açısından hasta izlenmelidir. Genelde arteriyel oksijen satürasyonunun %85-90 civarı, parsiyel oksijen basıncının 55-60 mmHg üzerinde, pH değerinin 7,32 üzerinde olması solunum desteğinin kesilmesinin başarılı olabileceğini gösterir. Solunum sayısının 30-35'in altında olması ve ayırma esnasında solunum sayısının öncesine göre %50'nin altında bir yükselme

de başarılı ayırma olabileceğini gösterir.

PROGNOZ

MK'lerde ortalama hastanede kalma süresi 1 aydır. Bu sürenin de yarısında hastalar genelde entübe durumdadırlar. Yaklaşık %25'i ilk hafta içinde, %50'si 13 günde ekstübe olur. Uzun entübasyon için risk faktörleri; 50 yaş üzerinde olma, entübasyonun ilk haftası içinde en yüksek vital kapasitenin 25 mL/kg'nin altında olmasıdır. Krizden sonra işlevsel sonucu belirleyen en önemli faktör entübasyon süresidir. İki haftadan fazla entübe edilen hastalarda işlevsel bağımlılık %77 iken, iki haftadan daha az entübe olanlarda bu oran %36'dır. Bugün için iyi yoğun bakım şartlarında mortalite %3-10'dur.³⁷

Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi, tanının hızlı ortaya konması ve yaşamsal bulguların (solunum, dolaşım) kısa süre içerisinde kontrol altına alınması, MK için prognozu olumlu etkileyen faktörlerdendir. MK'li hastaların krizden çıkması için çabalar, uzun dönemde kullanacakları ve hastalığı stabilize edici tedavileri de başlanmalıdır. Kriz tedavisi ve uzun dönem tedavi, hastaya göre bireyselleştirilmeli ve eldeki imkanlara göre planlanmalıdır.

İ	İLETİŞİM İÇİN: Dr. Sultan Tarlacı, Özel Ege Sağlık Hastanesi Alsancak / İZMİR, editor@neuroquantology.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 02 / 06 / 2006 • KABUL TARİHİ: 20 / 07 / 2006

REFERANSLAR

- 1 Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, et al. Therapy of myasthenic crisis. Crit Care Med 1997;25:1228-1235
- 2 Cohen M, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. Ann N Y Acad Sci 1981;377:670-677
- 3 Thomas C, Mayer S, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications and risk factors for prolonged intubation. Neurology 1997;48:1253-1260
- 4 Mayer S. Intensive care of the myasthenic patient. Neurology 1997;48:70-75
- 5 Benatar M, Hammad M, Doss-Riney H. Concentric-needle single-fiber electromyography for the diagnosis of myasthenia gravis. Muscle Nerve 2006;34:163-168
- 6 Petretska A, Jarrar R, Rubin DI. Radial nerve repetitive stimulation in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2006;33:817-819
- 7 Zinman LH, O'connor PW, Dadson KE et al. Sensitivity of repetitive facial-nerve stimulation in patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve 2006;33:694-696.
- 8 Uludag B, Tarlacı S, Yuçeyar S, Arac N. A transient neuromuscular junction dysfunction due to carbendazim intoxication. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:563-564
- 9 Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. Eur J Neurol 2005;12:413-418.
- 10 Hain B, Jordan K, Deschauer M, Zierz S. Successful treatment of MuSK antibody-positive myasthenia gravis with rituximab. Muscle Nerve 2006;33:575-580
- 11 Lin PT, Martin BA, Weinacker AB, So YT. High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies. Muscle Nerve 2006;33:433-435
- 12 Padua L, Tonalı P, Aprile I et al. Seronegative myasthenia gravis: comparison of neurophysiological picture in MuSK+ and MuSK- patients. Eur J Neurol 2006;13:273-276.
- 13 Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: disease severity and prognosis. Acta Neurol Scand Suppl 2006;183:24-25.
- 14 Sekine Y, Kawaguchi N, Hamada C, et al. Does perioperative high-dose prednisolone have clinical benefits for generalized myasthenia gravis? Eur J Cardiothorac Surg 2006;29:908-913
- 15 Rieder P, Louis M, Jolliet P, et al. The repeated measurement of vital capacity is a poor predictor of the need for mechanical ventilation in myasthenia gravis. Intensive Care Med 1995;21:663-668
- 16 Thieben MJ, Blacker DJ, Liu PY, et al. Pulmonary function tests and blood gases in worsening myasthenia gravis. Muscle Nerve 2005;32:664-667.
- 17 Mori T, Yoshioka M, Watanabe K, et al. Changes in respiratory condition after thymectomy for patients with myasthenia gravis. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2003;9:93-97.
- 18 Llabres M, Molina-Martinez FJ, Miralles F. Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1297-1300.
- 19 Lisak RP. Myasthenia Gravis. Current Therapy in Neurologic Disease. Editors Johnson RT, Griffin JW, McArthur JC. Mosby Book 2002, 407-409.
- 20 Goti P, Spinelli A, Marconi G, et al. Comparative effects of plasma exchange and pyridostigmine on respiratory muscle strength and breathing pattern in patients with myasthenia gravis. Thorax 1995;50:1080-1086.
- 21 Carandina-Maffei R, Nucci A, Marques JF Jr, et al. Plasmapheresis in the treatment of myasthenia gravis: retrospective study of 26 patients. Arq Neuropsiquiatr 2004;62:391-395.

- 22 Chiu HC, Yeh JH, Chen WH. Pulmonary function study of myasthenia-gravis patients treated with double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apher* 2003; 18: 125-128.
- 23 Nagayasu T, Yamayoshi T, Matsumoto K, et al. Beneficial effect of plasmapheresis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53: 2-7.
- 24 Stangel M, Hartung HP, Marx P, Gold R. Intravenous immunoglobulin treatment of neurological autoimmune diseases. *J Neurol Sci* 1998; 153: 203-214.
- 25 Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997; 41: 789-796
- 26 Howard JF. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 51: 30-36.
- 27 Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; [2]: CD002277.
- 28 Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005; 62: 1689-1693.
- 29 Bedlack RS, Sanders DB. Steroid treatment for myasthenia gravis: steroids have an important role. *Muscle Nerve* 2002; 25: 117-121.
- 30 Rivner MH. Steroid treatment for myasthenia gravis: steroids are overutilized. *Muscle Nerve* 2002; 25: 115-117.
- 31 Mantegazza R, Antozzi C, Sghirlanzoni A, Cornelio F. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol* 1988; 235: 449-453.
- 32 Tada M, Shimohata T, Tada M, et al. Long-term therapeutic efficacy and safety of low-dose tacrolimus (FK506) for myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2006; 247: 17-20.
- 33 Shimojima Y, Matsuda M, Gono T, et al. Tacrolimus in refractory patients with myasthenia gravis: coadministration and tapering of oral prednisolone. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 39-44.
- 34 Cahoon WD Jr, Kockler DR. Mycophenolate mofetil treatment of myasthenia gravis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 295-298.
- 35 Munoz Fernandez C, Diez Tejedor E, Frank Garcia A, et al. Evaluation of maximal respiratory pressures in myasthenia gravis. Prognostic value. *Eur Neurol* 2004; 52: 136-140.
- 36 Ulukaya S. Weaning. 1. Nörolojik Yoğun Bakım Sempozyumu kitabı. 22 Nisan 2005, *Türk Nöroloji Dergisi Suppl 1* 2006; 12: 104-109.
- 37 Romi F, Gilhus NE, Aarli JA. Myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006; 183: 24-25.