

T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ
ANABİLİM DALI

MİYASTENİA GRAVİSTE ARDIŞIK SİNİR UYARIMI
TESTİNDE DİSTAL VE PROKSİMAL KASLARDA
DEKREMENT PATERNLERİNİN İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Zeliha GÜNEŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeliha MATUR

EKİM 2025

Bu tez, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 20231214 numaralı proje ile desteklenmiştir.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ

ANABİLİM DALI

**MİYASTENİA GRAVİSTE ARDIŞIK SİNİR UYARIMI
TESTİNDE DİSTAL VE PROKSİMAL KASLARDA
DEKREMENT PATERNLERİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Zeliha GÜNEŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zeliha MATUR

EKİM 2025

Bu tez, Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 20231214 numaralı proje ile desteklenmiştir

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Zeliha Güneş'in ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "Miyastenia Graviste Ardışık Sinir Uyarımı Testinde Distal ve Proksimal Kaslarda Dekrement Paternlerinin İncelenmesi" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Zeliha Matur
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri : Prof. Dr. Zeliha Matur
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Kolukısa
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Yüksel Erdal
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Yedek Üyeler : Dr. Öğr. Üyesi Abdüsselam Şekerci
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Doç Dr. Ferda Uslu
İstanbul Üniversitesi/ İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Teslim Tarihi : 15/10/ 2025

Savunma Tarihi : 17/10/ 2025

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Miyastenia Graviste Ardışık Sinir Uyarımı Testinde Distal ve Proksimal Kaslarda Dekrement Paternlerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona danışmanım Prof. Dr. Zeliha Matur sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlamasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Zeliha GÜNEŞ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk yılından itibaren birlikte çalışma fırsatı bulduğum; akademik gelişimimiz için emek veren, bilim yolunda kararlılıkla çalışan; bilgisi ve vizyonuyla bana yol gösteren; tez sürecim boyunca da bilgi, deneyim ve desteğini her zaman hissettiren değerli hocam, tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız *Prof. Dr. Zeliha Matur*'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca mesleki gelişimime katkıda bulunan, bilgi ve tecrübeleriyle bana ilham veren, danıştığımız her meselede sabırla yol gösteren saygıdeğer hocalarım; *Prof. Dr. Azize Esra Gürsoy, Prof. Dr. Mehmet Kolukısa, Doç. Dr. Ferda Uslu, Doç. Dr. Mecbure Nalbantoğlu, Doç. Dr. Aslı Yaman Kula, Doç. Dr. Yüksel Erdal, Uzm. Dr. Mürüvvet Poyraz, Uzm. Dr. Vildan Güzel, Uzm. Dr. Kadriye Alpay, Uzm. Dr. Bahar Koyuncu* ve tüm değerli öğretim kadrosuna şükranlarımı sunarım.

Asistanlık sürecinde birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, zamanımızın büyük bölümünü birlikte geçirdiğimiz ve zor dönemlerimde maddi-manevi desteklerini esirgemeyen kıymetli arkadaşlarım; *Dr. Cemre Karakayalı, Dr. Alişan Bayrakoğlu, Dr. Elshan Mustafayev, Dr. Saniye Karabudak, Dr. Sultan Kandemir, Dr. Ahmet Volkan Kurtoğlu, Dr. Pelin Aksoy, Dr. Serranur Doğukan, Dr. Safiye Erzurumluoğlu, Dr. Bushra Alobeid, Dr. Sondos Abu Alhaja, Dr. Milad Saeidi* ve *Dr. Basti Huseynova*'ya teşekkür ederim.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nin bana kattığı değerler arasında gördüğüm ve asistanlığımın farklı dönemlerinde yollarımızın kesiştiği meslektaşlarım *Dr. Merve Gül, Dr. Gökçe Demir, Dr. Safiye Sayılır, Dr. Tuba Baydaş, Dr. Tuğçe Yıldız, Dr. Yasin Kulaksız, Dr. Zeynep Nur İncekara* ve *Dr. Zeynep Seçkin*'e samimi arkadaşlıkları ve destekleri için teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesinde desteğini gördüğüm; sevgili teknikerlerimiz *Şeyma, Sena, Büşra* ve tüm EMG laboratuvar ekibine, klinikte birlikte çalıştığım değerli hemşire arkadaşlarıma ve sekreterlerimize teşekkür ederim.

Her koşulda yanımda olan, sevgileri ve emekleriyle bugünlere gelmeme vesile olan kıymetli anneme ve babama; akademik alandaki azmiyle bana rehber olan hem ablam hem de en yakın arkadaşım *Büşra*'ya, asistanlık ve tez sürecimde motivasyon kaynağım olan, desteğini her zaman hissettiren sevgili kardeşlerim *Sümeyye* ve *Muhammed Enes*'e teşekkür ederim.

Bu çalışmanın, Miyastenia Gravis hastalarının değerlendirilmesine katkıda bulunmasını ve bilimsel literatüre fayda sağlamasını dilerim.

Dr. Zeliha GÜNEŞ

İstanbul-2025

İÇİNDEKİLER

BEYAN FORMU	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	IX
ÖZET	X
SUMMARY	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Miyastenia Gravis Tarihçesi ve Tanımı	3
2.2. MG Tanısında Kullanılan Elektrofizyolojik Testler	5
2.2.1. Nöromusküler Bileşke.....	5
2.2.2. Ardışık Sinir Uyarımı Testi.....	7
2.2.2.1. Ardışık Sinir Uyarımı Tarihçesi.....	7
2.2.2.2. Ardışık Sinir Uyarımı Fizyolojisi	8
2.2.2.3. Ardışık Sinir Uyarımı Teknik Özellikler	8
2.2.2.4. Ardışık Sinir Uyarımı Testinde Dekrement Yanıtına Neden Olabilecek Diğer Durumlar.....	9
2.2.2.5. Miyastenia Graviste Ardışık Sinir Uyarımı İncelemesi.....	9
2.2.2.6. Ardışık Sinir Uyarımı Testinde Farklı Kasların Değerlendirilmesi ile İlgili Yapılan Çalışmalar	11
2.2.3. Tek lif EMG	15
2.2.3.1. Tek Lif EMG Tarihçesi.....	15
2.2.3.2. Tek Lif EMG Fizyolojisi ve Teknik Özellikler.....	15
2.2.3.3. Tek Lif EMG Klinik Öneriler	17
2.2.3.4. Tek Lif EMG ile İlgili Çalışmalar.....	18
2.3. Miyastenia Gravis Takibinde Kullanılan Klinik Ölçekler	19
2.4. Miyastenia Gravis Tedavisi	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Etik Kurul Onayı ve Hastaların Seçimi.....	29
3.2. Çalışmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	30
3.3. Klinik Değerlendirme	30
3.4. Laboratuvar Değerlendirmesi.....	30
3.4.1. Antikor Testi	30
3.4.2. Timus Görüntülemesi.....	30
3.5. Elektrofizyolojik Değerlendirme	31

3.5.1.	Rutin Sinir İletim Çalışmaları ve İğne Elektromiyografisi	31
3.5.2.	Ardışık Sinir Uyarım Testi.....	32
3.5.3.	Tek Lif EMG İncelemesi	35
3.6.	İstatistiksel Analiz.....	35
4.	BULGULAR.....	36
4.1.	Demografik Veriler ve Klinik Değerlendirme Sonuçları.....	36
4.2.	Elektrofizyolojik Bulguların Değerlendirilmesi	39
4.2.1.	Ardışık Sinir Uyarımı Testi ile İlgili Bulgular.....	39
4.2.1.1.	Ekstremitelerde Kaslarında Ardışık Sinir Uyarım Testi Bulgularının Karşılaştırılması	40
4.2.1.2.	Yüz Kaslarında Ardışık Sinir Uyarım Testi Bulgularının Karşılaştırılması	42
4.2.2.	Tek Lif Elektromiyografi Testi ile İlgili Bulgular	43
5.	TARTIŞMA	44
6.	SONUÇ.....	48
	KAYNAKLAR	49
	EKLER.....	55
	ÖZGEÇMİŞ.....	58

KISALTMALAR

Anti-AChR Ak: Asetilkolin reseptör antikoru

ADM: Abduktör digiti minimi

AKEİ: Asetilkolin esteraz enzim inhibitörü

ADQ: Adduktör digiti quinti

APB: Abduktör pollisis brevis

ASU: Ardışık sinir uyarımı

BKAP: Bileşik kas aksiyon potansiyeli

1.DIO: Birinci dorsal interosseöz

EDB: Ekstensör digitorum brevis

EDC: Extensor Digitorum Communis

EİP: Ekstensör indisis proprius

EMG: Elektromiyografi

IVIG: İntravenöz immunglobulin

IVMP: İntravenöz Metilprednizolon

IPI: İnterpotansiyel interval

KS: Kortikosteroid

Anti-LRP4 Ak: Anti *Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4* antikoru

MCD: Ortalama ardışık fark, *mean concecutive difference*

MG: Miyastenia Gravis

MGCS: Miyastenia gravis bileşik değerlendirme ölçeği, *Myasthenia Gravis Composite Score*

MGFA: Amerika Miyastenia Gravis Vakfı, *Myasthenia Gravis Foundation of America*

OOC: Orbikularis Okuli

Anti-MuSK Ak: Anti *Muscle-Specific Kinase* antikoru

NMB: Nöromüsküler bileşke

SFEMG: Tek lif elektromiyografisi, *single fiber electromyography*

SPP: Son plak potansiyeli

TABLULARIN LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1. Ardışık Sinir Uyarım Testinde En Sık Değerlendirilen Sinir Ve Kaslar	10
Tablo 2a. Ardışık Sinir Uyarım Testinde İncelenen Ekstremitte Kaslarında Dekrement Saptanan Hasta Sayısı Ve Oranı.....	13
Tablo 3. Miyastenia Graviste Güncel Tedaviler	25
Tablo 4. Miyastenia Graviste Yeni Geliştirilen Tedavi Seçenekleri.....	28
Tablo 5. Hastaların Antikor Sonuçlarına Göre Demografik Ve Klinik Özellikleri ..	39
Tablo 7. Ardışık Sinir Uyarım Testinde Dekrement Saptanması İle Amerika Miyastenia Gravis Vakfı Klinik Sınıflamasının Karşılaştırılması	40
Tablo 8. Ardışık Sinir Uyarımında İncelenen Kaslarda Dekrement Saptanma Oranları	40
Tablo 9. Ardışık Sinir Uyarım Testinde Ekstremitte Kaslarındaki Dekrement Oranlarının Karşılaştırılması.....	41
Tablo 10. Ardışık Sinir Uyarım Testinde Yüz Kaslarındaki Dekrement Oranlarının Karşılaştırılması	42
Tablo 11. “Amerika Miyastenia Gravis Vakfı” (MGFA) Klinik Sınıflaması	56
Tablo 12. Miyastenia Gravis Bileşik Değerlendirme Ölçeği	57

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Miyastenia Graviste Tanı Basamakları.....	5
Şekil 2. Nöromüsküler Kavşak.	6
Şekil 3. Ardışık Sinir Uyarım Testi.	8
Şekil 4. Ardışık Sinir Uyarım Testi.	9
Şekil 5: Jitter İnceleme Örneği	16
Şekil 6. Nöromüsküler Bileşke Elektrofizyolojik İncelemesi.	17
Şekil 7. Çalışma Akış Şeması.	29
Şekil 8. Ardışık Sinir Uyarım Testi..	32
Şekil 9. Ardışık Sinir Uyarım Testi	33
Şekil 10. Ardışık Sinir Uyarım Testi.	34
Şekil 11. Hastaların Yaş (Yıl) Dağılım Histogramı.	36
Şekil 12. Hastaların İlk Semptomundan Emg Yapılana Kadar Geçen Süre (Ay) Histogramı.	37
Şekil 13. Emg İncelemesi Sırasındaki Klinik Tutulum Bulgularının Bölgesel Dağılımı.	37
Şekil 14. Hastaların Amerika Miyastenia Gravis Vakfı (MGFA) Klinik Sınıflandırmasına Göre Dağılımı.	38
Şekil 15. Miyastenia Gravis Bileşik Değerlendirme Ölçeği Puanlarının Histogramı.	38
Şekil 16. Oküler Bulgularla Ortaya Çıkan Miyastenia Gravis Olan 53 Yaşındaki Bir Hastanın Distal Ekstremitte Kaslarının Ardışık Sinir Uyarım Testi	41
Şekil 17. Bulber ve Oküler Bulgularla Ortaya Çıkan Miyastenia Gravis Olan 67 Yaşındaki Bir Hastanın Ardışık Sinir Uyarım Testi Bulguları	42
Şekil 18. EDC, Frontalis ve OOC Kaslarının Tek Lif Pozitiflik Oranlarının Karşılaştırılması	43
Şekil 19. Tek Lif Elektromiyografisi.	43

ÖZET

Giriş ve Amaç: Miyastenia gravis (MG), nöromusküler bileşkede iletim kusuruna yol açan otoimmün bir hastalıktır. Tanıda en sık kullanılan elektrofizyolojik yöntemlerden biri ardışık sinir uyarımı (ASU) testidir. Çalışmamızda MG tanısında farklı kas gruplarında ASU'nun duyarlılığı incelenmiş; özellikle literatürde daha önce çalışılmamış olan digastrikus anterior ve ekstensör indisis proprius (EİP) kaslarının tanısal katkısı araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2024 – 1 Temmuz 2025 tarihleri arasında MG ön tanısı ile Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG laboratuvarına yönlendirilen 154 hasta değerlendirildi. Toplam 43 hastaya MG tanısı konuldu. Hastalarda nörolojik muayene, antikor testleri, timus görüntülemesi, MGFA sınıflaması ve MGCS skorlaması yapıldı. ASU testleri orbikularis oküli (OOC), nasalis, digastrikus anterior, EİP, abduktör digiti minimi (ADM) ve abduktör pollisis brevis (APB) kaslarında uygulandı. ASU negatif olan seçilmiş olgularda tek lif EMG gerçekleştirildi.

Bulgular: ASU testinde en yüksek pozitiflik orbikularis oküli (OOC) kasında izlendi; bunu nasalis ve digastrikus anterior kasları takip etti. Distal kaslar arasında en belirgin dekrement EİP kasında saptandı. OOC ve nasalis kaslarında dekrement olmayan olguda digastrikus anterior kasında dekrement saptanması dikkat çekiciydi. ASU pozitif hastaların MGCS skorlarının daha yüksek olduğu ve MGFA sınıflamasına göre daha ileri evrelerde yer aldıkları gözlemlendi. Antikor pozitifliği ile fasiyal kaslardaki dekrement oranları arasında ilişki bulundu; timoma veya timik hiperplazisi olan hastalarda ASU pozitifliği daha sık görüldü.

Sonuç: MG tanısında ASU testinde en yüksek duyarlılık OOC kasında izlenmekle birlikte, digastrikus anterior ve EİP kaslarının da anlamlı katkı sağlayabileceği gösterilmiştir. Bu kasların değerlendirilmesi, özellikle klasik kaslarda negatif sonuç alınan olgularda tanısal duyarlılığı artırabilir. ASU pozitifliği ile klinik şiddet arasındaki korelasyon, testin tanısal olduğu kadar prognostik değer taşıdığını da düşündürmektedir. Daha geniş serilerle yapılacak çok merkezli çalışmalar, digastrikus anterior ve EİP kaslarının rutin değerlendirmelere dahil edilip edilmeyeceğini netleştirecektir.

Anahtar Kelimeler: Miyastenia gravis, ardışık sinir uyarımı, dekrement, digastrikus anterior kası, ekstensör indisis proprius kası

SUMMARY

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disorder causing impaired neuromuscular transmission. One of the most commonly used diagnostic methods is the repetitive nerve stimulation (RNS) test. This study investigated the sensitivity of RNS in different muscle groups, focusing particularly on the diagnostic contribution of the anterior digastric and extensor indicis proprius (EIP) muscles, which have been rarely studied in the literature.

Materials and Methods: Between January 1, 2024, and July 1, 2025, 154 patients referred to the EMG laboratory of Bezmialem Vakif University with suspected MG were evaluated. Forty-three patients were diagnosed with MG. Neurological examination, antibody testing, thymic imaging, MGFA classification, and MGCS scoring were performed. RNS was applied to orbicularis oculi (OOC), nasalis, anterior digastric, EIP, abductor digiti minimi (ADM), and abductor pollicis brevis (APB) muscles. Single-fiber EMG was performed in selected RNS-negative cases.

Results: The highest positivity rate in RNS was observed in the OOC muscle, followed by the nasalis and anterior digastric muscles. Among distal muscles, the most prominent decrement was found in the EIP muscle. In some patients negative for OOC and nasalis, the anterior digastric muscle yielded positive results, highlighting its diagnostic value. RNS-positive patients had higher MGCS scores and were in more advanced MGFA stages. A correlation was observed between antibody positivity and facial muscle decrements, and RNS positivity was more frequent in patients with thymoma or thymic hyperplasia.

Conclusion: While OOC muscle showed the highest sensitivity in RNS for MG diagnosis, anterior digastric and EIP muscles provided significant additional diagnostic yield. Including these muscles may improve sensitivity, especially in cases negative in classical muscle testing. The association between RNS positivity and clinical severity suggests prognostic as well as diagnostic value. Larger multicenter studies are needed to determine whether routine evaluation of these muscles should be recommended.

Keywords: Myasthenia gravis, repetitive nerve stimulation, decrement, anterior digastric muscle, extensor indicis proprius muscle

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Edinsel miyastenia gravis (MG), nöromusküler bileşkeyi (NMB) etkileyen, kas güçsüzlüğü ve yorgunlukla seyreden otoimmün bir hastalıktır. En sık NMB’de post-sinaptik membranda yer alan asetilkolin reseptörlerine (ACh-R) karşı oluşan antikolar nedeniyle sinirden kasa doğru olan iletimde aksama sonucu meydana gelir (1). Anti *muscle-specific kinase* antikoru (anti-MuSK Ak), anti *low-density lipoprotein receptor-related protein 4* antikoru (anti-LRP4 Ak), anti-agrin antikoru, anti-titin antikoru ve anti-ryanodin reseptör antikoru (anti-RyR Ak) gibi daha seyrek görülen oto-antikolar da gösterilmiştir (2). Otoimmün yanıtı tetikleyen neden tam olarak bilinmemektedir; fakat timoma ve timus hiperplazisinin eşlik etmesi ve hastaların önemli bir kısmının timektomiden fayda görmesi nedeniyle timus ile ilişkisi araştırılmaktadır (3).

MG tanısı klinik, muayene ve elektromiyografi (EMG) bulguları birlikte değerlendirilerek konulur. Anamnezde yorulma fenomeni, klinik bulgularda zamansal dalgalanma en önemli ipuçlarıdır. MG düşünülen hastalarda nörolojik muayenede yorma testi, kas güçsüzlüğünün dağılım paterni, buz testi ve asetilkolinesteraz inhibitörlerine (AKEİ) yanıt tanı için değerli katkılar sağlar. Laboratuvar incelemelerinde, elektrofizyolojik incelemeler, antikor pozitifliği, timusun radyolojik incelenmesi tetkiklerinden yararlanılmaktadır (1).

EMG tüm nöromusküler hastalıklarda olduğu gibi MG tanısında da önemli bir yere sahiptir. NMB iletim kusurunu göstermek için ardışık sinir uyarımı (ASU) testi ve tek lif EMG incelemesi kullanılır. Rutin duyuşal ve motor sinir iletim çalışmalarının normal olması beklenir. Ancak en çok etkilenen perioküler, bulber ve proksimal ekstremitte kaslarından yapılan motor sinir iletim çalışmalarında bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) düşük olabilir. ASU’da düşük frekanslı (<5 Hz, en sık 2-3 Hz) uyarımla 1. ve 4. uyarılara cevaben elde edilen BKAP amplitüdüleri ve alanları karşılaştırılır. 4. yanıtın amplitüd ve alanında $\geq 10\%$ düşme olması (dekrement) NMB iletiminde aksama olduğunu gösterir.

Tek lif EMG’de ise aynı motor üniteden innervasyon alan iki kas lifi potansiyelinin arasındaki ortaya çıkış süresindeki değişkenliğin (jitter) artması (incelenen kas için ortalama jitter değerinde artış veya 20 tek lif çiftinden üçünün bireysel jitter değerinin yüksek olması), NMB iletiminin bozuk olduğunun göstergesidir. Tek lif EMG, özel bir program ve uzmanlık gerektirdiği için hâlâ çok yaygın kullanılamamaktadır. İğne EMG’si, NMB hastalıklarında ayırıcı tanıda diğer motor ünite bozukluklarında motor nöron hastalığı veya miyopati gibi NMB hastalıklarını taklit eden durumlarda yararlıdır (4).

ASU incelemesinde hem kayıt hem de uyarım elektrodunun sabit olması, hastanın kooperasyonu çok önemlidir. Klinik muayenede zayıf olan kasların seçilmesine özen gösterilir. Nasalis, orbikularis oküli (OOC), trapezius ve deltoid en sık seçilen kaslardır. Distal tutulumu olanlarda abduktör digiti minini (ADM) kası en çok seçilen kastır (5). Bildirilen çalışmaların çoğunda yüz-baş bölgesinde OOC, nasalis, oksipitalis, masseter, submental kaslar; ekstremitelerde ADM, deltoid, trapezius, abduktör pollisis brevis (APB) ankoneus, abduktör digiti kuinti (ADQ), tibialis anterior (TA), kaslarının seçildiği görülmüştür. Ekstensör digiti minimi kasında ASU sonuçları ile ilgili birkaç çalışma bulunmuştur. Digastrikus anterior kasının ASU bulguları ile ilgili bir çalışmaya “Google scholar ve pubmed” de rastlanılmamıştır (3, 5-16) (Tablo 2A ve Tablo 2B).

OOC kası hem oküler hem de jeneralize MG’de en fazla tercih edilen fasiyal kastır ve tanı hassasiyeti %75-85 arasındadır. İkinci sırada nasalis yer almaktadır ve %50-60 oranı ile tanı koydurmaktadır (11). Ekstremitelerde kaslarında duyarlılık trapezius kasında %55 iken ADM kasında %25 düzeyindedir (10). Çalışmalarda tanı duyarlılığı farklılıklar gösterse de kıyaslamalarda benzer değerler bulunmaktadır (Tablo 2A ve Tablo 2B).

Bu çalışmada MG tanısında literatürde bulunan rutin çalışılan kaslara ek olarak EİP ve digastrikus anterior kası da çalışılarak hangi el ve yüz kasının duyarlılığının en yüksek olduğunun araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla EİP, APB, ADM, digastrikus anterior, nasalis ve orbikularis oküli kaslarında dekrement oranları ve şekilleri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Miyastenia Gravis Tarihçesi ve Tanımı

“Myasthenia Gravis” yunanca kas güçsüzlüğü anlamına gelen “myasthenia” ve latince ağır anlamına gelen “gravis” kelimelerinden oluşmaktadır. Hastalık ilk olarak Thomas Willis tarafından 1672 yılında tanımlanmıştır ve bu ismi 1899 yılında almıştır. 1930’lu yıllarda AKEİ’ne dramatik yanıt verdiği farkedilmiş, 1960’lı yıllarda mekanik ventilasyonun kullanıma girmesiyle prognozu önemli ölçüde değişmiştir (17). Sırasıyla kortikosteroid, plazmaferez ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavilerinin kullanılmaya başlanmasıyla mortalite çok düşük seviyelere inmiştir (18).

Hastalık ilk yıllarda daha şiddetli olmakla beraber remisyon ve relapslarla seyreder. Enfeksiyonlar, ilaçlar ya da komorbid durumlar alevlenmelere neden olabilir. Alt tipleri bulunmaktadır; tutulan kasa göre jeneralize/oküler, başlangıç yaşına göre 50 yaş öncesi erken/sonrası geç, antikor tipine göre anti-AchR pozitif/anti Musk pozitif/seronegatif, timoma var veya yok şeklinde sınıflandırılmaktadır (1).

MG, NMB’de proteinleri hedef alan antikorlar aracılığıyla oluşan otoimmün bir hastalıktır. Temelde asetilkolin reseptörlerinin hedef alındığı IgG aracılı bu immün atak ile ortaya çıkmaktadır. Serolojik olarak anti-AChR Ak, anti-MuSK Ak ve anti-LRP4 Ak saptanabilmektedir, negatif olması durumunda seronegatif MG olarak adlandırılmaktadır (2).

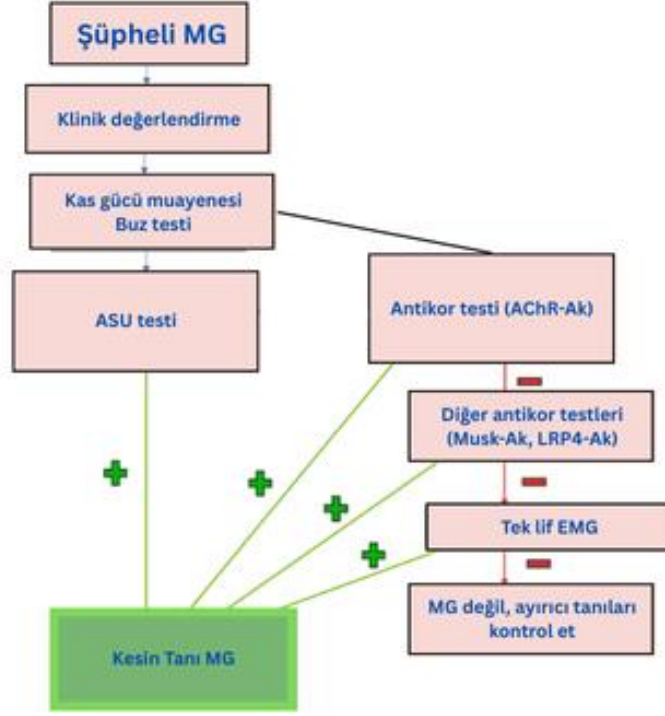
Etiyolojide timoma, enfeksiyonlar, ilaçlar gibi tetikleyici faktörlerle ilişki kurulmuş olsa da otoantikor oluşumuna neden olan durum tam olarak saptanamamıştır (2). Epidemiyolojik çalışmalarda insidansı 3-30/milyon/yıl, prevalansı ise 140-200/milyon olarak belirtilmiştir. Kadınlarda 20-30 yaş ve 50 yaşta zirve yaparak bimodal dağılım gösterirken, erkeklerde 50 yaş üstünde daha sık rastlanmaktadır (19).

MG tanısı, hastanın tıbbi öyküsü, fizik muayenesi ve belirli tanı testlerinin beraber değerlendirilmesi ile konulur (Şekil 2.1). Şikâyet ön planda akşam saatlerinde ve yorulmakla artan, dinlenmekle düzelen kas güçsüzlüğüdür. Hastaların 2/3'ünde oküler bulgular ile ortaya çıkar, eş zamanlı veya daha sonra bulber kaslarda ve ekstremitelerde kaslarında da belirti verir. Yaklaşık %75'inde şikâyetlerden 2-3 yıl sonra jeneralize güçsüzlük ortaya çıkar (20). Pitoz tek veya çift taraflı ortaya çıkar, bilateral olduğunda genellikle asimetric tutulum vardır. Ekstremitelerde kaslarındaki güçsüzlük kollarda proksimal ve distal, bacaklarda daha çok proksimal kas tutulumu şeklindedir. En çok güçsüzlük saptanan kaslar triseps, el parmak ekstensörleri ve iliopsoastır. Deltoid ve Hamstring grubu kaslar da sık tutulan kaslardandır (21).

Muayene sırasında etkilenen kaslar için tekrarlayan kas gücü muayenesiyle yorma testi yapılabilir. Örneğin; pitozu olan hastada yukarı doğru sabit bakması istenerek bir süre sonra pitozda ve çift görmede artış tespit edilebilir. Solunumu test etmek için 1'den 50'ye kadar tek nefeste sayması istenebilir. Bir diğer yatak başı uygulanabilecek test buz testidir. Pitoz olan göz kapağına 2 dakika süre ile buz paketi koyulur, pitozda 2 mm düzelme pozitif olarak kabul edilmektedir (22).

Jeneralize MG'de %75-%90 oranında anti-AChR Ak'u pozitif saptanmaktadır. %90 spesifitesi bulunmaktadır (23). Düşük antikor titrelerinde yanlış pozitiflik saptanabilmektedir. Özellikle Haşimoto tiroiditi, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklarda yanlış pozitiflik görülebilmektedir. Anti-AChR Ak için kaynaklarda farklı referans değerleri bulunmasına rağmen genellikle 0,5 nmol/L'nin altındaki değerler normal kabul edilmektedir (24). Anti-AChR Ak'u negatif olan hastaların 1/3'ünde anti-MuSK Ak pozitifliği mevcuttur. İki antikor açısından da negatif olan hastaların %15'inde anti-LRP4 Ak'u saptanmıştır (25).

Klinik olarak MG ön tanısı olan fakat seronegatif olan hastalarda, NMB'nin elektrofizyolojik incelemesi yararlı olmaktadır. Bu amaçla kullanılan ASU ve tek lif EMG incelemelerinden ayrıntılı olarak bahsedilecektir.



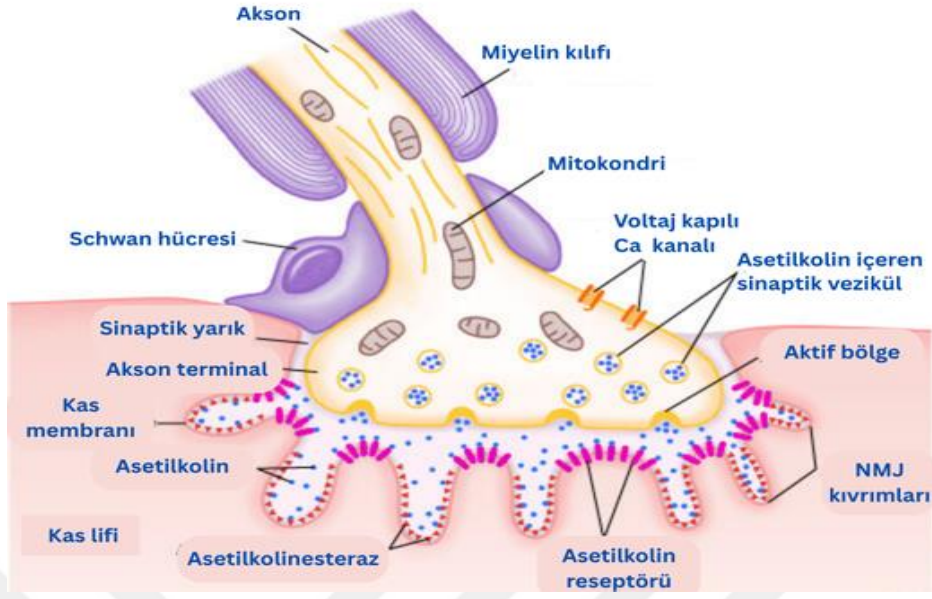
Şekil 1. Miyastenia graviste tanı basamakları (26)

2.2. MG Tanısında Kullanılan Elektrofizyolojik Testler

2.2.1. Nöromusküler Bileşke

Nöromusküler bileşke, akson terminali ve kas lifi arasında farklı moleküllerin de rol almasıyla sinir ve kas arasında elektriksel ve kimyasal iletimin devamlılığını sağlayan özelleşmiş bölgedir. Presinaptik bölgede voltaj kapılı kalsiyum kanalları, çok sayıda mitokondri ve asetilkolin içeren sinaptik veziküller bulunmaktadır. Her vezikül içinde 5000 ile 10000 arasında değişen asetilkolin molekülü bulunmaktadır (27).

Veziküller fonksiyonlarına göre 3 gruba ayrılmaktadır, birincil veziküller, ikincil veya mobilizasyon vezikülleri, yedek depo veziküller şeklindedir. Birincil veziküller aktif zonda salınımına hazır bir şekilde bulunurlar, diğerleri akson terminalinde ihtiyaç durumunda aktif zona iletilecek şekilde beklemektedir. Postsinaptik membran kas lifi membranının özel bir kısmıdır ve yüzey alanını 10 kat arttıracak kıvrımlardan meydana gelmiştir ve bu kıvrımlarda asetilkolin reseptörleri bulunmaktadır (27).



Şekil 2. Nöromüsküler kavşağın şematik çizimi. (Canva uygulaması kullanılarak düzenlenmiştir.)

Nöromüsküler ileti sırasında aksonal aksiyon potansiyeli depolarizasyona neden olarak presinaptik kalsiyum kanallarının açılmasını sağlar. Açılan kalsiyum kanalları sayesinde artmış olan kalsiyum NMB’de görevli nörotransmitter olan asetilkolinin sinaptik yarığa salınmasını aktive eder. Asetilkolin sinaptik yarık boyunca yayılır ve postsinaptik membranda kas üzerinde bulunan asetilkolin reseptörlerine bağlanarak Na kanalları üzerinden kas lifi aksiyon potansiyelini oluşturan kas son plak potansiyeline (SPP) neden olur (28).

AKE ile hidrolize edilerek oluşan kolin tekrar asetilkolin sentezlenmesi amacıyla presinaptik terminale geri alınır. Asetilkolin reseptörlerine karşı oluşan antikolar; asetilkolinin bağlanmasını etkileyerek, asetilkolin reseptörünü tahrip ederek veya asetilkolin reseptör yıkımını artırarak bu iletimde aksamaya neden olur (28).

Son plak potansiyel (SPP) kas membranını eşik değerinin üstünde depolarize ederse hep-hiç şeklinde bir kas lifi aksiyon potansiyeli oluşur ve kas lifi boyunca yayılır. Aksiyon potansiyeli oluşturmak için gerekli olan eşğin üstündeki SPP amplitüd miktarına ‘güvenlik faktörü’ denir. Miyastenik NMB’de küçük SPP’ler ve artmış eşik değeri nedeniyle güvenlik faktörü azalır bu da hızlı uyarı ile iletim başarısızlığına neden olur (29).

2 veya 3Hz gibi fizyolojik sınırın altındaki düşük uyarılarda sağlıklı kasta BKAP amplitüd ve alanları sabit kalır. Fizyolojik sınırdaki daha yüksek uyarılarda (10-20 Hz) ve maksimum efor sonrasındaki uzamış istemli kasıda bazı adaptif değişiklikler nedeniyle BKAP amplitüdünde hafif artma olabilir fakat alan sabit kalır. Bu fenomen psödo-fasilitasyon olarak adlandırılmaktadır (1).

2.2.2. Ardışık Sinir Uyarımı Testi

ASU testi, supramaksimal düzeyde uygulanan tekrarlı elektriksel uyarılarla motor sinirin kas üzerinde oluşturduğu yanıtın değerlendirilmesini amaçlayan ve özellikle nöromusküler iletim bozukluklarının tanısında özgüllüğü yüksek bir elektrofizyolojik yöntemdir (30).

2.2.2.1. Ardışık Sinir Uyarımı Tarihçesi

1672 yılında Thomas Willis'in klinik olarak tanımladığı MG, elektrofizyolojik temelde 1895'te Friedrich Jolly tarafından incelenmiş; düşük frekanslı sinir uyarılarının kas kontraksiyon yanıtında azalma oluşturduğu gösterilmiştir (31).

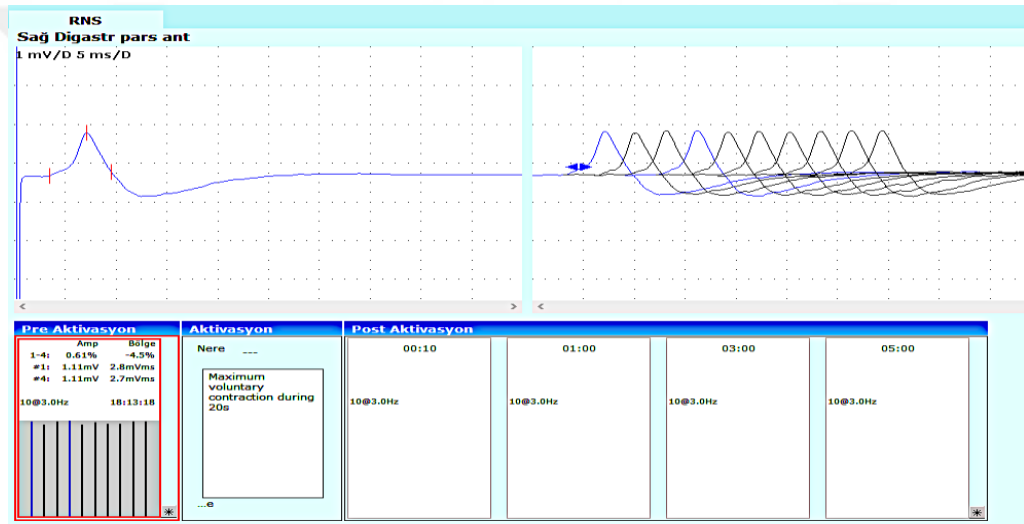
Harvey ve Masland (1941), ADM kası üzerinden kayıt alarak ulnar sinire supramaksimal düzeyde ardışık sinir stimülasyonu uygulamış; uygulanan stimülasyon süresince BKAP amplitüdlarini ölçmüştür. Yaptıkları başka bir çalışmada ise düşük frekanslı (13Hz) stimülasyonun, yüksek frekanslı (60Hz) stimülasyona kıyasla daha belirgin dekrement oluşturduğunu bildirmişlerdir (32).

1950'li yıllara gelindiğinde yapılan bir çalışmada 3, 10 ve 25Hz frekansında uyarılar ile ADM, APB ve OOC kaslarından kayıt alınmış. 12 hastanın 3Hz frekansında önemli dekrement gösterdiğini ve en büyük dekrementin 5. dalga formunda olduğunu göstermişlerdir (33).

1970'li yıllarda Coşkun Özdemir ve Robert Young'un çalışmaları bu incelemeye önemli katkılar sunmuştur. %10 ve daha büyük dekrementin anormal olduğunu tanımlamışlardır. Ayrıca çalışılan kas sayısının artışı ile ve özellikle jeneralize MG de proksimal kas olan deltoid kasının da çalışılması ile %95 oranında dekrement saptanabileceğini bildirmişlerdir (34).

2.2.2.2. Ardışık Sinir Uyarımı Fizyolojisi

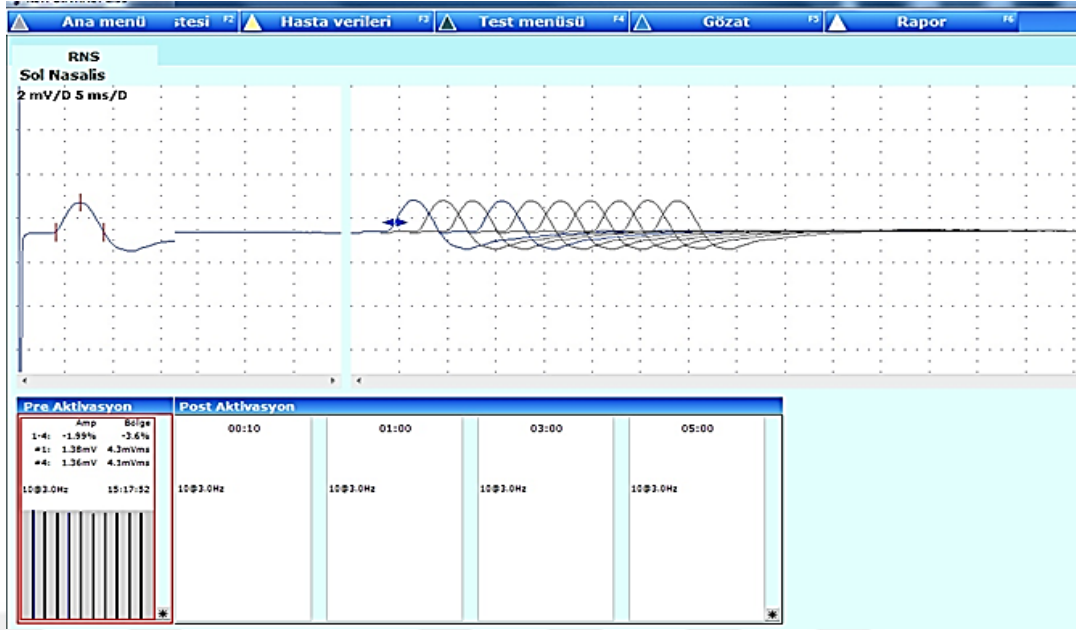
ASU testi fizyolojik olarak NMB'deki güvenlik faktörünün etkinliğini tekrarlayan uyarımlar ile ölçmektedir. Presinaptik asetilkolin vezikülleri 1-2 sn içinde yenilenirken tekrarlayan uyarımlarda salınmaya hazır veziküllerin sayısı azalır. Bir sonraki uyarımda ne kadar salınacağı presinaptik kalsiyum konsantrasyonu ile belirlenir. Normal NMB'de 5-6 uyarıya kadar güvenlik faktörü sayesinde depolarizasyonu sağlayabilecek asetilkolin sayısı depo veziküllerin desteği ile korunmaktadır. Patolojik durumlarda güvenlik faktörünün etkinliği azaldığında tekrarlayan uyarımlarda bazı lifler depolarize olamadığı için BKAP amplitüdünde düşme oluşacaktır bu da dekremente karşılık gelmektedir (35).



Şekil 3. Ardışık sinir uyarım testi. *Sağlıklı kontrolde sağ digastrikus anterior kasından kayıtlı 3Hz uyarım.*

2.2.2.3. Ardışık Sinir Uyarımı Teknik Özellikler

ASU yapılırken hastanın incelemeye uygun şekilde hazırlanması, uygun ekipmanın kullanılması ve uygun uyarı protokolleri ile doğru kasın incelemeye alınması önemlidir. Uyarı 5-9 kere ardışık olarak verilmekte, 1 dakikalık izometrik egzersiz sonrasında bir, üç ve beş dakikalık aralıklar ile tekrarlanmaktadır (36). Ortamın ısısına, AKEİ ilacının ortalama 12 saat önceden kesilmesine ve inceleme yapılan kasın immobilizasyonuna dikkat edilmelidir. Elektrot hareketi submaksimal stimülasyona ve BKAP amplitüdü veya alanında normalden az hesaplamaya neden olabilir, bu durum yanlış yorumlamaların en önemli nedenlerinden biridir.



Şekil 4. Ardışık sinir uyarım testi. Sol nasalis kasından kayıt, sol fasiyal sinirin tragustan uyarımıyla. 3Hz, 10 uyarı. 1. ve 4. Yanıtların amplitüd ve alanları arasında oran hesaplanmıştır. Amplitüdde %1,9, alanda %3,6 düşme görülmüştür.

2.2.2.4. Ardışık Sinir Uyarımı Testinde Dekrement Yanıtına Neden Olabilecek Diğer Durumlar

- Lambert-Eaton miyastenik sendrom (LEMS)
- Motor nöron hastalığı
- Radikülopati
- Periferik nöropati
- Polimiyozit.
- Botulizm
- Organofosfat zehirlenmesi
- Bazı miyopatiler
- (McArdle hastalığı, paramiyotoni konjenita, hiperkalemik periyodik paralizi)
- İlaç etkisi (D-penisilamin, aminoglikozidler ve non-depolarizan bloke eden ilaçlar)

2.2.2.5. Miyastenia Graviste Ardışık Sinir Uyarımı İncelemesi

ASU testi, nöromüsküler bileşkenin bütünlüğünü değerlendirmede ve presinaptik-postsinaptik iletim bozukluklarının ayırt edilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Sağlıklı bireylerde yapılan kontrol çalışmalarında, düşük frekanslı stimülasyona bağlı olarak BKAP amplitüdünde %2'ye, alanında ise %6'ya kadar azalma görülebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle ASU analizlerinde genellikle amplitüd ölçümü, daha güvenilir ve tercih edilen parametre olarak kullanılmaktadır (37).

ASU testinin duyarlılığı hastalığın şiddetine, etkilenen kasın seçimine ve uygulama tekniğine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bu değişkenliğe rağmen, ASU MG tanısında önemli bir elektrofizyolojik araç olarak kabul edilmektedir. Ancak testin sınırlayıcı yönlerinden biri, dekrement yanıtının klinik sınıflaması ile her zaman doğrudan orantılı olmamasıdır. Bu durum genellikle, immünsupresif tedavi altında olan hastalarda klinik semptomların hafiflemesine karşın, sinir-kas iletimindeki elektrofizyolojik bozuklukların devam etmesiyle açıklanmaktadır (30, 38).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, yalnızca oküler semptomları bulunan hastalarda ekstremitte kaslarında saptanan dekrement yanıtının, ileride gelişebilecek generalize MG formunun bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle ASU testinin yalnızca tanı koydurucu değil, aynı zamanda olası hastalık progresyonu açısından *prognostik bir belirteç* olarak da değerlendirilmesi önerilmektedir (16).

Tablo 1. Ardışık sinir uyarım testinde en sık değerlendirilen sinir ve kaslar (28, 36)

Sinir	Kas	Avantaj	Dezavantaj
Aksiller	Deltoid	Proksimal kas	Uyarının stabil olmaması, immobilizasyon zorluğu
Fasiyal	Nazalis	Proksimal kas	Uyarının stabil olmaması
Fasiyal	OOC	Proksimal kas	Uyarının stabil olmaması
Femoral	Rektus femoris	Proksimal bacak kası	İmmobilizasyon zorluğu, uyarı için iğne elektroda ihtiyaç duyulabilir
Median	APB	İyi tolere edilir	Distal tutulum olmayabilir, immobilizasyon zorluğu
Muskulokutanöz	Biseps	Proksimal kas	Uyarının stabil olmaması, immobilizasyon zorluğu
Peroneal	Tibialis anterior	Bacak kası	Distal tutulum olmayabilir
Radial	Ankoneus	Ön kol kası, hasta için daha konforlu	Uyarı için iğne elektroda ihtiyaç gerekir
Radial	EDC	Ön kol kası	Uyarının stabil olmaması
Spinal aksesuar	Trapezius	Proksimal kas	İmmobilizasyon zorluğu
Ulnar	ADM	Güvenilir	Distal tutulum olmayabilir

ADM: Abduktör digiti minimi, APB: Abduktör pollisis brevis, EDC: Ekstensör digitorum komunis, OOC: Orbikularis oküli, SCM: Sternokleidomastoid

2.2.2.6. Ardışık Sinir Uyarımı Testinde Farklı Kasların Değerlendirilmesi ile İlgili Yapılan Çalışmalar

ASU testinde en sık tercih edilen periferik sinirler arasında ulnar, median, muskulokutanöz, aksiller, aksesuar ve fasiyal sinirler yer almaktadır. Median sinirin uyardığı APB kası yüzeysel yerleşimi sayesinde teknik olarak kolay erişilebilir olmasına rağmen, immobilizasyon zorluğu nedeniyle klinik uygulamada bazı kısıtlılıklar taşımaktadır (39). Ancak Pike-Lee ve arkadaşları, median sinirin iyi tolere edilmesi ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle tercih edildiğini bildirmiştir (15).

Lee ve Li'nin 95 MG tanılı hasta üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada median-APB, aksesuar-trapezius ve fasiyal-nasalis kombinasyonları karşılaştırılmış; jeneralize MG grubunda sırasıyla %40, %38 ve %57, tüm hasta grubunda ise %45, %42 ve %59 duyarlılık oranları bildirilmiştir (12). Aynı araştırma grubu tarafından yürütülen başka bir çalışmada ise median-APB ve ulnar-ADM karşılaştırması yapılmış; 28 jeneralize MG hastasında median sinirin %60,7 ile daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu, ulnar sinirin ise %35,7 duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir. Median sinirin, nöropatik etkilerden bağımsız olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle özellikle MGFA 2 grubunda daha belirgin avantaj sağladığı bildirilmiştir (15).

ASU testinde duyarlılığın kas zayıflığı olan bölgelerde daha yüksek olması nedeniyle, parmak abduktörleri ve ekstansörleri gibi kaslar tercih edilmelidir. Ancak radial sinirin teknik olarak zor uyarılabilir olması, bu kasların rutin incelemelerde daha az kullanılmasına yol açmaktadır (15).

Bou Ali ve ark., ASU testinin duyarlılığını artırmak amacıyla daha fazla sayıda kas üzerinde inceleme yapmıştır. Bilateral olarak OOC, nasalis, ADM, ankoneus, submentalis, trapezius ve tibialis anterior kasları üzerinde incelenmiştir. Duyarlılığın maksimuma ulaşması için her hastada en az 6 kas ile inceleme yapılmıştır, her hastada ortalama 3 kasta dekrement saptanmış, 3 hastada sadece 1 kasta dekrement saptanmıştır. Oküler MG hastalarında %67, jeneralize MG hastalarında ise %89 oranında duyarlılık elde edilmiştir (40).

Costa ve ark., 69 hastayı oküler, bulber ve aksiyel olarak sınıflandırarak nasalis, trapezius, anconeus ve ADM kaslarını değerlendirmiştir. Oküler grupta ASU duyarlılığı daha düşük bulunmuş; genel olarak APB'nin ADM'ye göre daha duyarlı olduğu saptansa da hasta grubunun daha iyi klinik durumda olması bu farklılığa bağlanmıştır. Proksimal kasların jeneralize MG'de daha belirgin duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışma trapeziusun jeneralize MG'de, anconeus ve nazal kasların bulber miyastenide daha sensitif olduğunu gösteren ilk çalışmadır (5).

Zambelis ve ark., 115 MG hastasında fasiyal ve hipotenar kasları değerlendirmiştir. MGFA klinik sınıflamasına göre yapılan analizde, oküler MG grubunda OOC kasının nasalis kasına göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu; diğer gruplarda ise fasiyal kasların ADQ kasına kıyasla daha duyarlı olduğu görülmüştür. ADQ'nun duyarlılığının %18-37 arasında değiştiği ve bazı gruplarda tanısal katkısının oldukça sınırlı olduğu belirtilmiştir (11).

Yıldırım ve ark., jeneralize MG hastalarında yaptığı çalışmada, fasiyal sinirin innerve ettiği kaslarla birlikte oksipitalis kası da değerlendirilmiştir. Kas seçiminin hastadaki zayıflık paternine göre yapılması, distal ve proksimal kasların birlikte değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır. Oksipitalis kası %50 duyarlılığa sahipken, nasalis kasının %68,8 ile daha üstün sonuç verdiği belirlenmiştir. Ancak nasalis kasının çalışılmadığı durumlarda, örneğin atrofi, cerrahi girişim veya travma gibi nedenlerle, oksipitalis alternatif bir seçenek olarak önerilmektedir (14).

Alternatif olarak, fibular sinirin bilek düzeyinden yüzeysel uyarımı ile extensor digitorum brevis (EDB) veya diz seviyesinden TA kasının değerlendirilmesi, hasta tarafından iyi tolere edilebildiği için önerilmektedir (37).

Çiğneme kaslarının MG'de tutulduğu bilinmesine rağmen, literatürde bu kaslara ilişkin sınırlı çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle Pavesi ve ark., masseter kasını ASU ile değerlendirmiştir. 17 hastalık çalışmada masseter kası, ADM ve trapezius kaslarına göre daha yüksek dekrement göstermiştir. Aksesuar sinirle elde edilen düşük duyarlılık, hasta grubunun çoğunluğunun oküler MG olması ile açıklanmıştır. Masseter kasının teknik açıdan erişilebilirliği ve hasta konforu göz önüne alındığında, rutin ASU protokolüne dahil edilmesi önerilmektedir (6).

Antikor pozitifliği ile sensitivite karşılaştırıldığında; fasiyal kaslarda anormal dekrement saptanan hastalarda antikor pozitifliği %96,7 iken sadece OO dekrementi olan grupta %72, saptanmayan grupta antikor pozitifliği %52,6'dır. MuSK pozitif hastalarda fasiyal kaslarda dekrement %81,8 iken ADQ'da %0'dır (11). Tomschik ve ark ise; MuSK-Ak pozitif hastalarda dekrement %100, AChR-Ak pozitif olan hastalarda %67,5 ve seronegatif olanlarda %50 saptamıştır (16).

Tablo 2A. Ardışık sinir uyarım testinde incelenen ekstremitte kaslarında dekrement saptanan hasta sayısı ve oranı (5-16, 40)

Kaynak	N	Dekrement saptanan hasta sayısı ve oranı						
		ADM	Deltoid/ Anconeus	Trapezius	APB	ADQ	TA	EİP
Pavesi, 2001	17	3/17 (%18)		9/14 (%64)				
Costa, 2004	69		A: 6/13 (%46)	8/9 (%89)				
Rubin, 2004	21	3/21 (%20)		10/21 (%48)				
Oh, 2006	14			4/11 (%36)		5/10 (%50)		
Petretska, 2006	20	4/20 (%20)		13/20 (%65)				9/20 (%45)
Pasnoor, 2010	47	8/32 (%25)		18/33 (%55)				
Zambelis, 2011	115					22/115 (%19,1)		
Bou Ali, 2016	22			12/22 (%54)		2/16 (%11)	2/16 (%11)	
Lee, 2019	95			37/95 (%38)	39/95 (%40,7)			
Lamb, 2020	79	32/79 (%41)		22/79 (%29)			33/79 (%42,1)	
Yıldırım, 2020	32	5/32 (%16)		17/32 (%53)	9/32 (%30)			
Pike-Lee, 2021	28	10/28 (%35)			17/28 (%60,7)			
Tomschik, 2023	94	11/94 (%11)	D: 23/94 (%24)	47/94 (%50)				

ADM: Abduktör digiti minimi, ADQ: Adduktör digiti quinti, APB: Abduktör pollisis brevis, EİP: Ekstensör indicis proprius, N: Hasta sayısı, TA: Tibialis anterior

Tablo 2B. Ardışık sinir uyarım testinde incelenen fasiyal kaslarda dekrement saptanan hasta sayısı ve oranı (5-16, 40)

Kaynak	N	Dekrement saptanan hasta sayısı ve oranı					
		OOO	Nasalis	Masseter	Oksipitalis	Submentalis	TPO (%)
Pavesi, 2001	17			15/17 (%88)			17/17 (%100)
Costa, 2004	69		7/13 (%54)				
Rubin, 2004	21	12/21 (%57)		9/21 (%43)			21/21 (%100)
Oh, 2006	14	11/13 (%85)					
Petretska, 2006	20		15/20 (%75)				
Pasnoor, 2010	47	31/39 (%79)					39/47 (%83)
Zambelis, 2011	115	90/115 (%78,3)	76/115 (%66,1)				95/115 (% 82,6)
Bou Ali, 2016	22	12/22 (%54)	12/22 (%54)			9/22 (%41)	18/22 (%82)
Lee, 2019	95		55/95 (%57,1)				62/95 (%65)
Lamb, 2020	79		29/79 (%37,3)				61/79 (%77,2)
Yıldırım, 2020	32		22/32 (%68,8)		16/32 (%50)		25/32 (%78)
Pike-Lee, 2021	28						18 /28 (%64,3)
Tomschik, 2023	94	66/94 (%70,2)				35/94 (%37,2)	56/94 (%60)

N: Hasta sayısı, OOO: Orbikularis oküli, TPO: Tüm kaslar dahil edilerek elde edilen toplam pozitiflik oranı

2.2.3. Tek lif EMG

2.2.3.1. Tek Lif EMG Tarihçesi

Tek lif elektromiyografisi (SFEMG), 1960 yılında Stalberg ve çalışma arkadaşlarının kas yorgunluğunu analiz edebilmek amacıyla geliştirdiği çok kanallı bir elektrot sistemi ile ortaya çıkmıştır (38). Bu yöntemle aynı motor üniteye ait kas liflerinden elde edilen aksiyon potansiyellerinin zamanlamalarındaki değişkenlik fark edilmiş ve bu fenomen “jitter” olarak tanımlanmıştır. Jitter, kas liflerinin motor son plakta uyarıya yanıt verme zamanındaki fizyolojik farklılıkları yansıtır (38).

Bu teknik, NMB'nin işlevsel bütünlüğünü, komşu kas lifleri arasındaki aksiyon potansiyeli zaman farklarını yani interpotansiyel intervali (IPI) ölçerek değerlendirir (41). MG gibi sinir-kas iletim bozukluklarında yüksek duyarlılık göstermesi nedeniyle klinik tanı sürecine dahil edilmiştir. Kullanım kolaylığı ve tek kullanımlık malzeme ihtiyacını karşılamak amacıyla konsantrik iğne elektrotlar geliştirilmiş, buna paralel olarak 2016 yılında yeni filtre sistemleri ve referans değerler yayımlanmıştır (42).

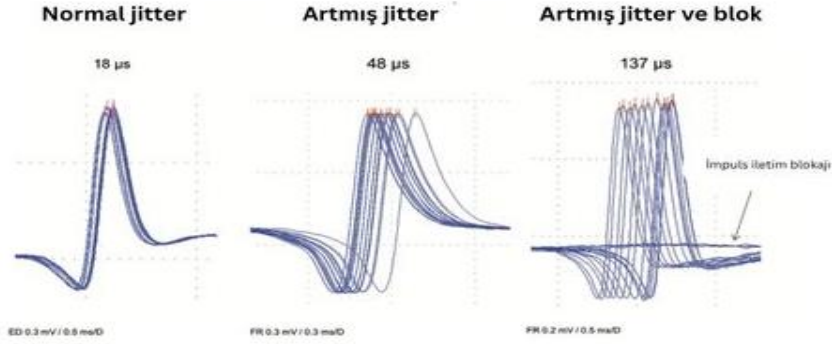
2.2.3.2. Tek Lif EMG Fizyolojisi ve Teknik Özellikler

SFEMG tekniğinde, kayıt elektrodu kas lifine mümkün olduğunca yakın yerleştirilerek aksiyon potansiyeli genliği maksimuma ayarlanır. Her ölçüm bölgesinde tespit edilen potansiyel sayısı kayıt altına alınır; genellikle 20 farklı bölgede bu işlem tekrarlanır ve elde edilen veriler ortalaması ile “fiber density” (lif yoğunluğu) parametresi hesaplanır (42).

Çok elektrotlu tek lif iğneleri sayesinde, dar bir alanda yan yana yerleşmiş kas liflerinden eş zamanlı potansiyel kayıtları alınabilir. Bu sayede motor son plak iletiminin zamanlamasındaki mikro farklılıklar belirlenir. Uyarıya bağlı potansiyel başlama zamanlarındaki bu değişkenlik “jitter” olarak adlandırılır (42).

Jitter'in kantitatif ifadesi ise “Mean Consecutive Difference” (MCD) parametresiyle yapılır. MCD, ardışık potansiyeller arasındaki ortalama zaman farkını yansıtır. Yüksek MCD değerleri, sinir-kas iletimindeki düzensizliklere işaret eder ve patolojik bir durumu düşündürür (43).

Klinik uygulamada, 20 lif çiftinin ortalama jitter değeri referans aralığın üzerindeyse veya bu çiftlerin %10'undan fazlası bireysel olarak anormal jitter gösteriyorsa test pozitif kabul edilir (43). Ayrıca aksiyon potansiyelinin hiç oluşmaması ya da “blokaj” saptanması kesin patoloji göstergesidir.

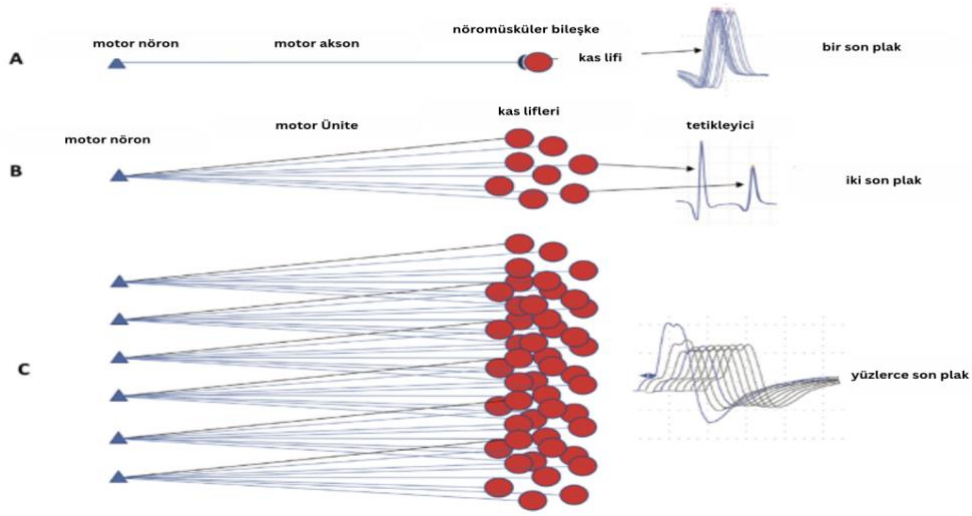


Şekil 5: Jitter inceleme örneği (35)

Jitter ölçümünde elektrot, aynı anda en az iki kas lifinden kayıt alabilecek şekilde konumlandırılır. Periferik motor sinirde iletim normal olduğu sürece, 'interpotansiyel aralık' (IPI) olarak adlandırılan ardışık potansiyeller arasındaki gecikme farklarındaki herhangi bir değişkenlik, sinir-kas kavşağındaki iletim süresindeki değişimlere bağlıdır. Bu ölçümde geleneksel olarak ortalama IPI yerine MCD kullanılır; böylece elektrot yerleşiminden kaynaklı varyasyonlar en aza indirilmiş olur (35).

Nöromusküler bileşkedeki “güvenlik faktörü” azaldığında, son plak potansiyelinin kas lifini eşik değerin üzerine depolarize etme olasılığı düşer ve bu durum “blok” ile sonuçlanabilir. Bu blokaj kliniğe kas güçsüzlüğü olarak yansır. Jitter artışı olan ancak blokajın az veya hiç olmadığı kaslar genellikle normal kas kuvvetine sahiptir.

Jitter analizini etkileyebilecek bazı dış etkenler mevcuttur; çevresel ısı, asetilkolinesteraz inhibitörleri, nöromusküler blokaj yapan ilaçlar, iskemi, reinnervasyon süreçleri ve botulinum toksin enjeksiyonu bunlar arasında sayılabilir. Bu nedenle, mümkünse AKEİ işleminden 12–24 saat önce kesilmeli, hastanın ilaç ve enjeksiyon öyküsü özellikle botulinum toksin uygulaması mutlaka sorgulanmalıdır.



Şekil 6. Nöromusküler bileşke elektrofizyolojik incelemesi. *A-Tek lif EMG ile bir tane son plak analizi B-Tek lif EMG aktivasyon tekniği ile kas lifi çiftinin analizi C-ASU ile bir sinir uyarıldığında çok sayıda motor ünitenin analizi (35)*

2.2.3.3. Tek Lif EMG Klinik Öneriler

SFEMG, NMB hastalıklarının tanısında en yüksek duyarlılığa sahip yöntemlerden biri olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, sinir-kas iletimindeki minimal düzeydeki bozuklukları dahi saptayabildiğinden, dekrement yanıt oluşturmayan hafif iletim anomalilerinde bile anlamlı jitter artışı gösterebilir. Güncel çalışmalar, konsantrik iğne elektrodu ile yapılan jitter ölçümlerinin klasik SFEMG sonuçlarıyla karşılaştırıldığında benzer düzeyde güvenilirlik sağladığını ortaya koymuştur

ASU testi %77-%97 arasında değişen duyarlılığı ile SFEMG'den sonra ikinci sırada yer almaktadır. Fakat, nöronal dejenerasyona yol açan ve miyasteniye benzer klinik bulgular oluşturan inme, nörodejeneratif hastalıklar ve miyopatilerde SFEMG pozitif sonuç verebilmektedir. Bu nedenle, bulgular mutlaka klinik ve diğer elektrofizyolojik verilerle birlikte yorumlanmalıdır (4).

SFEMG'nin bir sınırlılığı, elde edilen bulguların presinaptik ve postsinaptik patolojiler arasında ayırım yapamamasıdır (41). Bununla birlikte, özellikle oküler bulgularla başvuran hastalarda ASU testinin duyarlılığı sınırlı olabilirken, LEMS gibi presinaptik sendromların ayırıcı tanısında distal kaslardan yapılan ASU incelemelerinin daha faydalı olabileceği bildirilmiştir (4).

Jitter ölçümünün hastalığın kliniği ile yüksek oranda korelasyon göstermesi, SFEMG'yi yalnızca tanı aracı değil, aynı zamanda prognostik bir belirteç haline getirmiştir (16). Bu nedenle, özellikle yüz kaslarının çalışılabildiği merkezlerde, oküler miyastenisi olan hastalarda ASU yerine ilk tercih olarak SFEMG yapılması önerilmektedir (5).

Ayrıca, miyasteninin akut jeneralize formunda ilk dört hafta içinde yapılan ASU testlerinde proksimal kaslardan alınan yanıtlar normal olabilir. Bu gibi durumlarda SFEMG, iletim bozukluğunu daha hassas şekilde ortaya koyarak tanıda ön plana çıkmaktadır (44).

2.2.3.4. Tek Lif EMG ile İlgili Çalışmalar

Khoo ve arkadaşlarının 528 adet SFEMG incelemesinden oluşan geniş ölçekli çalışmasında, 101 hastaya MG tanısı konulmuş; bu grubun 46'sı oküler MG, 35'i ise seronegatif MG hastası olarak sınıflandırılmıştır. MG tanısı alan bireylerde jitter ortalaması ve anormal potansiyel çiftlerinin oranı, benzer klinik bulgulara sahip diğer nöromusküler hastalıklara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Üçüncü basamak bir merkezde yürütülen bu çalışmada, oküler MG oranının %46 olarak saptanması, bu hasta grubunun erken dönemde ayırıcı tanısının zor olması nedeniyle daha fazla yönlendirilmesine bağlanmıştır. Ayrıca, klinik remisyon döneminde olan tüm MG hastalarında SFEMG sonuçlarının normal saptanması, bu testin hastalık aktivitesini değerlendirmede objektif bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir (4).

Zambelis ve ark., 46 hastadan oluşan çalışmasında EDC ve TA kasları üzerinde gerçekleştirdikleri SFEMG analizinde, EDC kasının tüm MGFA klinik alt gruplarında daha yüksek duyarlılık gösterdiğini tespit etmişlerdir (45). Benzer şekilde, Rostedt ve arkadaşlarının yalnızca oküler MG hastalarıyla yaptığı çalışmada EDC kasının duyarlılığı %70 olarak raporlanmış, ancak bu bulgunun jeneralize MG'ye progresyon açısından anlamlı bir öngörü sunmadığı ifade edilmiştir (46). Alt ekstremitelerde tutulumunun ön planda olduğu klinik tablolarda, TA kası değerlendirmesinin, radikülopati gibi diğer nedenlerin dışlanması açısından faydalı olabileceği vurgulanmıştır (45).

Sirin ve ark. tarafından gerçekleştirilen başka bir çalışmada, ASU ve konsantrik iğne ile yapılan jitter analizlerinin tanısallık duyarlılıkları karşılaştırılmıştır. ASU testinde OOC, nasalis, trapezius ve ADM kasları, jitter incelemesinde EDC ve frontal kasları çalışılmış. Otuz hastadan oluşan örnekleme, ASU testi %77 duyarlılık gösterirken, jitter analizi %93 gibi daha yüksek bir orana ulaşmıştır. Özellikle ASU sonucu negatif çıkan hastaların %86'sında jitter ölçümü ile doğru tanı konulabilmesi, SFEMG'nin tanıda üstünlüğünü göstermektedir (38).

Khuraibet ve ark., masseter kasında yaptıkları SFEMG çalışmasında %91,2 oranında duyarlılık elde etmişlerdir. Bu hastaların yeni tanı almış olmaları nedeniyle testin birkaç hafta sonra tekrarlanması halinde daha da yüksek sonuçlar beklenmiştir. Masseter kasının yüzeysel yerleşimi nedeniyle teknik olarak erişilebilirliğinin yüksek olması ve hastalar tarafından OOC ve frontalis gibi kaslara göre daha iyi tolere edilmesi, bu kasın özellikle bulber belirtileri baskın olan hastalarda rutin değerlendirmeye dahil edilmesini desteklemektedir (47).

Bhandari ve ark. ise, 82 hastalık bir seride SFEMG ile hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmiştir. "Myasthenia Gravis Impairment Index" (MGII) ile korelasyonlu yapılan analizlerde jitter ölçümünün hastalık aktivitesiyle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, özellikle tedavi planında değişiklik yapılması düşünülen hastalarda SFEMG tekrarının önerildiği belirtilmiştir. Öte yandan, rutin kontrollerde uygulanmasının zaman ve hasta konforu açısından sınırlayıcı olabileceği de vurgulanmıştır (48).

2.3. Miyastenia Gravis Takibinde Kullanılan Klinik Ölçekler

Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi, tedaviye yanıtın izlenmesi ve klinik araştırmalarda karşılaştırmalı analizler için standart, geçerli ve güvenilir ölçüm araçları kullanılması gereklidir. Bu klinik ölçekler; semptomların şiddetini, hastanın yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasitesini yansıtmak üzere yapılandırılmıştır.

Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) skalası, klinik araştırmalarda hasta gruplarının karşılaştırılmasında referans olarak kullanılan bu sınıflama sistemi, hastalığın anatomik yayılımı ve semptom şiddetine göre beş ana kategoriye ayrılmıştır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de sıkça başvurulan standart bir ölçüttür (49).

MG-Günlük yaşam skalası (ADL), Sekiz maddelik öz-bildirim formu şeklinde düzenlenmiş olan bu ölçek, hastanın günlük yaşam fonksiyonlarını etkileyen semptomları (konuşma, çiğneme, yutma, solunum, göz hareketleri, ekstremitte kuvveti) değerlendirir. Skor 0 ile 24 arasında değişir; daha yüksek skorlar daha ciddi disfonksiyonu gösterir. Pratik, hızlı ve klinik kullanımı yaygındır (50).

Kantitatif MG (QMG), kekim tarafından yapılan bu objektif değerlendirme, kas kuvvetinde meydana gelen değişiklikleri 13 parametre üzerinden ölçer. Özellikle klinik araştırmalarda tedavi etkilerinin izlenmesinde "altın standart" olarak kabul edilmektedir (51).

MG kompozit ölçeği, hasta tarafından bildirilen veriler ile fizik muayene bulgularını birleştiren bu melez ölçek, yüksek duyarlılığı nedeniyle klinik çalışmalarda tercih edilmektedir. MGCS, hem fonksiyonel hem klinik boyutu değerlendirerek kapsamlı bilgi sunar hem hasta bildirimini hem fiziksel değerlendirme içeren melez bir ölçektir. Klinik araştırmalarda sık tercih edilir; yüksek hassasiyet gösterir (52).

MG Etkilenme Düzeyi (MG Impairment Index-MGII), toplamda 28 maddeden oluşan bu ölçek; 22 öz-bildirim ve 6 fiziksel değerlendirme ögesini içermektedir. Skor aralığı 0–84'tür ve daha yüksek değerler daha ağır hastalığı yansıtır. Özellikle hem okülobulber hem jeneralize MG semptomlarını kapsamlı biçimde değerlendirme yeteneğiyle öne çıkar (53).

Oküler MG hastalık düzey skalası [OMG Rating Scale Questionnaire (OMGRate-q)], Oküler MG alt grubunda semptomların değişkenliğini değerlendirmek üzere geliştirilmiş bir öz-bildirim aracıdır. Erken tanı ve takibin hassaslaştırılması amacıyla klinik kullanımı önerilmektedir (54).

MG yaşam kalitesi ölçeği (Myasthenia Gravis Quality of Life MG-QOL), 15 soruluk öz-bildirim formatında uygulanan bu ölçek, skor aralığı 0–60 arasında değişir. Hastalığın yalnızca fiziksel değil, psikososyal, duygudurum ve özgüven üzerindeki etkilerini de değerlendirmektedir (55).

MG ile ilgili özellikle tedavi konusunda yapılan klinik çalışmaların sayısı artmaktadır. Bu çalışmalar sırasında klinik bulguların çeşitliliği ve değerlendirmede standardizasyon eksikliği nedeniyle karışıklık oluşmaktadır. Bu nedenle uzmanlar tarafından özellikle en sık kullanılan ölçekler ile ilgili bazı düzenlemeler yapılmıştır. Bu ihtiyaç özellikle eculizumab ile ilgili yapılan faz çalışmalarında rutin kullanılan kantitatif MG skor hesaplamasında hastanın şikayetlerine dayalı bir değerlendirme olmaması nedeniyle ortaya çıkmıştır. Bu nedenle faz çalışmasında MG-Günlük yaşam skalası (ADL-Activity of daily living) da kullanılmıştır (56, 57).

Ölçekler ile ilgili standardizasyon oluşturmak için düzenlenen sempozyumda; MG kompozit ölçeğinde hastanın pozisyonlandırılması ve MG dışı nedenlerle değerlendirilemeyen maddelerin puanlanmasına yönelik açıklamalar yapıldı. Kantitatif MG ölçeğinde ise bazı maddelerin uygulanış biçimleri değiştirilerek QMG-Revised oluşturuldu (51).

2.4. Miyastenia Gravis Tedavisi

MG tedavisinde temel yaklaşım, hastaların hastalık süreci, spesifik semptomlar ve tedaviye bağlı olası yan etkiler hakkında bilgilendirilmesiyle başlar. Tedavi planı; hastanın yaşı, hastalık şiddeti ve süresi, antikor profili, gebelik durumu ve eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurularak bireyselleştirilir. Temel hedef, kas zaafi olmadan remisyon sağlamak ve günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanmaya neden olmadan fonksiyonelliği korumaktır (58).

İlk 3 yıl içinde alevlenme olasılığı yüksek olsa da uygun tedavi ile uzun dönem prognoz oldukça iyidir. Stabil seyreden hastalarda düşük yoğunluklu, düzenli egzersizlerin kas kuvvetini desteklediği ve genel iyilik halini artırdığı gösterilmiştir (59). Fazla sıcak olmayan ortamda dinlenme periyotları ile birlikte aerobik egzersiz önerilmekle beraber uzun süreli dayanıklılık egzersizleri önerilmemektedir.

Tedavi; semptomatik ajanlar, immünsüpresif ilaçlar, intravenöz veya subkutan immünoglobulin (IVIg/SCIg), plazmaferez ve cerrahi seçeneklerden oluşur. En sık kullanılan tedaviler arasında kortikosteroidler, azatioprin, mikofenolat mofetil, takrolimus, rituksimab ve yeni nesil tedaviler (eculizumab, ravulizumab, efgartigimod) yer alır (60).

AKEİ'den en çok Pridostigmin kullanılmaktadır. Özellikle pitoz ve dizartriye yönelik semptomatik tedavi açısından etkilidir. Saf oküler MG'de monoterapi olarak, jeneralize MG'de ise diğer tedavilerle kombinasyon halinde kullanılır.

Doz 180-240 mg/gün şeklinde uygulanabilir, doz artışıyla yan etkilerin veya semptomların kontrol edilememesi immunoterapinin eklenmesi gerektiğini göstermektedir. Sekresyonları artırıp solunum yollarında tıkaçıcı etkisi olabilir bu nedenle solunum krizi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

İmmunoterapi ile kontrol edilen MG vakalarında pridostigmin kesilebilir, ihtiyaç durumunda semptom kontrolü için kullanılabilir. Pridostigmin genel olarak güvenli bir ilaçtır ve uzun süreli kullanımda komplikasyon beklenmemektedir. Fakat RNA düzeyinde asetilkolin esteraz enzimini modifiye ederek zamanla kendi etkinliğini azaltabilmektedir (61).

Kortikosteroidler; MG hastalığının tüm gruplarında hızlı bir etkinliğe sahiptir ve geniş yan etki profiline rağmen birinci basamak tedavidir. Tedavi başlangıcında veya doz artışında 5-7 gün içinde semptomlarda kötüleşme görülebilmektedir. Bu durumu engellemek için yavaş doz artışı önerilmektedir. Yan etki daha çok uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarında görülmektedir.

En yaygın kullanılan kortikosteroid olan Prednizon için başlangıç dozu 20-60 mg/gün şeklindedir. Hafif orta şiddette bulguları olan hastalar için 20 mg/gün başlangıç dozu olarak önerilmektedir (62). Klinik düzelme sağlandıktan sonra doz azaltımı yapılmalıdır, hedeflenen doz 1 yıla kadar 7.5 mg/gün seviyesine düşürmektir.

İleri derecede güçsüzlüğü ve bulber veya solunumsal semptomları olan hastalarda IVIG veya plazmaferez tedavisinden sonra KS başlanmalıdır. Daha fazla azaltılması veya kesilmesi hastalığın şiddeti, komorbiditeler, timektomi durumu, nonsteroid immunsüpresan tedavi kullanımı gibi diğer faktörlere bağlıdır.

Nonsteroid immunsupresif tedaviler; azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, siklosporin, takrolimus ve siklofosfamidden oluşmaktadır. Azatioprin ve siklosporinin KS e ek olarak verildiğinde olan etkinliği prospektif randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmıştır (63, 64). Mikofenolat mofetil, metotreksat ve takrolimus ile yapılan randomize çalışmalarda benzer etkinlik gösterilememiştir (65, 66). Sadece mikofenolat mofetil ile ilgili retrospektif bilgiler monoterapi veya KS ler ile kombine şeklinde kullanımı ile etkin bir tedavi olabileceği önerilmektedir (67). Bu oral tedavilerin etkinliği geç başlamaktadır.

Azatioprine, mikofenolat mofetil, metotreksat ve takrolimus KS lerin kontrendike olduğu durumlarda veya hafif şiddette ise monoterapi olarak başlanabilmektedir. Şiddetli hastalık durumunda bu tedaviler etkinlik gösterene kadar IVIG, plazmaferez, eculuzimab, efgartigimod, ravilizumab köprüleme tedavisi olarak kullanılabilir. Bu ilaçların kullanımı aralıklı olarak lökosit, nötrofil, AST, ALT düzeylerinin takibini gerektirmektedir. Hastalık bu tedavilerle 3-5 yıl remisyonda stabil seyrettikten sonra yavaş doz azaltımı yapılabilir, relaps gelişirse tekrar doz artırımı ile kontrol altına alınabilmektedir (58).

Bu tedavilerin uzun süreli kullanımı cilt, lenfoproliferatif ve solid organ kanserlerinin riskini arttırmaktadır (68, 69). Bu ilaçların kullanımı ön planda prednizona iyi yanıt vermeyen, prednizon azaltılırken relaps gelişen ve KS kullanımına kesin kontrendikasyon olan hastalar için düşünülmelidir. Jeneralize MG hastalarının %50'si 7,5 mg prednizona iyi yanıt verdiği için bu tedavilere geçiş konusunda dikkatli olunmalıdır (70).

Uzun süreli yan etki açısından hangisinin daha riskli olduğu konusunda KS ve nonsteroid immunsupresanlar arasındaki karşılaştırmalar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. İmmunterapi almadan klinik tam remisyon jeneralize MG hastalarının %10-20'sinde sağlanabilirken, timektomi sonrasında %30 hastada tedavisiz takip yapılabilmektedir.

Rituksimab, Musk-Ak pozitif hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir ve erken dönemde başlanmalıdır. AchR-Ak pozitif olan hastalarda etkinliği daha düşük olmakla beraber, diğer tedavilere dirençli hastalarda ve ileri yaş hasta grubunda etkilidir (71). Klinik relapsa veya CD20 pozitif B hücre sayısına göre dozu 4-6 ayda bir verilecek şekilde ayarlanmaktadır (72). Çok düşük bir ihtimal olmakla beraber JC virüs reaktivasyonu sonucu PML gelişmesi haricinde yan etki veya komplikasyon beklenmemektedir.

Eculizumab Ach-Ak pozitif jeneralize MG tedavisinde FDA tarafından onaylanan ilk kompleman inhibitörü mekanizmalı tedavidir. Birçok ülkede dirençli MG de ek tedavi olarak kullanılmaktadır. Hastaların çoğunda klinik düzelme iki hafta içinde başlamaktadır, en yüksek düzeye 3 ayda ulaşmaktadır, 3 yıla kadar stabil seyretmektedir.

Kompleman inhibisyonu tedavilerinde meningokok infeksiyonuna eğilim artmakla beraber MG popülasyonunda insidansı düşüktür (57, 73). Tedavinin başlangıcında ve aralıklı olarak meningokok aşısı düzenli olarak yapılması önerilmektedir. Ravulizumab, eculizumabın farmakokinetik etkinliği değiştirilmiş ve etki süresi uzatılmış formudur. Yarılanma ömrünün uzaması nedeniyle infüzyon aralığı iki ayda bir şeklindedir.

Efgartigimod, FDA tarafından Ach-Ak pozitif MG hastalarında onaylanan ilk FcRn inhibitörüdür. Tedavi infüzyon şeklinde haftada bir tedavi verilerek aylık siklus şeklinde uygulanmaktadır (56). Klinik yanıt ilk hafta ortaya çıkmaktadır, dört haftada maksimum düzeye ulaşmakta ve etkisi sekiz haftaya kadar devam etmektedir. ADAPT Faz 3 çalışmasında efgartigimod, haftada bir uygulanan dört infüzyondan oluşan döngüler halinde verilmiştir. Klinik yanıt genellikle tedavinin ilk haftasında gözlenmiş, dördüncü haftada maksimuma ulaşmış ve ortalama etkinin sekiz haftaya kadar sürdüğü bildirilmiştir (56). Bu nedenle klinik uygulamada optimum doz aralığı netleştirilememiştir. Semptom kontrolü sağlanamayan hastalarda bir seçenek olarak önerilmektedir.

Solunum yolu enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonu haricinde yan etki riski bulunmamaktadır fakat uzun süreli kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Nötropeni ve lökopeni açısından düzenli kan sayımı kontrolü tavsiye edilmektedir.

Plazmaferez ve IVIg tedavisinin kullanımı; kısa süreli olarak orta ve şiddetli MG tablosunda diğer tedaviler için köprü oluşturması, devam tedavisi olarak immunsupresan tedavilerin tolere edilememesi veya yanıtızsız olunması durumunda, preoperatif dönemde ve kriz döneminde tercih edilmektedir (74, 75). Herhangi bir kanıt veya çalışma olmamasına rağmen IVIg tedavisi bazı vakalarda uzun süreli takipte kullanılmaktadır.

Tablo 3. Miyastenia graviste güncel tedaviler (76)

İlaç	Doz		Etki başlama süresi	Yan Etkiler	Yorumlar / İzlem Notları
	Başlangıç	İdame			
Piridostigmin	2 veya 3*60 mg	4*60-120 mg	30-60 dakika	İshal, tükürük artışı, kas seğirmesi	Semptomatik tedavi
Prednizon	20-60 mg/gün	Yavaş azaltılarak 10-20 mg/gün	10-20 gün	Kilo alımı, diyabet, osteoporoz, depresyon ve psikoz	Uzun vadede yan etki riski yüksek, 1 yıl içinde 7,5 mg/gün altına düşürülmeli
Azatioprin	50 mg/gün	150 mg/gün veya 2-3 mg/kg/gün	6-18 ay	Kemik iliği baskılanması, hepatotoksisite, pankreatit, cilt kanseri	Hemogram ve KCFT takibi
IVIg	2 g/kg (2-5 günde)	0.4-1 g/kg, her 1-6 ayda bir	3-10 gün	Baş ağrısı, böbrek fonksiyon bozukluğu, tromboz	IgA eksikliğinde dikkatli olunmalı
Plazmaferez	3-5 işlem	Aylık 1-4 işlem	2-5 gün	Hipotansiyon, aritmi, enfeksiyon	Sepsis ve hipotansiyonda kontrendike, hemogram ve elektrolit takibi
Mikofenolat mofetil	500 mg/gün	500-1500 mg, günde 2 kez	3-12 ay	Lökopeni, teratojenite, lenfoma riski	Hemogram ve KCFT takibi
Takrolimus	1 mg/gün	3 mg/gün	1-6 ay	Hiperlisemi, böbrek toksisitesi, tremor	Kan düzeyi ve böbrek fonksiyonu izlenmeli. Aç karnına alınmalı
Ritüksimab	1 g x 2 doz (2 hafta arayla)	6 ayda bir tekrarlanabilir	1-3 ay	Kemik iliği baskılanması, nadiren PML	Anti-MuSK MG'de etkili. CD19 ve hemogram ile izlem yapılmalı.
Ekulizumab	900 mg/hafta (4 hafta)	1200 mg/2 haftada bir	2-12 hafta	Menenjit riski, baş ağrısı, kas ağrısı	Menenjit aşısı zorunlu. Etki yoksa 3-6 ay sonra bırakılabilir.

IVIg: İntravenöz immünglobulin, KCFT: Karaciğer fonksiyon testi

Subkutan Ig uzun süreli stabil kan düzeyi sağlamaktadır ayrıca venöz uygulamada zorluk olması, infüzyon merkezine ulaşımında zorluk veya hasta tercihi durumlarında kullanılabilir (60). Preoperatif uygulama iyi kontrol sağlanmış hastalarda gerekli olmamaktadır (18). Plazmaferez ve IVIg etkinliği benzer düzeydedir fakat hızlı etkinliği nedeniyle kriz döneminde plazmaferez tercih edilebilir (58). Genellikle uygulama merkezinin koşullarına ve hastanın komorbiditelerine göre tercih yapılmaktadır fakat bazı durumlarda yeterli yanıt alınamazsa ardışık uygulanabilmektedir. Uzun süreli yanıt alabilmek ve atağı engellemek için eş zamanlı immünespresif tedaviler de başlanmalıdır.

Miyastenik kriz; entübasyon veya pozitif basınçlı ventilasyon gerektirecek düzeyde bulber ve solunum kaslarının güçsüzleşmesi olarak tanımlanmaktadır. Yoğun bakım koşullarında tetikleyen faktörler kontrol altına alınarak ve plazmaferez/IVIg uygulanmasını gerektirmektedir. Dispne ve disfajisi belirgin olan hastalar da miyastenik kriz gibi paradoksal solunum, ortopne, aksesuar kas kullanımı, vital ve negatif inspiratuar kapasitede azalma belirtileri açısından yakın monitörize takip edilmelidir.

Noninvaziv ventilasyon entübasyon öncesinde kısa süreli olarak uygulanabilir. Plazmaferez ve IVIg etkisi birkaç gün içinde başlamaktadır, etkinliği azalmadan önce immunterapiler başlanmalıdır. Antikolinesterazlar orofarengal sekresyonları arttırması nedeniyle tercih edilmemelidir. Mekanik ventilasyon tedavisine başlandıktan sonra genellikle yedi güne kadar devam edilmektedir. Ventilatörden ayırmak için vital kapasite, inspiratuar güç, boyun fleksiyonu kriterleri göz önünde bulundurulmalıdır. Sekresyonları atmakta zorlanma, zayıf öksürme ve boyun kaslarında güçsüzlük ekstübasyonun başarısız olacağını göstermektedir bu nedenle tedavi zamanlaması büyük önem taşımaktadır (77).

Timektomi, prednizon tedavisi ile karşılaştırıldığında genç, AchR antikoru pozitif jeneralize MG hastalarında daha başarılı uzun dönem kontrol sağlamaktadır. MGTX çalışması bu etkinliği ortaya koymuştur (3). Seronegatif vakalarda da uygulanabilir fakat Musk-Ak pozitif ve oküler MG gruplarında önerilmemektedir (78). Cerrahi karar verildikten sonra işlem geciktirilmeden planlanmalı ve yara iyileşmesini kolaylaştırmak için prednizon dozu 30 mg/gün'ün altında tutulmalıdır. Vital kapasitesi düşük veya bulber semptomları varsa preoperatif plazmaferez/IVIg uygulanabilir (18).

Komplikasyonun düşük olması, kısa süreli hastane yatışı gerektirmesi, kozmetik görünümün daha iyi olması gibi nedenlerle invaziv timoma olmayan vakalarda birçok merkezde endoskopik cerrahi tercih edilmektedir (79, 80). Postoperatif radyoterapi veya adjuvan kemoterapi ekstra kapsüller timoma yayılımı veya tam rezeksiyon sağlanamaması durumlarında tercih edilmektedir

Oküler MG’de tedavi, günlük yaşamı etkilemeyen hafif semptomlar varsa tedavisiz takip edilebilir veya pridostigmin kullanılabilir. Düşük doz prednizon oküler semptomları büyük oranda azaltmaktadır ve tedaviye erken başlanması sekonder jeneralizasyon riskini azaltmaktadır (81). KS ve pridostigmine rağmen şikayetleri devam eden hastalarda immunoterapilere geçilebilir.

Anti-Musk Ak pozitif MG hastaları klinik olarak diğerlerine göre daha hızlı ilerlemekte ve bulber ve solunum kaslarının tutulumu daha ön plandadır (10). İmmünesupresif tedavilere daha erken dönemde başlanmaktadır ve etkin tedaviler KS, rituksimab ve plazmaferezdir (60, 71, 82).

Dirençli MG, yeterli doz ve sürede kullanılmasına rağmen KS’lere ve diğer immünesupresan ilaçlara yetersiz yanıt veya intolerans, immunoterapi dozunun azaltılamaması veya aralıklı olarak IVIg ve plazmaferez tedavisine ihtiyaç duyulması şeklinde tanımlanmaktadır. Yeni başlangıçlı şiddetli kas güçsüzlüğü olan hastalarda IVIg, efgartigimod, plazmaferez ve immünesupresanlar ile tedaviye başlamak önerilmektedir. Bu tedavilere hızlı başlanması yüksek doz KS kullanımını azalttığı için özellikle diyabeti olan hastalar için de iyi bir seçenektir (83).

Bu hastaların tedavisinde ekuluzimab, ravulizumab, efgartigimod, rituksimab, siklofosfamid veya yeni geliştirilen tedaviler kullanılabilir. Bu basamaklara geçmeden önce klinik bulguların sadece MG’ye bağlı olduğundan ve kullanılmış olan ilaçların yan etkisinden olmadığından emin olunmalıdır. Uzun süreli takip ve tedavi edilen bazı hastalarda güçsüzlük dalgalanma göstermeden aynı şekilde kalabilmektedir, gereksiz müdahalelerden kaçınmak için bu durumun tespiti önemlidir.

Uzun süreli KS kullanımını azaltmak için yeni tedaviler üzerinde çalışılmaktadır. Yeni geliştirilen tedavilerin daha hızlı etki etmesi ve yan etkilerinin daha az olması gibi avantajlar bulunmaktadır. Ekuluzimab, efgartigimod, ravulizumab klinik başarısı yeni kompleman ve FcRn inhibitörlerinin geliştirilmesinin önünü açmıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Miyastenia graviste yeni geliştirilen tedavi seçenekleri (84)

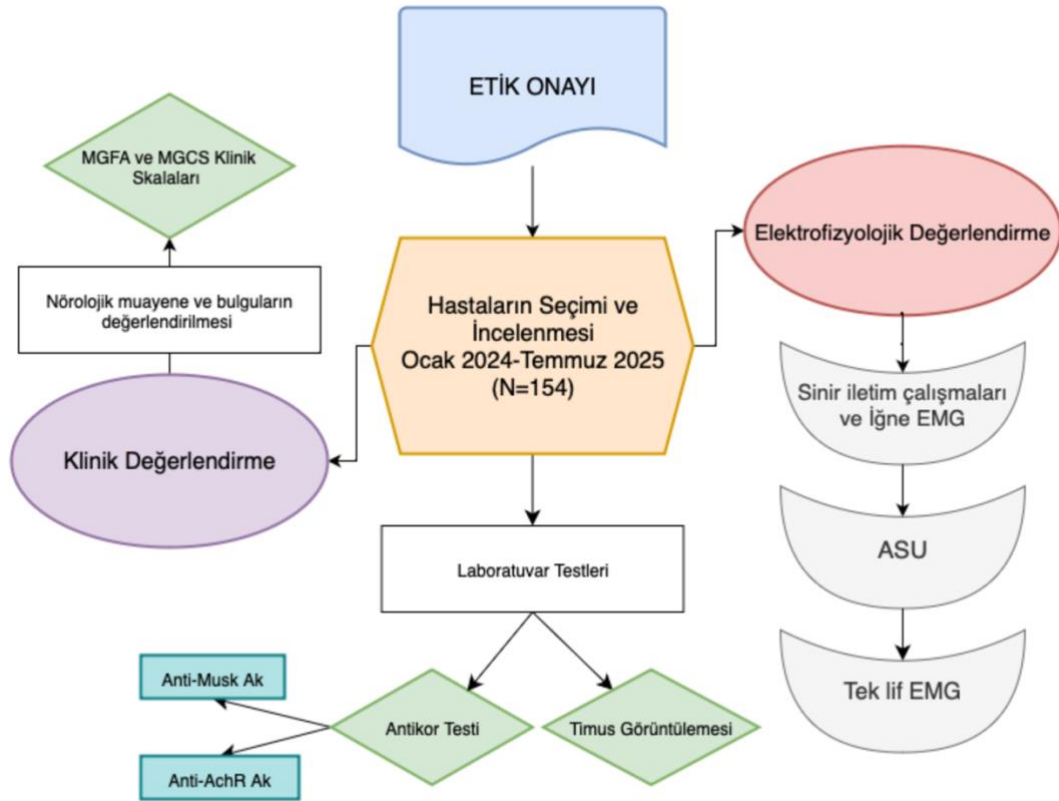
Tedavi Grubu	
Kompleman İnhibitörü	Zilukoplan
Neonatal Fc Reseptörü (FcRn) İnhibitörleri	Batoklimab, Nipokalimab, Rozanoliksizumab
B Lenfosit Azaltma Tedavileri	Obinutuzumab, Ofatumumab, Ublitüksimab, Blinatumomab, Inebilizumab
Sitokin İnhibitörleri	Satralizumab, Tosilizumab
Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri	Ruksolitinib, Barisitinib, Tofasitinib
Proteazom İnhibitörü	Bortezomib
Asetilkolinesteraza Karşı Antisens Oligonükleotid	Monarsen
Hücrel ve Gen Tedavileri	Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Kimerik Antijen Reseptörlü T Hücre (CAR-T) Tedavisi

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Hastaların Seçimi

Çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi 22.11.2023 tarihli etik kurulundan E-54022451-050.05.04-132043 numaralı karar ile onay alındı (Ek 1). Çalışmaya katılacak her hastadan ve sağlıklı kontrol grubundan çalışmanın amaç ve içeriğini belirten aydınlatılmış onam formu ile onam alındı

MG ön tanısıyla laboratuvarımıza yönlendirilen ve araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya alındı. 154 hasta incelendi. Hastaların nörolojik muayeneleri, anti-ACh Ak ve anti-MuSK Ak düzeyleri, kontrastsız toraks BT incelemeleri yapıldı. MGCS ve MGFA skorları hesaplandı. ASU testleri yapıldı, negatif bulunduğu tek lif EMG incelemeleri yapıldı.



Şekil 7. Çalışma akış şeması. *Anti- AChR Ak: Asetilkolin reseptör antikor; ASU, Ardışık Sinir Uyarımı; Anti-MuSK Ak; Anti Muscle-Specific Kinase antikor; EMG, Elektromiyografi; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America; MGCS, Myasthenia Gravis Composit Scale; N, hasta sayısı*

3.2. Çalışmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Dahil Etme Kriterleri

- 18 yaşından büyük olmak,
- MG ön tanısıyla EMG laboratuvarına yönlendirilmiş olmak,
- Elektrofizyolojik incelemeyi engelleyecek bir hastalığın olmaması.

Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük olmak,
- ASU'yu etkileyebilecek bir ilaç kullanıyor olmak,
- Botulinum toksini enjeksiyonu yapılmış olması.

3.3. Klinik Değerlendirme

Nörolojik muayene, yorma testi, pitozu olan olgularda buz testi, AKEİ olan pridostigmin yanıtına bakıldı.

“Amerika Miyastenia Gravis Vakfı klinik sınıflandırması” (MGFA) ve “Miyastenia gravis bileşik değerlendirme ölçeği” (MGCS) uygulandı (Tablo 9, 10).

3.4. Laboratuvar Değerlendirmesi

3.4.1. Antikor Testi

MG kliniği bulunan hastalardan 37'sinde anti-asetilkolin ve 18'inde anti-MuSK antikorlarına bakıldı. Pozitiflik durumuna göre 4 gruba; Anti-asetilkolin reseptör antikor pozitif, Anti-MuSK antikor pozitif, çift pozitif ve seronegatif olarak ayrıldı.

3.4.2. Timus Görüntülemesi

MG hastalarında timoma saptanma oranı 1/3 olması nedeniyle rutin değerlendirme olarak timoma araştırması yapıldı (1). Görüntüleme yöntemi olarak toraks bilgisayarlı tomografi tercih edildi. Ayrıca tarafımıza yönlendirilmiş olan 3 timoma takipli hasta grubunda da MG araştırması yapıldı. Hastalar görüntüleme sonucuna göre; normal inceleme-timus kalıntısı olmayan, timik hiperplazi saptanan ve timoma tespit edilen şekilde üç grupta değerlendirildi.

3.5. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Elektrofizyolojik incelemeler, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG laboratuvarında, Natus Nicolet EDX EMG/ NCS/ EP Synergy model (5 kanallı) ve Natus Dantec EMG/ NCS/ EP Keypoint model (4 kanallı) EMG cihazları kullanılarak yapıldı. Sinir iletim çalışmaları ve ASU'da kayıt için tek kullanımlık yapışkan elektrodlar kullanıldı. Uyarım için yüzeysel erişkin tipi eęer elektrod kullanıldı. İğne EMG'sinde konsantrik iğne EMG'si kullanıldı. Tek lif EMG incelemesi Natus Nicolet EDX EMG/ NCS/ EP Synergy model (5 kanallı) cihazı ile konsantrik iğne elektrodu kullanılarak yapıldı. Alt frekans filtresi 1000Hz olarak ayarlandı.

3.5.1. Rutin Sinir İletim alışmaları ve İğne Elektromiyografisi

Duyusal iletim çalışmalarında genlik 20 μ V olarak ayarlandı. Bir ift kayıt elektrodu aralarındaki uzaklık 2,5-4 cm olacak şekilde yerleştirildi. Duyusal çalışmalarda; 100 veya 200 μ s süreli akım uygulandı ve normal duyusal sinirlerin çoğunda supramaksimal uyarıma ulaşmak için 5-30 mA aralığında akım şiddeti uygulandı. Başlangıç latansı, tepe latansı, amplitüd, süre, iletim hızı parametreleri kaydedildi.

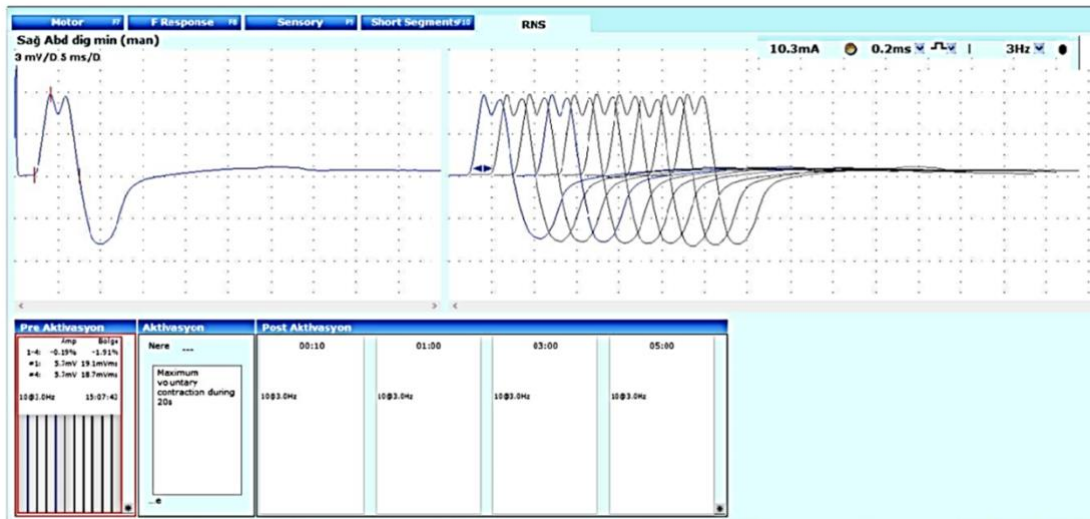
Motor iletim çalışmalarında genlik 2-5 mV arasında ayarlandı. Aktif kayıt elektrodu (G1) kas göbeğinin merkezine (motor son plak üzerine), referans elektrod (G2) distalde kas tendonu üzerine yerleştirildi. Elektrik uyarım süresi ortalama 0,2 ms olarak ayarlandı. Latans, amplitüd, alan, süre, iletim hızı parametreleri kaydedildi.

İğne EMG'si tek kullanımlık konsantrik EMG iğnesi kullanılarak uygun kas seçilip alkolle temizlendikten sonra iğne uygun giriş yerinden batırıldı. İğnenin uygun yerde olduğu hafif bir kasılma ile keskin şekilli motor ünite potansiyellerinin görölmesi ile anlaşıldı. Giriş aktivitesi ve istirahatteki spontan aktivite değerlendirildi. Daha sonra hastadan kasını kasmaı istenerek motor ünite aksiyon potansiyelleri değerlendirildi.

3.5.2. Ardışık Sinir Uyarım Testi

Hasta supin yatış pozisyonunda olacak şekilde ayarlandı ve incelenen kas uygun şekilde stabilize edildi. Ekstremitte ısı en az 32°C olacak şekilde korundu. Oda ısı 22–24°C arasında sabit tutuldu. ASU testi nasalis, digastrikus anterior, OOC, trapezius, deltoid, EİP, APB, ADM kaslarında yapıldı (Şekil 10).

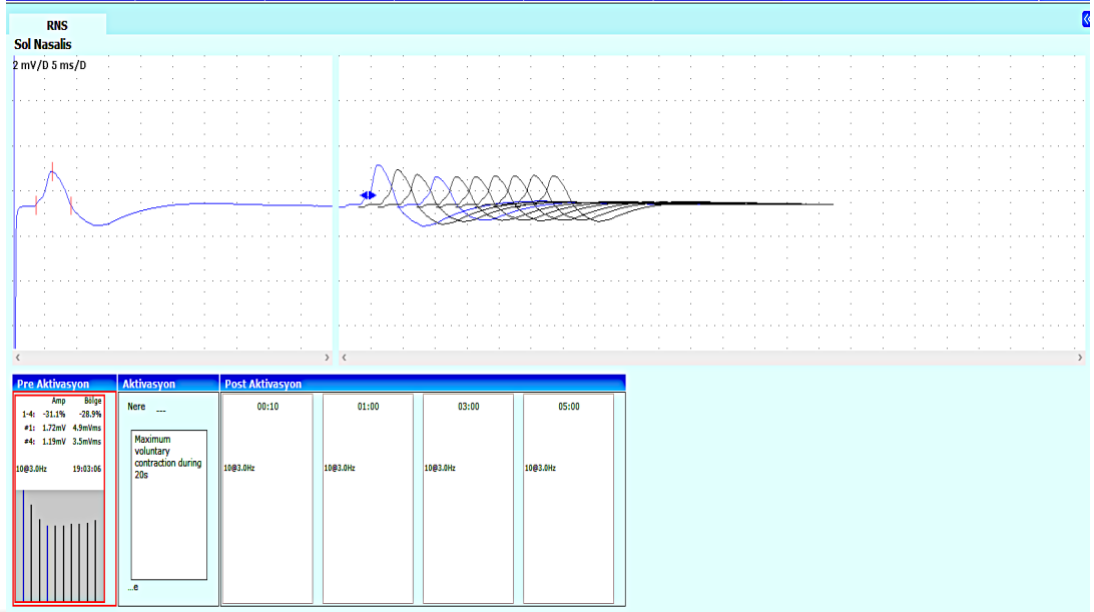
Supramaksimal uyarım ile maksimum BKAP elde edildi. 1 dakika beklendikten sonra 3Hz frekansında, 10 ardışık uyarım yapıldı. İstirahat durumunda anlamlı dekrement saptanmadıysa yorma testi uygulandı. 30 sn izometrik maksimal kasıdan hemen, 1, 3 ve 5 dakika sonra ASU tekrarlandı. BKAP amplitüdünde 1 ve 4. uyarımlar arasında amplitüd ve alan farkı yüzde olarak hesaplandı. %10 ve üzerinde düşme anlamlı kabul edildi.



Şekil 8. Ardışık sinir uyarım testi. Sağ abduktör digiti minimi kasından kayıt, ulnar sinirin bilek seviyesinden 3 Hz, supramaksimal şiddette elektrikle uyarımıyla elde edilen bileşik kas aksiyonu potansiyelleri. 1. ve 4. yanıt amplitüdüleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

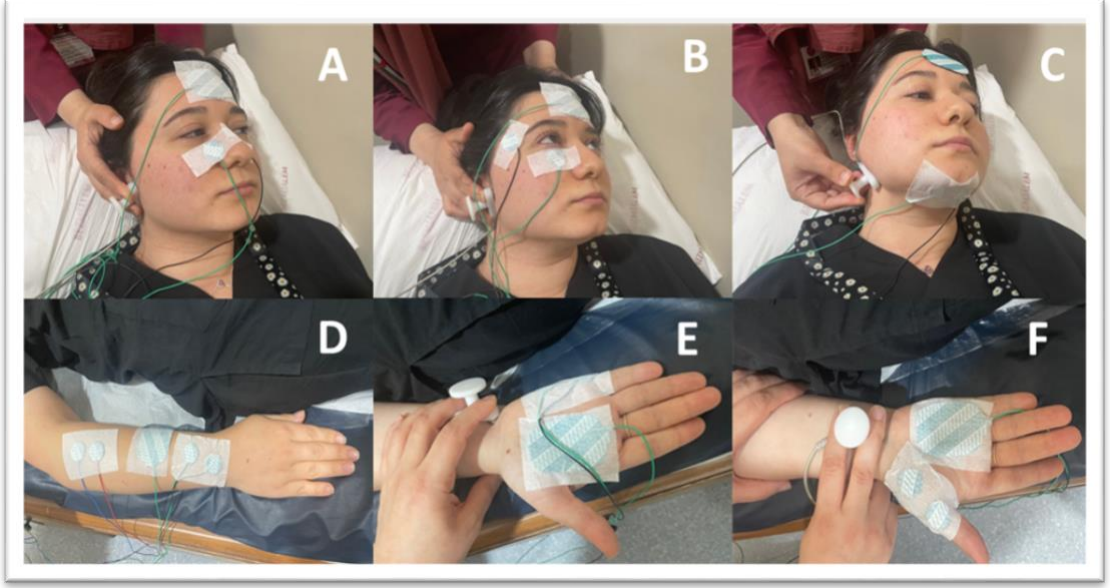
Kayıt, referans elektrodlarının yerleştirilmesi ve ilgili kasın uyarılmasında kullanılan teknikler:

- **Nasalis kası incelemesinde;** aktif kayıt elektrodu nasalis kası üzerine yerleştirildi, referans elektrod karşı nasalis kasına yerleştirilerek, n. fasiyalis tragus hizasından uyarıldı (Şekil 10-A).



Şekil 9. Ardışık Sinir uyarım testi. Sol nasalis kasından kayıt, sol fasiyal sinirin tragustan uyarımıyla. 3 Hz, 10 uyarı. 1. ve 4. Yanıtların amplitüd ve alanları arasında oran hesaplanmıştır. Amplitüdde %31,1, alanda %28,9 düşme görülmüştür.

- **OOO kası incelemesinde;** aktif kayıt elektrodu OOO kasının alt dış kısmına, referans elektrodu ise burun kenarına yerleştirildi. N. fasiyalis kulağın ön kısmından uyarıldı (Şekil 10-B).
- **Digastrikus anterior kas incelemesinde;** Aktif kayıt elektrodu digastrik kasın anterior karnı üzerine yerleştirildi. Referans elektrodu mandibula altına yerleştirildi. N. mylohyoideus (n. mandibularis dalı) mandibula köşesi hizasından uyarıldı (Şekil 10-C).
- **Deltoid kas incelemesinde;** Aktif kayıt elektrodu deltoid kasın orta kısmına (akromion ve deltoid tuberositas arası) yerleştirildi. Referans elektrodu kasın distal kısmına, humerus üzerindeki lateral epikondile yakın bölgeye yerleştirildi. N. aksillaris, omuzun arka-yan kısmından uyarıldı.
- **Trapezius kası incelemesinde;** aktif kayıt elektrodu trapez kasın üst kısmına, referans elektrod omuza (akromion üzerine) yerleştirildi ve sternokleidomastoid kasın arka kenarından spinal aksesuar sinir uyarıldı.



Şekil 10. Ardışık sinir uyarım testi. *Nasalis* (A), *orbikularis oküli* (B), *digastrikus anterior* (C), *ekstensör indisis proprius* (D), *abduktör digiti minimi* (E) ve *abduktör pollisis brevis* (F) kaslarından yapılan kayıtlar.

- **EİP kası incelemesinde;** Aktif kayıt elektrodu işaret parmağının ekstansiyonunu sağlayan kasın önkol arka yüzündeki belirgin kısmına yerleştirildi. Referans elektrodu parmak sırtına yerleştirildi. N. radialis'in posterior interosseöz dalı, dirsek hizasından uyarıldı (Şekil 10-D).
- **APB kası incelemesinde;** Aktif kayıt elektrodu tenar bölgesinde, abductor pollicis brevis kası üzerine yerleştirildi. Referans elektrodu baş parmak proksimal falanksına yerleştirildi. N. medianus bilek hizasından uyarıldı (Şekil 10-F).
- **ADM kası incelemesinde;** aktif kayıt elektrodu ADM kasının üzerine referans elektrod kasın tendonu üzerine yerleştirildi ve n. ulnaris el bileği düzeyinden uyarıldı (Şekil 10-E).

3.5.3. Tek Lif EMG İncelemesi

Tek lif EMG incelemesi konsantrik iğne elektrodu kullanılarak yapıldı. Alt frekans filtresi 1000 Hz, üst frekans filtresi 10 kHz olacak şekilde ayarlandı. İstemli kası sırasında frontalis, EDC, OOC kaslarından bir veya ikisinden inceleme yapıldı. 20 tek lif çiftinden 3'ünün ve/veya ortalama jitter değerinin yüksek olması NMB iletiminde aksama olduğunu gösterdi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler ve grafikler Microsoft Excel programı 2021 sürümü (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) kullanılarak yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Sayısal veriler normal dağılım gösteriyorsa ortalama \pm standart sapma (minimum – maksimum), normal dağılmıyorsa medyan (minimum-maksimum), kategorik veriler frekans (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

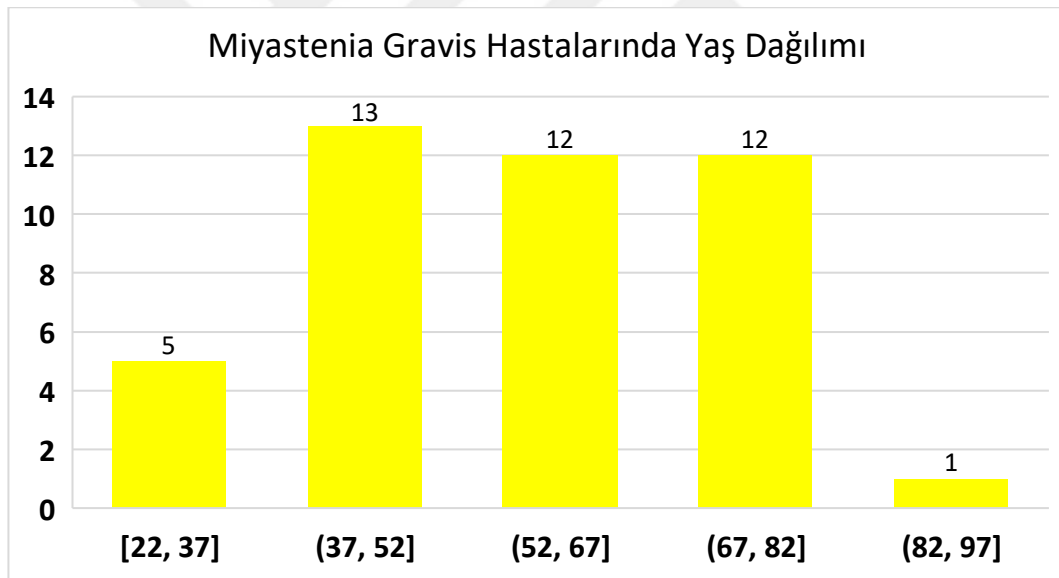
ASU testinde dekrement saptanan ve saptanmayan hastalar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Kasların dekrement sonuçları Ki-kare testi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler ve Klinik Değerlendirme Sonuçları

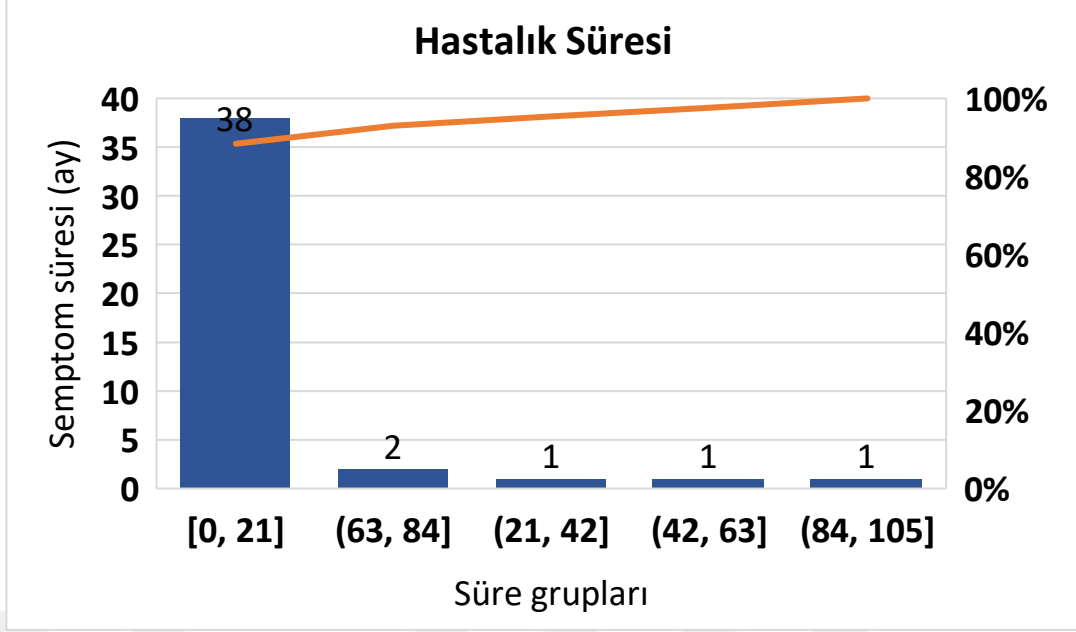
1 Ocak 2024 ve 1 Temmuz 2025 tarihleri arasında Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran 154 hasta (60 erkek) MG ön tanısı ile Elektrofizyoloji Laboratuvarında incelendi, 43 hastaya (25 erkek) MG tanısı koyuldu. Hastaların 26'ında ASU'da anlamlı dekrement saptandı. ASU negatif olan hastalara tek lif EMG yapıldı, 17 hastada tek lif EMG'de NMB iletiminde bozukluk saptandı.

MG tanısı alan hastaların yaş ortalaması $56,3 \pm 15,1$ (22-85) yılı (Şekil 11). Şikâyetin başlangıcından incelemeye kadar geçen süre ise hasta grubunda ortalama olarak 13 ± 24 aydı (Şekil 12).



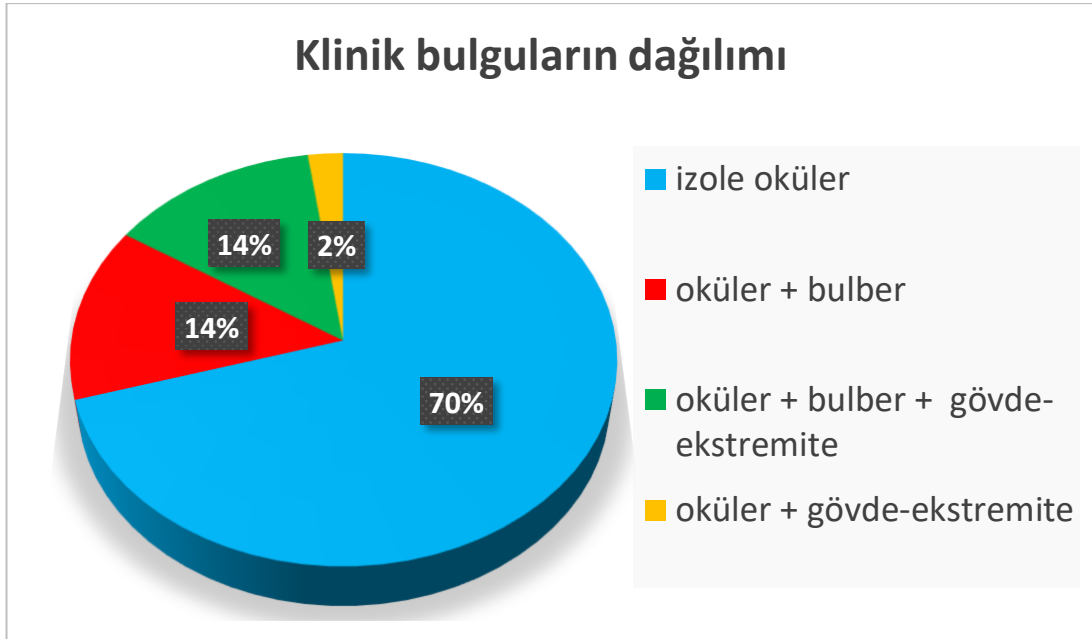
Şekil 11. Hastaların yaş (yıl) dağılım histogramı. En çok 37-52 yaş aralığında hasta vardı.

30 hastada eşlik eden başka hastalıklar vardı. En sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (11) ve tiroid bozuklukları (9) idi.



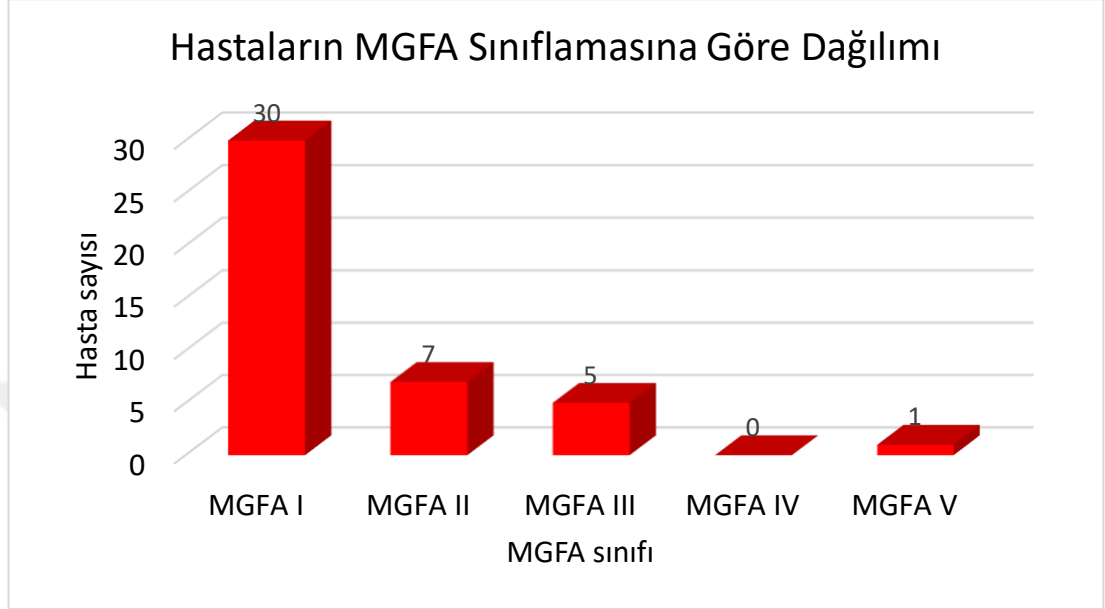
Şekil 12. Hastaların ilk semptomundan EMG yapılana kadar geçen süre (ay) histogramı.

Hastaların inceleme sırasındaki klinik bulguların dağılım bölgeleri değerlendirildiğinde hepsinde oküler tutulum olduğu görüldü; bunu bulber (12) ve gövde-ekstremitte (7) tutulumu izledi (Şekil 13). İzole okülotomotor tutulum olan hasta sayısı 26 idi.

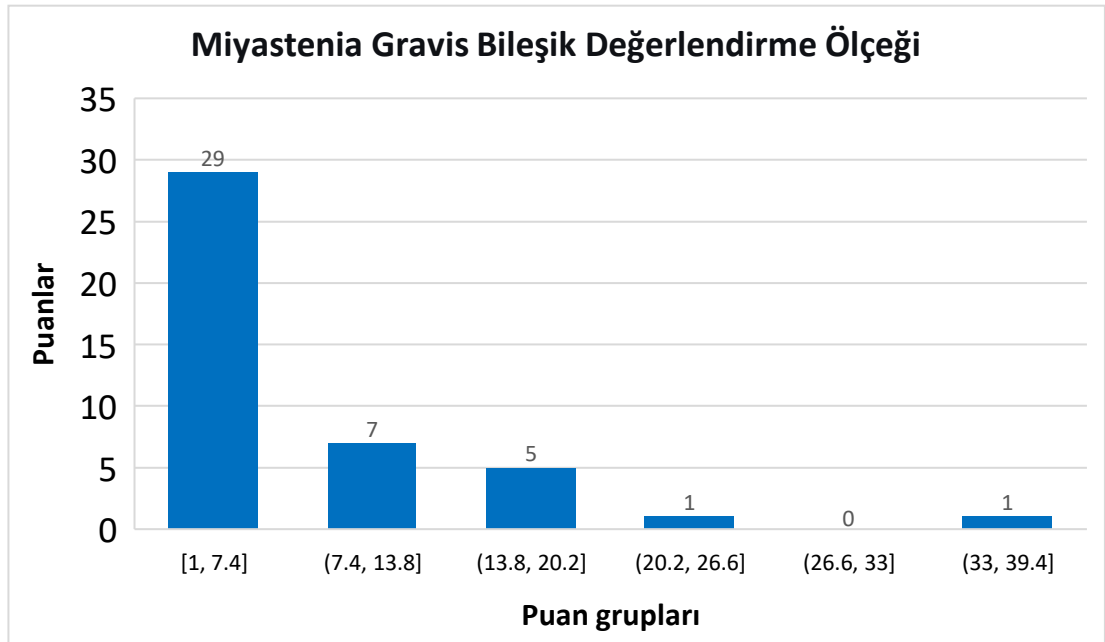


Şekil 13. EMG incelemesi sırasındaki klinik tutulum bulgularının bölgesel dağılımı.

MGFA sınıflamasına göre 30 hasta MGFA I grubunda yer alıyordu (Şekil 14). MGCS puanları 1 ila 34 arasında (median değer 7) değişiyordu (Şekil 15); hastaların 32'sinde 10 ve altındaydı.



Şekil 14. Hastaların Amerika Miyastenia Gravis Vakfı (MGFA) klinik sınıflandırmasına göre dağılımı.



Şekil 15. Miyastenia Gravis Bileşik Değerlendirme Ölçeği puanlarının histogramı.

Antikor testi sonuçlarına göre Anti-AchR Ak pozitif olan hasta sayısı 18, negatif olan 19 ve sonucu bilinmeyen hasta sayısı 6 idi. Anti-MuSK Ak testinde pozitif hasta sayısı 3, negatif olan 15 ve sonucu bilinmeyen hasta sayısı 25 idi. Çift seronegatif olan 10 hasta vardı. Antikor durumuna göre hastaların demografik ve klinik özellikleri **Tablo 5**'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların antikor sonuçlarına göre demografik ve klinik özellikleri

	AchR Ak +	MuSK Ak +	Çift negatif
	n=18	n=3	n=10
Yaş ortalaması (yıl, ortalama \pmSD)	59 \pm 17	48 \pm 20	52 \pm 15
Cinsiyet (sayı)	13E/5K	2E/1K	7E/3K
MGFA grupları (sayı)			
I	10	0	9
II	4	3	0
III	3	0	1
V	1	0	0
MGCS (median)	7	13	3.5
Klinik bulgular (sayı)			
sadece oküler	10	0	9
oküler + bulber	3	3	0
oküler + bulber + gövde-ekstremité	5	0	1
oküler + gövde - ekstremité	0	0	0

AchR Ak: Asetilkolin reseptör antikor, MGFA: Amerika Miyastenia Gravis Vakfı, MGCS: Miyastenia gravis bileşik değerlendirme ölçeği, MuSK Ak: Muscle-Specific Kinase antikor n: hasta sayısı, SD: standart deviasyon

Hastalarımızın 5'inde timik hiperplazi vardı, 19 hastanın timus görüntülemesi normaldi. Timoma saptanan yoktu.

4.2. Elektrofizyolojik Bulguların Değerlendirilmesi

Duyusal ve motor sinir iletim çalışmalarında 4 hastada duyuşal, 1 hastada duyuşal-motor polinöropati, 5 hastada karpal tünel sendromu ile uyumlu bulgular mevcuttu.

4.2.1. Ardışık Sinir Uyarımı Testi ile İlgili Bulgular

Yirmi altı hastada (19'u erkek) ASU testinde en az 1 kasta anlamlı seviyede (\geq %10) dekrement saptandı. Bu hastaların yaş ortalaması 58 \pm 16 yıld (22-85). Şikâyet başlangıcı ile inceleme tarihi arasında geçen süre 1 ile 24 ay arasında (median 2 ay) değişiyordu. MGFA sınıflamasına göre çoğu (15 hasta, %58) I. sınıfta yer alıyorlardı.

Dekrement saptanmayan grupta ise 15 hasta (%88) MGFA I sınıfındaydı [$\chi^2(1) = 5.57$, $p = 0.018$] (Tablo 7). Dekrement saptananların kliniği daha ağırdı (Tablo 7). ASU testinde dekrement saptananların MGCS puanları, saptanmayanlara göre yüksekti (median değerler sırayla 7 ve 3; $U = 115.5$, $p = 0.006$).

ASU testinde dekrement saptanan hastaların klinik tutulum bölgeleri incelendiğinde, tüm hastalarda okülomotor tutulum mevcuttu. Bununla birlikte, 5 hastada oküler ve bulber, 1 hastada oküler ve gövde-ekstremitte tutulumu, 6 hastada ise üç bölgede birden kas tutulumu saptandı. ASU pozitif hastalarda en yüksek dekrement oranı %92 ile OOC kasında gözlemlendi. Nasalis ve digastrikus anterior kaslarında ise dekrement oranı %61 ile eşit olarak bulundu. En düşük dekrement ise %18 ile ADM kasında saptandı (Tablo 8).

Tablo 6. Ardışık sinir uyarım testinde dekrement saptanması ile Amerika Miyastenia Gravis Vakfı klinik sınıflamasının karşılaştırılması

MGFA Sınıfı	ASU pozitif (n=26)	ASU negatif (n=17)
I	15	15
II	6	1
III	4	1
V	1	0

ASU: Ardışık sinir uyarımı

Tablo 7. Ardışık sinir uyarımında incelenen kaslarda dekrement saptanma oranları

Kas	N	Dekrement		Pozitiflik oranı
		Var	Yok	
Nasalis	23	14	9	%61
Orbikülaris oküli	25	23	2	%92
Digastrikus anterior	18	11	7	%61
Abdüktör pollisis brevis	17	5	12	%29
Abdüktör digiti minimi	17	3	14	%18
Trapezius	12	6	6	%50
Ekstensör indisis proprius	18	9	9	%50

N: sayı

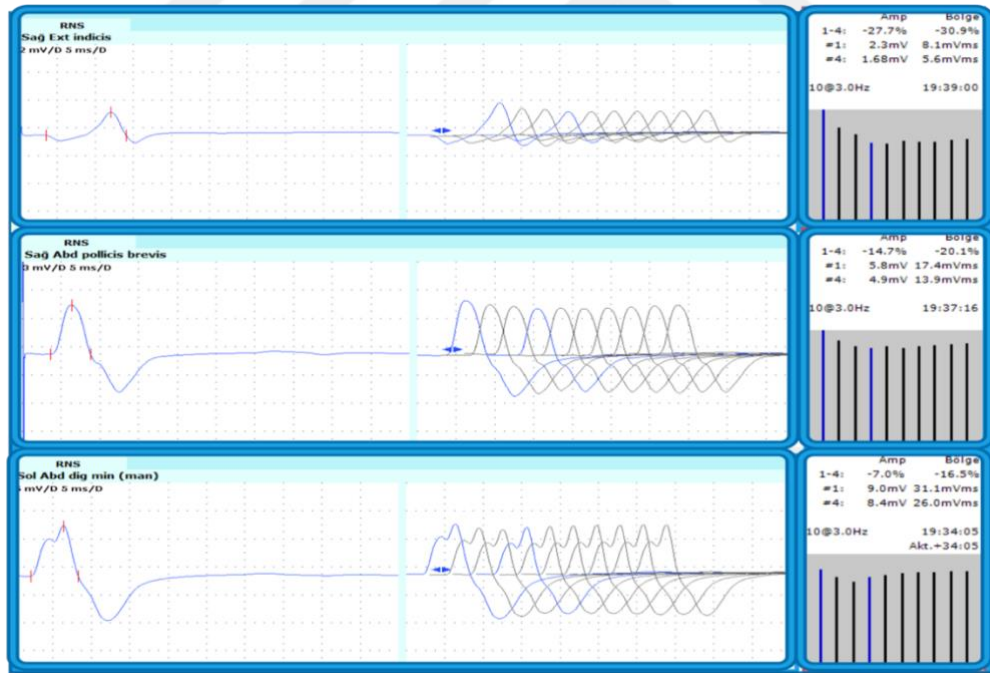
4.2.1.1. Ekstremitte Kaslarında Ardışık Sinir Uyarım Testi Bulgularının Karşılaştırılması

EİP, ADM ve APB kaslarındaki dekrement oranları Tablo 9'da gösterilmiştir. Diğer 2 kasta dekrement saptanmazken EİP'de anlamlı dekrement saptanan 4 hasta vardı, bu sayı APB için 1, ADM için 0 idi.

Tablo 8. Ardışık sinir uyarım testinde ekstremite kaslarındaki dekrement oranlarının karşılaştırılması

Hasta No	EİP (%)	APB (%)	ADM (%)	Hasta No	EİP (%)	APB (%)	ADM (%)
1	%28	%39	%8	10	%19	%11	%7
2	%13	%0	%2	11	%0	%0	%0
3	%1	%1	%1	12	%3	%1	%1
4	%12	%11	%13	13	%23	%6	%1
5	%1	%1		14	%4	%0	%0
6	%13	%5	%1	15	%0		
7	%4	%1	%3	16	%1	%15	%0
8	%34	%8	%5	17	%23	%24	%18
9	%18	%5	%11	18	%1	%1	%2

ADM: Abduktör digiti minimi, APB: Abduktör pollis brevis, EİP: Ekstensör indicis proprius



Şekil 16. Oküler bulgularla ortaya çıkan miyastenia gravisi olan 53 yaşındaki bir hastanın distal ekstremite kaslarının ardışık sinir uyarımı testi

4.2.1.2. Yüz Kaslarında Ardışık Sinir Uyarım Testi Bulgularının

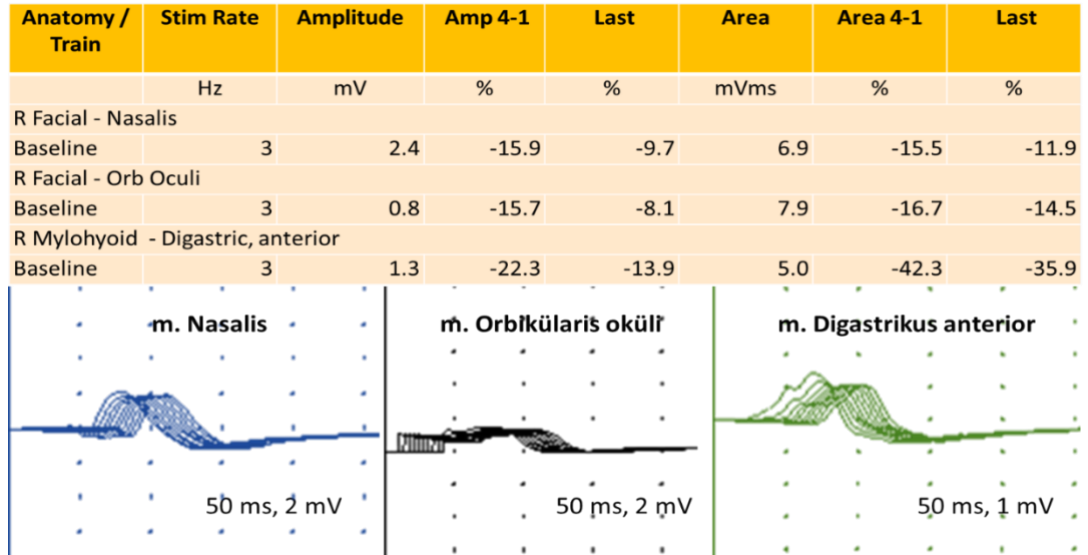
Karşılaştırılması

Digastrikus anterior, nasalis ve OOC kaslarındaki dekrement oranları Tablo 10'da gösterilmiştir. Diğer 2 kasta dekrement saptanmazken digastrikus anterior kasında anlamlı dekrement saptanan 1 hasta vardı, bu sayı OOC için 3, nasalis için 0 idi.

Tablo 9. Ardışık sinir uyarım testinde yüz kaslarındaki dekrement oranlarının karşılaştırılması

Hasta No	Dig. Ant. (%)	Nasalis (%)	OOC (%)	Hasta No	Dig. Ant. (%)	Nasalis (%)	OOC (%)
1	%18	%8	%15	10	%17	%3	%13
2	%7	%2	%33	11	%6	%12	%20
3	%43	%30	%19	12	%5	%11	%28
4	%13	%1	%4	13	%4	%1	%20
5	%22	%16	%16	14	%20	%25	%30
6	%1	%2	%23	15	%17		%11
7	%43	%43	%48	16	%9	%18	%18
8	%0	%14	%29	17	%11	%10	%17
9	%17	%14	%56	18	%12	%14	%10

Dig. Ant: Digastrikus anterior, OOC: Orbikularis okülü

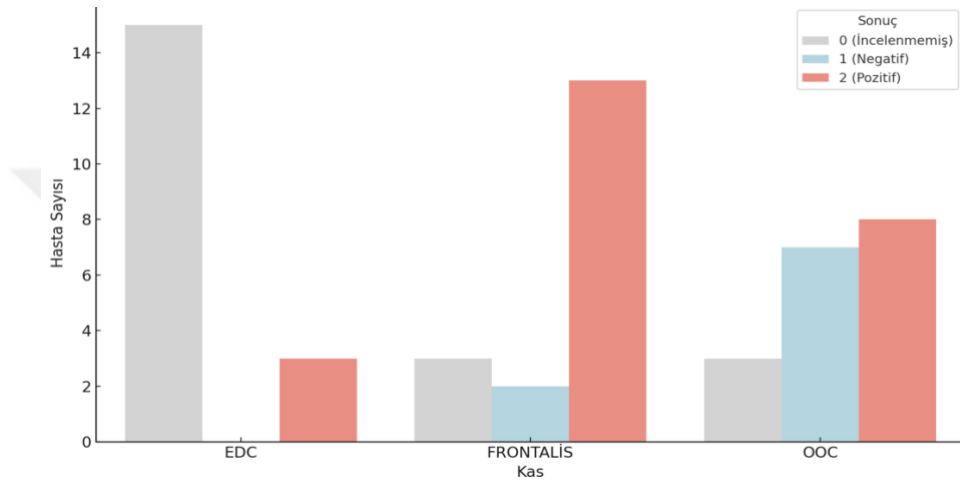


Şekil 17. Bulber ve oküler bulgularla ortaya çıkan miyastenia gravis olan 67 yaşındaki bir hastanın ardışık sinir uyarım testi bulguları

4.2.2. Tek Lif Elektromiyografi Testi ile İlgili Bulgular

MG tanısı alan hastaların 19'una tek lif incelemesi yapıldı. Sadece işlem den önce pridostigmin tedavisi başlanmış olan 1 hastada jitter saptanmadı. 13 hastada Anti-AchR antikoru bakıldı ve 4 (%22) hastada pozitiflik mevcuttu.

EDC, OOC, frontalis kaslarında inceleme yapıldı, pozitiflik oranı en yüksek olan kas Frontalis kasydı (Şekil 20).



Şekil 18. EDC, frontalis ve OOC kaslarının tek lif pozitiflik oranlarının karşılaştırılması EDC; *Ekstensör digitorum komunis*, OOC; *Orbikularis okuli*

Muscle		N	Jitter	MIPI	MCD	MSD	Block	FR
			µs	µs	µs	µs		Hz
R Extensor digitorum communis	# Pairs	6						
	% Blocked						100	
	Mean		137	1124	140	146	-	22
	Median		145	777	145	149	-	22
	1.1 Pair	58	150	1805	159	158	15	18
	4.1 Pair	52	144	711	144	150	28	18
	6.1 Pair	51	117	843	117	118	27	28
	10.1 Pair	60	150	2328	155	181	33	25
	22.1 Pair	129	117	509	117	123	89	26
	23.1 Pair	81	146	546	146	149	23	18

Şekil 19. Tek lif elektromiyografisi. Sağ ekstensör digitorum komunis kasından konsantrik iğne elektrod ile kaydedilen 6 tek lif çiftinin tümünün jitter değeri çok yüksektir, 6 lif çiftinde de blok görülmüştür.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda MG tanısında kullanılan ASU testi farklı kas gruplarında değerlendirilmiş, özellikle literatürde daha önce detaylı incelenmemiş olan EİP ve diğastrikus anterior kaslarının tanısal katkısı araştırılmıştır. Elde edilen bulgular, okülomotor veya okülomotor ve bulber tutulumu olan hastalarda tanı duyarlılığı en yüksek olan kasın OOC olduğunu göstermiştir. OOC ve nasaliste anlamlı dekrement saptanmayan bulber tutulumu belirgin olan hastalarda diğastrikus anterior kasının ek katkısı olacağı görülmüştür. Jeneralize MG hastalarında ise distal el kaslarından en yüksek duyarlılığa sahip kasın EİP olduğu görülmüştür. Bunu APB izlemiştir. Uyarım ve kayıt elektrodlarını sabit tutmanın en kolay olduğu kas ADM'dir, ancak duyarlılığı düşüktür. Tek kullanımlık yapışkan elektrodlarla hem uyarım hem de kayıt elektrodları bandlarla sabitlenerek artefaktsız cevaplar elde edilebildiğinden EİP kasının tercih edilebileceği görülmüştür. Bu durum, MG tanısında kullanılan kas seçiminin çeşitlendirilmesinin tanısal duyarlılığı artırabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda ASU yapılan 37 hastanın 26'sında pozitiflik saptanmış olup tanı koyduruculuk oranı %70,3 olarak bulundu. Bu oran literatürde bildirilen duyarlılık aralıkları ile uyumludur; ASU testinin jeneralize MG'de duyarlılığı kas seçimi ve cut-off değerine bağlı olarak %30–80 arasında değişmektedir (13). Sirin ve ark. en az dört kasın incelendiği serilerinde %77 oranında pozitiflik bildirmiş, CN-jitter ile kombine edildiğinde tanısal değer %93'e yükseldiğini raporlamışlardır (38). Bou Ali ve ark. ise en az altı kasın çalışıldığı seride oküler MG'de %67, jeneralize MG'de %89 oranında pozitiflik bulmuşlardır (40). Çalışmamızda MGFA sınıf I olguların yüksekliği ve \geq %10 dekrement eşik değerinin kullanılması duyarlılığın literatüre göre nispeten düşük kalmasına neden olabilir; çünkü dekrement yanıtı hastalık şiddetiyle paralel artış göstermekte ve %7 cut-off kullanıldığında duyarlılığın arttığı gösterilmiştir (13). Bununla birlikte, yüz kaslarının öncelikli olarak çalışılması ve kas sayısının artırılmasıyla elde edilen bu oran, literatürde bildirilen değerlerle genel olarak uyumludur.

Çalışmamızda en yüksek dekrement oranı OOC kasında saptanmıştır. Tüm hastalarda okülomotor tutulum mevcuttu. ASU'da hastalığın etkilediği kasların incelenmesi pozitiflik oranını arttırmaktadır (38, 75). Bu bulgu, literatürde geniş biçimde desteklenmektedir. Zambelis ve ark., 115 MG hastasında yaptıkları çalışmada OOC kasının oküler tipte en yüksek duyarlılığa sahip kas olduğunu ve %78'e varan oranlarda pozitiflik gösterdiğini bildirmişlerdir (11). Çalışmamızdaki sonuçlar, bu verilerle uyumluluk göstermektedir. Benzer şekilde, Pasnoor ve ark. da OOC kasının %79 oranında duyarlı olduğunu, özellikle oküler bulguları olan hastalarda ilk tercih edilmesi gereken kas olduğunu vurgulamışlardır (10). Bizim çalışmamızda da OOC kasının yüksek pozitiflik oranı, tanısal değerini bir kez daha teyit etmektedir. İkinci en yüksek pozitiflik oranı ise nasalis kasında bulunmuştur. Costa ve ark.'nın jeneralize MG hastalarında nasalis kasını değerlendirdikleri çalışmalarında duyarlılığı %54–60 aralığında buldukları rapor edilmiştir (5). Bizim verilerimiz de bu aralıkla uyumludur. Bununla birlikte, yüz kaslarının kozmetik cerrahi ve botulinum toksini uygulamalarından dolayı her zaman kullanılamaması, alternatif kasların araştırılmasını gerekli kılmaktadır (14).

Sadece bulber tutulum gösteren MG hastalarında literatürde dekrement yanıtlarının daha düşük oranlarda saptandığı bildirilmektedir (85). Bizim serimizde de benzer şekilde bu grupta ASU duyarlılığı nispeten düşüktü. OOC ve nasalis kasları tanısal açıdan en yüksek duyarlılığa sahip kaslar olarak öne çıksa da, her iki kasın da negatif olduğu bir olgumuzda digastrikus anterior kasında belirgin dekrement saptandı. Bu bulgu, digastrikus anterior kasının özellikle okülobulber bulguları baskın ve diğer yüz kaslarında dekrement izlenmeyen olgularda tanısal katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Yıldırım ve ark.'nın 32 jeneralize MG hastası üzerinde yaptığı çalışmada nasalis kasının %68,8 oranında, OOC kasının ise %53 oranında pozitif bulunduğu bildirilmiştir (14). Dolayısıyla rutin kas seçiminde OOC ve nasalis öncelikli olarak değerlendirilmelidir, ancak bu kaslar negatif olduğunda veya kullanılmadığında digastrikus anterior kası da eklenerek duyarlılık artırılabilir (6, 86).

Bu bağlamda çalışmamızın özgün katkısı, digastrikus anterior ve EİP kaslarının değerlendirilmiş olmasıdır. Literatürde digastrikus anterior kasına ilişkin herhangi bir ASU çalışmasına rastlanmamış olması, çalışmamızı farklı kılmaktadır.

Digastrikus anterior kası elektrofizyolojik değerlendirmede değerli bir seçenek olmakla birlikte bazı negatif yönleri bulunmaktadır. Küçük ve ince yapısı nedeniyle elektrot yerleştirilmesinde güçlükler, submental bölgede komşu kaslardan artefaktlar, hastanın kooperasyonuna bağlı çene ve boyun hareketleri sırasında artefaktlar, supramaksimal yanıt elde etmede zorluklar, bölgenin hassasiyeti nedeniyle düşük hasta konforu, erkek hastalarda sakal varlığının uygulamayı zorlaştırması bu kasın çalışılmasındaki başlıca sınırlılıklardır.

Distal kaslar açısından ise alışmamızda EİP kası ön plana çıkmıştır. Literatürde EİP kasına ilişkin veriler oldukça sınırlıdır; çoğu çalışma distal kas olarak ADM veya APB kaslarını değerlendirmiştir. Ancak bu kaslarda bildirilen duyarlılık genellikle düşüktür; örneğin, ADM kasında duyarlılığın %20–25 civarında olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. Bizim alışmamızda ise EİP kasında anlamlı dekrement bulunması, bu kasın özellikle distal kas tutulumunun ön planda olduğu olgularda değerli bir inceleme alanı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda elde edilen diğer önemli bulgu, ASU pozitifliği ile MGCS skorları arasındaki ilişkidir. ASU pozitif olan hastalarda MGCS skorlarının daha yüksek olması, elektrofizyolojik bozukluk ile klinik şiddet arasında anlamlı bir korelasyon bulunduğunu göstermektedir. Bu bulgu, literatürde de desteklenmektedir. Sirin ve ark. tarafından yapılan çalışmada ASU testi pozitif olan olgularda MGCS skorlarının belirgin şekilde yüksek olduğu, bu nedenle ASU'nun yalnızca tanı aracı değil aynı zamanda hastalık şiddetini değerlendirmede yardımcı bir yöntem olabileceği bildirilmiştir (38). Bizim çalışmamız da bu bulguyu doğrulamaktadır.

Antikor pozitifliği açısından bakıldığında, çalışmamızda anti-AChR antikoronun pozitif olduğu olgularda fasiyal kaslarda daha yüksek dekrement oranları saptanmıştır. Bu durum, literatürde bildirilen antikor tipleri ile elektrofizyolojik bulgular arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Özellikle MuSK pozitif hastalarda fasiyal kaslarda daha belirgin dekrement saptandığı, buna karşılık distal kaslarda duyarlılığın düşük olduğu daha önce gösterilmiştir (75).

Bizim çalışmamızda da benzer bir dağılım görülmüş, antikor profilleri ile kas seçimi arasındaki uyum dikkat çekmiştir. MuSK pozitif üç hastanın ikisinde yalnızca fasiyal kaslarda dekrement saptanırken, diğer hastada ekstremitte kaslarında da dekrement izlenmiş olmakla birlikte dekrement yüzdesi belirgin farklılık göstermiştir. Bu hastalarla ilgili diğer önemli bulgu, hepsinde diğastrikus anterior kasında dekrement saptanmış olmasıdır.

Timus görüntüleme bulguları ile ASU sonuçları karşılaştırıldığında, timoma veya timik hiperplazi varlığında ASU pozitifliğinin daha yüksek oranlarda görüldüğü saptanmıştır. Bu bulgu, MG'nin timus patolojileri ile ilişkisini desteklemekte ve elektrofizyolojik bulguların patolojik alt tiplerle de bağlantılı olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda sınırlı sayıda hastaya uygulanan tek lif EMG (SFEMG) incelemeleri, yöntemin MG tanısındaki yüksek duyarlılığını bir kez daha ortaya koymuştur. Khoo ve ark. tarafından bildirildiği gibi SFEMG, oküler bulgularla başvuran veya seronegatif olgularda dahi patolojik jitter artışı ve blokajları saptayabilmektedir (4). Bu özellik SFEMG'yi nöromusküler iletim bozukluklarının en duyarlı tanı aracı yapmaktadır.

Bununla birlikte, SFEMG'nin özel yazılım ve donanım gerektirmesi, deneyimli uygulayıcı ihtiyacı ve zaman alıcı olması nedeniyle günlük pratikte her hastaya uygulanması güçtür; bu nedenle ASU testi daha yaygın kullanılmaktadır. ASU'nun kolay uygulanabilirliği, yaygın erişilebilirliği ve klinik korelasyon gücü sayesinde günlük pratikte vazgeçilmez bir test olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçların literatür ile genel olarak uyumludur, özellikle diğastrikus anterior ve EİP kaslarının değerlendirilmesiyle yeni katkılar sağlamaktadır. Bu kasların tanısal süreçte kullanılabilir olması, özellikle klasik kaslarda negatif sonuç alınan olgularda ek bilgi vermektedir. Bununla birlikte, çalışmamızın sınırlılıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Tek merkezli olması, hasta sayısının nispeten kısıtlı kalması ve uzun dönem takip verilerinin bulunmaması, sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca, diğastrikus anterior ve EİP kaslarıyla ilgili literatürde yeterli karşılaştırma yapılabilecek veri bulunmamaktadır.

6. SONUÇ

Tüm bu bulgular ışığında, çalışmamız MG tanısında kas seçiminin önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Özellikle klasik kaslar dışında alternatif kasların da değerlendirilmesi, tanısal duyarlılığı artırabilir ve klinik tablo ile elektrofizyolojik bulgular arasındaki korelasyonu güçlendirebilir.

Çalışmamız, OOC ve nasalis kaslarının ilk değerlendirilmesi gereken kaslar olduğunu, bu kaslar negatif olduğunda digastrikus anterior kasının eklenmesinin tanısal katkı sağlayabileceğini göstermiştir. Jeneralize MG olgularında EİP kasının özellikle yapışkan elektrotlarla güvenilir şekilde incelenebileceği ve ADM'ye kıyasla daha yüksek duyarlılık sunabileceği sonucuna varılmıştır.

ASU'nun pozitifliğinin klinik tutulum şiddeti ile paralel olması, bu testin yalnızca tanısal değil, aynı zamanda hastalık şiddetinin takibinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir. SFEMG'nin daha yüksek tanısal duyarlılığına rağmen yaygın uygulanabilir olmaması, ASU'yu günlük pratikte vazgeçilmez kılmaktadır.

Daha geniş hasta serilerinde ve çok merkezli çalışmalarda EİP ve digastrikus anterior kaslarının ASU'da rutin kullanımının yeri netleştirilmeli, ASU'nun klinik takipte prognostik değerini ortaya koyacak prospektif araştırmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rousseff RT. *Diagnosis of Myasthenia Gravis*. J Clin Med 2021;10(8). 20210416. doi: 10.3390/jcm10081736.
2. Cordts I, Bodart N, Hartmann K, Karagiorgou K, Tzartos JS, Mei L, et al. *Screening for lipoprotein receptor-related protein 4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis*. J Neurol 2017;264(6):1193–203. 20170517. doi: 10.1007/s00415-017-8514-z.
3. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. *Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis*. N Engl J Med 2016;375(6):511–22. doi: 10.1056/NEJMoa1602489.
4. Khoo A, Hay Mar H, Borghi MV, Catania S. *Electrophysiologic evaluation of myasthenia gravis and its mimics: real-world experience with single-fiber electromyography*. Hosp Pract (1995) 2022;50(5):373–8. 20220919. doi: 10.1080/21548331.2022.2125706.
5. Costa J, Evangelista T, Conceição I, Carvalho Md. *Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis—relative sensitivity of different muscles*. Clinical Neurophysiology 2004;115(12):2776–82. doi: 10.1016/j.clinph.2004.05.024.
6. Pavesi G, Cattaneo L, Tinchelli S, Mancina D. *Masseteric repetitive nerve stimulation in the diagnosis of myasthenia gravis*. Clin Neurophysiol 2001;112(6):1064–9. 2001/05/30. doi: 10.1016/s1388-2457(01)00546-6.
7. Rubin DI, Harper CM, Auger RG. *Trigeminal nerve repetitive stimulation in myasthenia gravis*. Muscle Nerve 2004;29(4):591–6. doi: 10.1002/mus.20001.
8. Oh SJ, Hatanaka Y, Hemmi S, Young AM, Scheufele ML, Nations SP, et al. *Repetitive nerve stimulation of facial muscles in MuSK antibody-positive myasthenia gravis*. Muscle Nerve 2006;33(4):500–4. doi: 10.1002/mus.20498.
9. Petretska A, Jarrar R, Rubin DI. *Radial nerve repetitive stimulation in myasthenia gravis*. Muscle Nerve 2006;33(6):817–9. doi: 10.1002/mus.20508.
10. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, Trivedi J, Barohn RJ, Herbelin L, et al. *Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience*. Muscle Nerve 2010;41(3):370–4. doi: 10.1002/mus.21533.
11. Zambelis T, Kokotis P, Karandreas N. *Repetitive nerve stimulation of facial and hypothenar muscles: relative sensitivity in different myasthenia gravis subgroups*. Eur Neurol 2011;65(4):203–7. 2011/03/18. doi: 10.1159/000324915.
12. Lee THY, Li Y. *Consideration of repetitive nerve stimulation of the median nerve in patients being evaluated for myasthenia gravis*. Muscle & Nerve 2019;60(6):658–61. doi: 10.1002/mus.26713.
13. Lamb CJ, Rubin DI. *Sensitivity and specificity of repetitive nerve stimulation with lower cutoffs for abnormal decrement in myasthenia gravis*. Muscle Nerve 2020;62(3):381–5. 2020/06/13. doi: 10.1002/mus.26999.

14. Yildirim A, Adatepe T, Gunduz A, Yagiz O, Uzun N. *Occipitalis muscle: using for repetitive facial nerve stimulation in myasthenia gravis*. *Acta Neurol Belg* 2020;120(3):609–13. 20180210. doi: 10.1007/s13760-018-0889-9.
15. Pike-Lee T, Higginbotham D, Li Y. *Direct comparison of median and ulnar repetitive nerve stimulation in generalized myasthenia gravis*. *Muscle Nerve* 2021;64(4):490–3. 2021/07/02. doi: 10.1002/mus.27366.
16. Tomschik M, Renaud E, Jäger F, Paternostro C, Rath J, Rinner W, et al. *The diagnostic and prognostic utility of repetitive nerve stimulation in patients with myasthenia gravis*. *Scientific Reports* 2023;13(1). doi: 10.1038/s41598-023-30154-5.
17. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. *Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets*. *Lancet Neurol* 2003;2(2):99–106. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00306-5.
18. Gamez J, Salvado M, Carmona F, de Nadal M, Romero L, Ruiz D, et al. *Intravenous immunoglobulin to prevent myasthenic crisis after thymectomy and other procedures can be omitted in patients with well-controlled myasthenia gravis*. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419864497. 20190717. doi: 10.1177/1756286419864497.
19. Dresser L, Wlodarski R, Rezaia K, Soliven B. *Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations*. *J Clin Med* 2021;10(11). 20210521. doi: 10.3390/jcm10112235.
20. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. *Lifetime course of myasthenia gravis*. *Muscle Nerve* 2008;37(2):141–9. doi: 10.1002/mus.20950.
21. Juel VC, Massey JM. *Myasthenia gravis*. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:44. 20071106. doi: 10.1186/1750-1172-2-44.
22. Kee HJ, Yang HK, Hwang JM, Park KS. *Evaluation and validation of sustained upgaze combined with the ice-pack test for ocular myasthenia gravis in Asians*. *Neuromuscul Disord* 2019;29(4):296–301. 20181222. doi: 10.1016/j.nmd.2018.12.011.
23. Benatar M. *A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis*. *Neuromuscul Disord* 2006;16(7):459–67. 20060621. doi: 10.1016/j.nmd.2006.05.006.
24. Somnier FE. *Clinical implementation of anti-acetylcholine receptor antibodies*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(5):496–504. doi: 10.1136/jnnp.56.5.496.
25. Rivner MH, Quarles BM, Pan JX, Yu Z, Howard JF, Jr., Corse A, et al. *Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia gravis: A multicenter study*. *Muscle Nerve* 2020;62(3):333–43. 20200610. doi: 10.1002/mus.26985.
26. Hehir MK CE. *Myasthenia Gravis*. In: Tawil R, Venance S, eds. *Neurology in Practice: Neuromuscular Disorders*. J Wiley and Sons Inc 2011.
27. Jr. HJ. *Neuromuscular transmission*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002: p.401.
28. Preston DC, Shapiro, B. E. *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic-Ultrasound Correlations*. 2020.
29. Plomp JJ, Huijbers MGM, Verschuuren JJGM. *Neuromuscular synapse electrophysiology in myasthenia gravis animal models*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2018;1412(1):146–53. doi: 10.1111/nyas.13507.

30. Katzberg HD, Abraham A. *Electrodiagnostic Assessment of Neuromuscular Junction Disorders*. Neurologic Clinics 2021;39(4):1051–70. doi: 10.1016/j.ncl.2021.06.013.
31. Jayam Trough A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. *Myasthenia gravis: a review*. Autoimmune Dis 2012;2012:874680. 20121031. doi: 10.1155/2012/874680.
32. Harvey AM MR. *The electromyogram in myasthenia gravis*. Bull Johns Hopkins Hosp 1941;69. Muscle Nerve 2001;24(AAEM Quality Assurance Committee, American Association of Electrodiagnostic Medicine. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement.):1236–8.
33. Botelho SY, Deaterly CF, Austin S, Comroe JH, Jr. *Evaluation of the electromyogram of patients with myasthenia gravis*. AMA Arch Neurol Psychiatry 1952;67(4):441–50. doi: 10.1001/archneurpsyc.1952.02320160025003.
34. Ozdemir C, Young RR. *The results to be expected from electrical testing in the diagnosis of myasthenia gravis*. Ann N Y Acad Sci 1976;274:203–22. 1976/01/01. doi: 10.1111/j.1749-6632.1976.tb47686.x.
35. Kouyoumdjian JA, Estephan EP. *Electrophysiological evaluation of the neuromuscular junction: a brief review*. Arq Neuropsiquiatr 2023;81(12):1040–52. 20231229. doi: 10.1055/s-0043-1777749.
36. Litchy WJ. *Johnson's Practical Electromyography*. 4th Edition. ed.: Lippincott Williams & Wilkins.; 2007
37. Juel VC. *Clinical neurophysiology of neuromuscular junction disease*. doi: doi:10.1016/B978-0-444-64142-7.00055-2.
38. Sirin NG, Kocasoy Orhan E, Durmus H, Deymeer F, Baslo MB. *Repetitive nerve stimulation and jitter measurement with disposable concentric needle electrode in newly diagnosed myasthenia gravis patients*. Neurophysiol Clin 2018;48(5):261–7. 2018/03/02. doi: 10.1016/j.neucli.2018.01.003.
39. Juel VC. *Clinical neurophysiology of neuromuscular junction disease*. Handb Clin Neurol 2019;161:291–303. 2019/07/17. doi: 10.1016/B978-0-444-64142-7.00055-2.
40. Bou Ali H, Salort-Campana E, Grapperon AM, Gallard J, Franques J, Sevy A, et al. *New strategy for improving the diagnostic sensitivity of repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis*. Muscle Nerve 2017;55(4):532–8. 2016/08/12. doi: 10.1002/mus.25374.
41. Abraham A, Alabdali M, Alsulaiman A, Breiner A, Barnett C, Katzberg HD, et al. *Repetitive nerve stimulation cutoff values for the diagnosis of myasthenia gravis*. Muscle & Nerve 2016;55(2):166–70. doi: 10.1002/mus.25214.
42. Stalberg E, Kouyoumdjian JA, Paiva GP, Yanaze LL, Sanders DB. *Problems in Comparing Jitter Values Obtained with Voluntary Activation and Electrical Stimulation*. J Neuromuscul Dis 2018;5(2):225–30. doi: 10.3233/JND-170289.
43. Stalberg E, Sanders DB, Ali S, Cooray G, Leonardis L, Loseth S, et al. *Reference values for jitter recorded by concentric needle electrodes in healthy controls: A multicenter study*. Muscle Nerve 2016;53(3):351–62. 20151113. doi: 10.1002/mus.24750.
44. Liik M, Punga AR. *Repetitive nerve stimulation often fails to detect abnormal decrement in acute severe generalized Myasthenia Gravis*. Clinical Neurophysiology 2016;127(11):3480–4. doi: 10.1016/j.clinph.2016.09.012.

45. Zambelis T, Zouvelou V, Anagnostou E. *SFEMG in extensor digitorum communis and tibialis anterior: Relative sensitivity in myasthenia gravis*. *Neurophysiol Clin* 2024;54(4):102957. 20240327. doi: 10.1016/j.neucli.2024.102957.
46. Rostedt A SL, Edwards LJ, Massey JM, Sandres DB, Stalberg EV. . *Predictive value of single-fiber electromyography in the Extensor digitorum communis muscle in patients with ocular myasthenia gravis: a retrospective study*. *J Clin Neuromusc Dis* ;2:6–9 2020.
47. Khuraibet AJ, Rouseff RT, Behbehani R, al-Shubaili AF, Khan RA. *Single-fiber electromyography of masseter muscle in myasthenia gravis*. *Muscle Nerve* 2008;37(4):522–5. doi: 10.1002/mus.20921.
48. Bhandari V, Sivadasan A, Barnett-Tapia C, Katzberg H, Bril V. *Using jitter analysis with concentric needle electrodes to assess disease status and treatment responses in myasthenia gravis*. *Clin Neurophysiol Pract* 2024;9:227–32. 20240714. doi: 10.1016/j.cnp.2024.06.004.
49. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. *Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards*. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg* 2000;70(1):327–34. doi: 10.1016/s0003-4975(00)01595-2.
50. Diez Porras L, Homedes C, Alberti MA, Velez Santamaria V, Casasnovas C. *Quality of Life in Myasthenia Gravis and Correlation of MG-QOL15 with Other Functional Scales*. *J Clin Med* 2022;11(8). 20220414. doi: 10.3390/jcm11082189.
51. Guptill JT, Benatar M, Granit V, Habib AA, Howard JF, Jr., Barnett-Tapia C, et al. *Addressing Outcome Measure Variability in Myasthenia Gravis Clinical Trials*. *Neurology* 2023;101(10):442–51. 20230419. doi: 10.1212/WNL.0000000000207278.
52. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study G. *Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite*. *Muscle Nerve* 2008;38(6):1553–62. doi: 10.1002/mus.21185.
53. Barnett C, Bril V, Kapral M, Kulkarni A, Davis AM. *Development and validation of the Myasthenia Gravis Impairment Index*. *Neurology* 2016;87(9):879–86. 20160708. doi: 10.1212/WNL.0000000000002971.
54. Wong SH, Abuzaitoun R, Cornblath WT, Eggenberger ER, Khanna S, Deveney T, et al. *Multicenter Validation of the Ocular Myasthenia Gravis Rating Scale Questionnaire*. *Neurology* 2025;104(1):e210150. 20241210. doi: 10.1212/WNL.0000000000210150.
55. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study G. *Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis*. *Muscle Nerve* 2008;38(2):957–63. doi: 10.1002/mus.21053.
56. Howard JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. *Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Neurology* 2021;20(7):526–36. doi: 10.1016/s1474-4422(21)00159-9.
57. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. *Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis*. *Muscle Nerve* 2019;60(1):14–24. 20190308. doi: 10.1002/mus.26447.
58. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. *International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary*. *Neurology* 2016;87(4):419–25. 20160629. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.

59. O'Connor L, Westerberg E, Punga AR. *Myasthenia Gravis and Physical Exercise: A Novel Paradigm*. *Front Neurol* 2020;11:675. 20200729. doi: 10.3389/fneur.2020.00675.
60. Morren J, Li Y. *Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis, an update*. *J Neurol Sci* 2020;410:116648. 20191226. doi: 10.1016/j.jns.2019.116648.
61. Angelini C, Martignago S, Bisciglia M. *New treatments for myasthenia: a focus on antisense oligonucleotides*. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:13–7. 20130110. doi: 10.2147/DDDT.S25716.
62. Muscle Study G. *A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis*. *Neurology* 2008;71(6):394–9. 20080423. doi: 10.1212/01.wnl.0000312373.67493.7f.
63. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. *A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis*. *Neurology* 1998;50(6):1778–83. doi: 10.1212/wnl.50.6.1778.
64. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. *A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis*. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:539–51. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb22937.x.
65. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, et al. *An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis*. *Neurology* 2008;71(6):400–6. 20080423. doi: 10.1212/01.wnl.0000312374.95186.cc.
66. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. *Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(9):970–7. 20110722. doi: 10.1136/jnnp-2011-300148.
67. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. *Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients*. *Muscle Nerve* 2010;41(5):593–8. doi: 10.1002/mus.21640.
68. McGurgan IJ, McGuigan C. *Nonmelanoma skin cancer risk awareness in azathioprine-treated myasthenia gravis patients*. *Brain Behav* 2015;5(10):e00396. 20150915. doi: 10.1002/brb3.396.
69. Evoli A, Batocchi AP, Tonali P, Marciano M. *Risk of cancer in patients with myasthenia gravis*. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:742–5. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11011.x.
70. Abuzinadah AR, Jabari D, Jawdat O, Pasnoor M, Glenn M, Herbelin L, et al. *Satisfactory Response With Achieving Maintenance Low-Dose Prednisone in Generalized Myasthenia Gravis*. *J Clin Neuromuscul Dis* 2018;20(2):49–59. doi: 10.1097/CND.0000000000000219.
71. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF, Jr., et al. *Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review*. *Neurology* 2017;89(10):1069–77. 20170811. doi: 10.1212/WNL.0000000000004341.
72. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, et al. *Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study*. *Neurology* 2022;98(4):e376–e89. 20220125. doi: 10.1212/WNL.0000000000013121.
73. Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. *Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study*. *Lancet Neurol* 2017;16(12):976–86. 20171020. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1.

74. Guo R-J, Gao T, Ruan Z, Zhou H-Y, Gao F, Xu Q, et al. *Risk Factors for Generalization in Patients with Ocular Myasthenia Gravis: A Multicenter Retrospective Cohort Study*. *Neurology and Therapy* 2021;11(1):73–86. doi: 10.1007/s40120-021-00292-x.
75. Kim SW, Sunwoo MK, Kim SM, Shin HY, Sunwoo IN. *Repetitive Nerve Stimulation in MuSK-Antibody-Positive Myasthenia Gravis*. *Journal of Clinical Neurology* 2017;13(3). doi: 10.3988/jcn.2017.13.3.287.
76. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. *International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update*. *Neurology* 2021;96(3):114–22. 20201103. doi: 10.1212/WNL.0000000000011124.
77. Carr AS, Hoeritzauer AI, Kee R, Kinney M, Campbell J, Hutchinson A, et al. *Acute neuromuscular respiratory failure: a population-based study of aetiology and outcome in Northern Ireland*. *Postgrad Med J* 2014;90(1062):201–4. 20140217. doi: 10.1136/postgradmedj-2013-132105.
78. Clifford KM, Hobson-Webb LD, Benatar M, Burns TM, Barnett C, Silvestri NJ, et al. *Thymectomy may not be associated with clinical improvement in MuSK myasthenia gravis*. *Muscle Nerve* 2019;59(4):404–10. 20190114. doi: 10.1002/mus.26404.
79. Brenna G, Antozzi C, Montomoli C, Baggi F, Mantegazza R, Group I-M. *A propensity score analysis for comparison of T-3b and VATET in myasthenia gravis*. *Neurology* 2017;89(2):189–95. 20170607. doi: 10.1212/WNL.0000000000004082.
80. Solis-Pazmino P, Baiu I, Lincango-Naranjo E, Trope W, Prokop L, Ponce OJ, et al. *Impact of the Surgical Approach to Thymectomy Upon Complete Stable Remission Rates in Myasthenia Gravis: A Meta-analysis*. *Neurology* 2021;97(4):e357–e68. 20210504. doi: 10.1212/WNL.0000000000012153.
81. Benatar M, McDermott MP, Sanders DB, Wolfe GI, Barohn RJ, Nowak RJ, et al. *Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPITOME): A randomized, controlled trial*. *Muscle Nerve* 2016;53(3):363–9. 20160127. doi: 10.1002/mus.24769.
82. Tandan R, Hehir MK, 2nd, Waheed W, Howard DB. *Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review*. *Muscle Nerve* 2017;56(2):185–96. 20170321. doi: 10.1002/mus.25597.
83. Utsugisawa K, Nagane Y, Akaishi T, Suzuki Y, Imai T, Tsuda E, et al. *Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis*. *Muscle Nerve* 2017;55(6):794–801. 20170203. doi: 10.1002/mus.25397.
84. Michael K. Hehir II MYL, MD, PhD, FAAN. *Diagnosis and Management of Myasthenia Gravis*. 2022;CONTINUUM (MINNEAP MINN) ;28(6, MUSCLE AND NEUROMUSCULAR JUNCTION DISORDERS):1615–1642.
85. Temucin CM, Arsava EM, Nurlu G, Demirci M. *Diagnostic value of double-step nerve stimulation test in patients with myasthenia gravis*. *Clin Neurophysiol* 2010;121(4):556–60. 2010/01/26. doi: 10.1016/j.clinph.2009.12.017.
86. Amandusson A, Elf K, Grindlund ME, Punga AR. *Diagnostic Utility of Repetitive Nerve Stimulation in a Large Cohort of Patients With Myasthenia Gravis*. *J Clin Neurophysiol* 2017;34(5):400–7. 2017/09/06. doi: 10.1097/WNP.0000000000000398.

EK 2

Tablo 10. “Amerika Miyastenia Gravis Vakfı” (MGFA) klinik sınıflaması (49)

MGFA Sınıfı	Açıklama
MGFA 1	Sadece göz kaslarında güçsüzlük bulunur.
MGFA 2	Göz kasları dışında hafif düzeyde kas güçsüzlüğü vardır, göz kasları etkilenebilir ya da etkilenmeyebilir.
MGFA 2a	Özellikle gövde ve kol-bacak kasları etkilenmiştir, daha az oranda yutma ve solunum kaslarında zayıflık görülebilir.
MGFA 2b	Yutma ve solunumu sağlayan kaslarda belirgin güçsüzlük ön plandadır, gövde veya ekstremitte kasları da etkilenmiş olabilir.
MGFA 3	Göz kasları dışında orta derecede kas zayıflığı vardır, göz kasları da tutulabilir ya da tutulmayabilir.
MGFA 3a	Gövde ve ekstremitte kasları daha çok etkilenmiştir, daha az oranda yutma ve solunum kasları da etkilenebilir.
MGFA 3b	Yutma ve solunum kasları daha belirgin şekilde etkilenmiştir, gövde ve ekstremitte kasları da eşlik edebilir.
MGFA 4	Göz kasları dışındaki kaslarda şiddetli güçsüzlük vardır, göz kasları da tutulmuş olabilir.
MGFA 4a	Gövde ve kol-bacak kaslarında ileri derecede zayıflık ön plandadır, yutma ve solunum kasları da kısmen etkilenmiş olabilir.
MGFA 4b	Yutma ve solunum kaslarında belirgin güçsüzlük mevcuttur, gövde ve ekstremitte kasları da etkilenebilir.
MGFA 5	Hastanın solunumu desteklenmek zorundadır (entübasyon veya mekanik ventilasyon). Sadece ameliyat sonrası kısa süreli entübasyon hariç tutulur.

EK 3**Tablo 11.** Miyastenia gravis bileşik değerlendirme ölçeği (52)

Yukarı bakışta ptoz	>60saniye=0	11-60 sn=1	1-10 sn=2	spontan=3
Sağa yada sola bakışta çift görme	>60saniye=0	11-60 sn=1	1-10 sn=3	spontan=4
Göz kapama	Normal=0	Hafif güçsüzlük=0	Orta güçsüzlük=1	Şiddetli güçsüzlük=2
Konuşma	Normal=0	Aralıklı nasal konuşma=2	Sürekli burundan konuşma fakat anlaşılabilir=4	Konuşmanın anlaşılmasında güçlük=6
Çiğneme	Normal=0	Katı gıdalarda yorulma=2	Yumuşak gıdalarda yorulma= 4	Gastrik tüp=6
Yutma	Normal=0	Nadir boğulma epizodu=2	Sıklıkla boğulma zorunlu diyet değişikliği=5	Gastrik tüp=6
Nefes alma	Normal=0	Eforla nefes darlığı=2	Dinlenirken nefes darlığı=4	Ventilatöre bağımlılık=9
Boyun fleksiyonu	Normal=0	Hafif güçsüzlük=1	Orta güçsüzlük=3	Şiddetli güçsüzlük=4
Omuz abduksiyonu	Normal=0	Hafif güçsüzlük=2	Orta güçsüzlük=4	Şiddetli güçsüzlük=5
Kalça fleksiyonu	Normal=0	Hafif güçsüzlük=2	Orta güçsüzlük=4	Şiddetli güçsüzlük=5
Toplam skor	0			50