

MYASTHENIA GRAVIS'TE TEDAVİ PRENSİPLERİ

Rana Karabudak*

Son otuz yıl içinde Myasthenia Gravis (MG) tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu alandaki tedavi seçeneklerinin (immunosupresifler, plazmaferez ve immunoglobulin gibi hızlı immunoterapi sağlayan ajanlar, erken dönemde timektomi) ve bakım tekniklerinin gelişerek devreye girmesi bu hastalıkta mortalite ve morbidite oranlarını dikkat çekici oranlarda düşürmüştür. Bu nedenle hastalığa artık "Myasthenia Gravis" yerine "Otoimmün Myasthenia" denilmesi teklif edilmektedir.

Myasthenia Gravis tedavisi üç düzeyde ele alınabilir: 1- Semptomatik Tedavi, 2-İmmunosupresif Tedavi, 3- Timektomi

Semptomatik Tedavi: Bu amaçla kolinesterazi farmakolojik olarak inhibe ederek, nöromusküler kavşak güvenliğini artıran antikolinesteraz ilaçlar kullanılmaktadır. Pyridostigmine (Mestinon) 60 mg'lık tabletler halinde 4-5 saatlik aralıklarla verilebilir. İlacın ortalama etkisi 30 ile 60 dakika içinde başlamaktadır. En az 3 saatlik aralarla verilebilir. Maksimum doz kısa süreli olmak şartı ile 3-4 saatte bir 90 mg'dır. Hastanın giderek artan dozlara ihtiyaç gösteriyor olması klinisyeni progresif bir kötüleme; hatta myastenik kriz ihtimali yönünden dikkatli olmaya sevk etmelidir. 180 mg'lık yavaş salınımlı tabletler gece dozu olarak kullanılabilir. İlaça bağlı muskarinik yan etkiler (abdominal kramplar, bulantı-kusma, oral ve bronşial sekresyonlarda artış ve diare gibi) günde 2-3 kez 0.2-0.5 mg dozlarda atropin kullanımı veya uzun etkili bir antikolinerjik olan Levsinex (hyoscyamin sulfat) - 0.375 mg günde iki kez olmak üzere - ile rahatlatılabilmektedir.

Antikolinesterazların Eşdeğer Dozları

İLAÇ/ mg	Oral	IM	IV
Pyridostigmin-br (Mestinon)	60	2.0	0.7
Prostigmin-br (Neostigmine)	15	1.5*	0.5
Mestinon SL	180		

*: Prostigmin metilsulfat

İmmunosupresif Tedavi: MG'de tedavinin yönlendirilmesi açısından hastanın hangi klinik grupta olduğu önemlidir (Tablo).

Kortikosteroid Tedavi: Kortikosteroidlerin MG'de kullanımı 1940'larda denenmiş olmakla birlikte yaygın kullanım alanı bulması hastalığın otoimmün kaynaklı olduğunun gösterilmesi sonrası olmuştur. Asetil kolin reseptörüne (AChR) karşı lenfosit reaktivitesini baskılayıcı etkisi ve ortalama 3 ay içinde AChR antikor düzeylerini düşürdüğüünün bildirilmesi ilacın spesifik immünosupresif etkileri arasında sayılmaktadır.

Kortikosteroidlerle %80 oranında hastada düzelleme oranları verilmektedir ancak yan etkiler yönünden dikkatli olunmalıdır. Hastaların %50'sinde hafif dereceli, %10'nunda ise daha ağır olarak ilk iki hafta içinde steroidlere bağlı kötüleşme görülmektedir. Sıklıkla ilk kullanımdan sonra beşinci günde başlayan kötüleşme ortalama 4-5 günde gerilemektedir. Bu durum özellikle semptomları ağır olanlarda önemlidir. Bu nedenle dozun yavaş olarak artırılması önerilmektedir. Bu grup hastalarda steroid öncesi hastalara plazmaferez uygulanması; ya da intravenöz Immunglobulin veya azothioprin ile kombine immunosupresif tedavi başlanması düşünülmelidir.

Tipik bir uygulama örneği olarak metilprednisolon veya prednison kiloya 1 mg günlük dozda başlanabilir, remisyon elde edilinceye dek birkaç hafta bu dozlar korunur. Remisyon sonrası alterne olarak 100 mg/gün dozuna geçilebilir, daha sonra haftada 5-10 mg'lık dozlarda yavaş olarak azaltılmaya başlanabilir.

Bir başka uygulama önerisi 15-20 mg'lık küçük dozlarda başlanarak 3-5 günde bir 5 mg artırılarak günlük ortalama 50-60 mg idame dozuna erişilmesi olabilir.

Steroidlerin ortalama etki süresi maksimum doza ulaşıldıktan sonra hastaların % 90'ında 3 hafta olarak bildirilmektedir. Maksimum etki ise hastaların çoğunluğunda 6 ile 9 ay içerisinde görülür. Bu safhada alterne dozlardan da yavaş olarak inilebilir. Maksimum etki elde edildikten sonra alterne tedaviye geçme yönteminde de farklı uygulamalar mevcuttur. Direk olarak bir günü boş bırakarak günlük dozun yaklaşık 2 katından az bir dozda (günlük 60mg da olan bir hastada 100 mg alterne gibi) devam edilebileceği gibi "off" günlerine 10-15 mg'lık küçük dozlar konularak da devam edilebilir.

*: Doç. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Tablo: MG'de klinik gruplar

	Erken Başlangıçlı (%55)	Timoma (%10)	Geç Başlangıçlı (%20)	Seronegatif (AChR Ab-) (%15)
Kuvvet kaybı	Yaygın	Yaygın	Yaygın veya okuler	Genellikle oküler
Başlangıç Yaşı	<40	Her yaşta	>40	Her yaşta
Cins	Kadın>>Erkek	K=E	Erkek>Kadın	E>K
Anti-AchR	Yüksek	Orta	Düşük	Tespit edilmemekte
Timus	Hiperplazi	Timoma	Normal	Normal
HLA	B8, DR3	-	B7, DR2	-

Kalıcı düzelme (sustained improvement) sağlandıktan sonra yavaş olarak ayda 10-20 mg'lık düşüşlerle alterne tedavi dozlarından da inilebilir. Bu dönemde her hasta için, iyilik halinin bozulabileceği bir eşik değeri steroid dozu olabilir. Dolayısıyla çok dikkatli olunmalıdır. Bir önceki idame dozuna dönmek ya da dozu daha artırmak gerekebilir. Doz her hastanın bireysel cevabına göre ayarlanmalıdır. Bazı hastalar uzun idame tedavi ihtiyacında olabilirler. Yan etkiler açısından sorun yoksa düşük dozlarla takip devam edebilir. Aksi takdirde bu grupta ek bir immunosupresif tedavi planlanmalıdır.

Azothioprine (Imuran): Bir purine analogu olan bu ilaç 6-mercaptopurin'e dönüşerek antijen ve mitojenle uyarılmış T hücrelerini baskılayarak etkili olmaktadır. Steroid tedavisine cevap vermeyen hastalarda kombine ya da tek başına kullanılmaktadır. Ortalama etki süresi 3-12 ay arasında başlayıp maksimum etki bir yıldan sonra alınabilmektedir. Günlük 50 mg'lık doz ile başlanarak haftada bir 50 mg'lık artışlarla 150-200 mg idame tedaviye ulaşılır. Karaciğer fonksiyon testleri ve beyaz küre değerleri yakın olarak izlenmelidir. Lenfosit değerleri 800-1000 mm³; beyaz küre değerleri de 2500 mm³ 'den az olmamalıdır. Kortizon kullanılıyorsa beyaz küre değerlerinin 2-3 kat artabileceği dikkate alınmalıdır. En ciddi ancak seyrek olarak rapor edilen yan etki uzun süreli kullanımda malignansi ve lenfoma gelişme riskidir. Allopurinol'la birlikte azothioprine serum seviyelerinde tehlikeli seviyelere varacak artış görülebileceğinden ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır.

Cyclosporine: Cyclosporinin prospektif çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalarında MG'de etkisi gösterilmiştir. İnterlökin-2 ve interferon-gamma gibi sitokinleri baskılayarak etkili olan bir ajandır. Cyclosporine asetilkolin reseptör antikor seviyelerini de düşürmektedir. Ciddi toksik yan etkileri nedeniyle steroidlerin ve azothioprinin etkili olmadığı vakalara saklanmalıdır. Günde iki kez 150-200 mg oral dozla başlanarak klinik cevap ve plazma seviyelerine göre toplam 5mg/kg olmak üzere devam edilir. Semptomatik tedavinin başlangıcı iki hafta içinde; maksimum etki

3-4 ay içinde gerçekleşmektedir. İlacın kesilmesinden sonra vakaların % 90'ında relaps kaydedildiğinden ilacın belli bir idame dozunda yan etkiler yakın takip edilerek sürdürülmesi gerekebilmektedir. Akut nefrotoksisite, hipertansiyon, hepatotoksisite, hirsutizm ve malignansi ilacın ciddi yan etkileri arasındadır. Böbrek fonksiyonları kreatinin düzeyi ile izlenmelidir. 1-5-2.0 mg/dl'den yüksek düzeyler ya da bazal değerlerin % 50 üzeri düzeyler ilacın kesilmesini gerektirir.

Plazmaferez: Plazmaferez MG tedavisinde hızlı semptomatik düzelme gerektiren durumlarda başvuru olan bir tedavi yöntemidir. Timektomi öncesi myastenik semptomları yatıştırmak, steroidlere bağlı kötüleşme dönemini rahatlatmak ya da immunosupresif ilaçların yan etkilere bağlı olarak kesildiği durumlarda kullanılmaktadır. Her bir değişimde 2-4 litre olmak üzere gün aşırı bir uygulama ile haftada 2-3 kez toplam 6 değişim önerilmektedir. Seronegatif hastalarda dahil olmak üzere hastalarda birkaç günden 4 haftaya dek iyileşme gözlenmektedir. Hızlı immunoterapi sağlayan bu yöntem teknik imkan ve donanım gerektirdiğinden pahalıdır. Hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilmektedir ancak lokal tromboz, infeksiyon riski, dehidratasyon (hipotansiyon ve bradikardi) açısından dikkatli olunmalıdır.

Myastenik semptomları ağır olanlarda immunosupresiflerle kombine edilmektedir. Uygulama için bir yaş sınırı olmamakla birlikte ileri yaş grubunda ciddi kalp yetmezliği yoksa IVIg tercih edilmektedir. Plazmafereze yeni bir alternatif triptofan-polivinil alkol jel kullanılarak gerçekleştirilen immunabsorbsiyon tekniğidir.

Intravenöz Immunoglobulin Uygulaması (IVIg): Hızlı bir immunoterapi sağlaması yönünden plazmaferez için belirtilen durumlarda IVIg ile de başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Tam olarak hangi mekanizma ile etkili olduğu bilinmemekle birlikte birden fazla yolla immunomodulator etki gösterdiği düşünülmektedir. Bunlar arasında anti-idiotipik etkileri, makrofajlardaki Fc reseptörünü bloke edebilmeleri, antikor üretimini baskılamaları, dolaşımdaki süperan-

tijenleri, kompleman ürünlerini inhibe edici etkileri ve aktive T hücrelerini baskılayıcı etkileri sayılabilir. 0.4g/kg günlük dozlarda 5 günlük bir uygulama yapılmaktadır. Vakaların % 70'inde düzelmenin ilk 5 günden başlayarak 8-12 hafta sürebildiği belirtilmektedir. Başağrı, titreme, ateş gibi yan etkiler uygulama öncesi parasetamol veya asetaminofen gibi ilaçlar verilerek önlenabilmektedir. Akut böbrek yetmezliği riski nedeniyle her hasta uygulama öncesi böbrek fonksiyonları açısından değerlendirilmeli ve anafilaksi riski yönünden de IgA düzeylerinin normal olduğu kontrol edilmelidir.

Timektomi: Myastenik bir hastada timektomi elektif bir uygulamadır. Dolayısıyla hasta timektomi öncesi mutlaka stabil duruma gelmiş olmalıdır. Timik kitle saptanmış bütün myastenikler timektomi adaydır. Mediasten tomografisinde timoma öngörülme 65 yaşa dek myastenikler için de otoriteler erken dönemde timektomi önermektedir. Timusun immun sistemin gelişiminde oynadığı rol dolayısıyla çocukluk ve adolesan dönemi için ve timik kitle şüphesi olmayan Okuler Myasteniklerde önerilmemektedir.

Operasyon sabahı antikolinesterazlar kesilir, intubasyon sırasında depolarizan kas gevşeticiler kullanılmaz. Uygulama trans-sternal veya trans-servikal yolla yapılmakla birlikte maksimum doku temizlenmesinin birinci yolla yapılabildiği belirtilmektedir.

Timektomi sonrası kalıcı düzelme hastalık başlangıcı 40 yaştan önce olan timomasız hastaların % 60-70'inde 6-12 ay içinde görülmektedir. Timomali hastalarda timomektominin; kitlenin uzaklaştırılması ve malignite risklerinin azaltılması dışında kalıcı remisyona yol açmadığı bildirilmektedir. Ayrıca "seronegatif"-AChR antikorlarının saptanmadığı grupta şemada görüldüğü gibi çoğunlukla okuler veya hafif jeneralize kuvvet kaybı; normal timus ve benign gidiş görüldüğünden timektominin artı bir yarar sağlamadığı belirtilmektedir (JND).

Myasthenia Gravis Tedavisinde Özel Durumlar:

Myasthenik Kriz: Myastenik Kriz takibini araştıran kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır, dolayısıyla öneriler ampirik birikimlere dayanmaktadır.

Kriz riski ile görülen hastada:

1- Tercihen 0.5 mg atropin sulfat uygulandıktan sonra 5-10 mg Edrophonium chloride (Tensilon) ile bulgulara düzelme olup olmadığının saptanması; düzelme varsa intravenöz yolla 0.5-1.0 mg/saatte gidecek şekilde prostigmine infuzyonu başlanması (ilk saat için),

2- Hasta uzun bir süredir yüksek oral Mestinon dozları kullanmakta değilse; başlangıç için 24 saatte 6-12mg IV prostigmin dozunun üstüne çıkılması pek gerekmemektedir. Gerektiğinde ek 0.5 mg'lık bolus dozlar uygulanabilir.

3- Vital kapasitenin aralıklı olarak takip edilmesi, 1.5 litrenin altına düşerse acil intübasyona hazırlıklı olunması,

4- Günlük 3-5 kez 0.5 mg'lık atropin sulfat sekresyonların azaltılması bakımından tedaviye eklenmeli.

5- Enfeksiyon söz konusu ise süratle tedavi edilmesi,

6- Pulse oksimetre ile arteriyel oksijen saturasyonu takip edilmeli,

7- Plazmaferez planlanmalı, bu yönden kontrendikasyon varsa IVIg düşünülmeli,

8- Solunum ve yutma fonksiyonlarının her an kötüleşebileceği gözönüne alınarak acil intubasyon ve yardımcı solunum cihazları hazır tutulmalıdır. Dispne, ortopne, anatri, başın ve gövdenin tutulmaması ve anormal arteriyel kan gazları değerleri solunum yetmezliği yönünden uyarıcı sinyallerdir.

Okuler MG: Öncelikle seronegatif olup, saf okuler bulgusu olan hastalarda myasteni dışı orbital ve retro-orbital problemlerin ayırıcı tetkikleri mutlaka yapılmalıdır. Myastenik ptöz günlük 5-6 Mestinona (60mg) gayet iyi cevap verebilir. Ekstraokuler kas gücünü için daha yüksek dozlar hatta 30-50 mg'lık dozlarda kortikosteroidlerin eklenmesi gerekebilir ancak Imuran veya diğer immunsupresiflerin kullanılması tartışmalıdır. Timektomi hasta seropozitifse önerilir. Mediasten tomografisinde timoma şüphesi varsa tartışmasız yapılmalıdır.

Yaşlı Hastalar: 65 yaş üstündeki hastalara timoma şüphesi yoksa timektomi önerilmemektedir. Mestinona cevapları değerlendirildikten sonra gerekiyorsa Imuran ile yakın takip edilmeli, Imuranın etkisi başlayana dek hızlı immunoterapi gerektirir durum varsa IVIg veya kalp -böbrek yetmezliği yoksa plazmaferez uygulanmalıdır.

Gebelik ve MG: Oral Antikolinesteraz ilaçların myastenik gebelerde kullanımının bir sakıncası yoktur ancak parenteral preparatlarla ilgili olarak uterus kontraksiyonlarını uyarabileceklerinden dolayı kullanılmaları önerilmektedir. Immunsupresif kullanımı gerekiyorsa Prednisone kullanımında bir sakınca bulunmamaktadır; ancak diğer immunsupresifler kullanılmamalıdır. Gebelikte myastenik kriz söz konusu ise plazmaferez uygulanabilir. Hipotansiyon oluşturunca

madan, hasta sol yan decubitus pozisyonunda ve fetal monitorizasyon eşliğinde plazmaferez uygulanabilir. Immunglobulinlerin gebelikte kullanımına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Genel olarak gebelik ve MG gidişi açısından 1/3 kuralının geçerli olduğu bildirilmektedir. 1/3 hasta gebelikte daha düzelmekte, 1/3'ü kötülemekte; 1/3'ü de herhangi bir değişiklik göstermemektedir. Doğum obstetrik açıdan sezeryan gerektirmedikçe normal travayla gerçekleşmektedir. Preeklampsi tedavisinde kullanılan magnesium sulfat nöromuskuler iletimi bozabileceğinden myasteniklerde önerilmemektedir.

Kaynaklar:

Drachman D.B. Myasthenia Gravis. N.Eng.J.Med-1994; 33: 1797-1807.

Goach C.L. Myasthenia Gravis and the Lambert- Eaton Myasthenic Syndrome. In: L.Rolak and Y. Harati eds. Neuroimmunology for the Clinician-1996; 263-300.

Hopkins L.C. Autoimmune Myasthenia and Myasthenic Syndrome. In: American Academy Annual Course 1997.

Newson-Davis J. Autoimmunity at Neuromuscular Junction. In: Course on Clinical Neuroimmunology ENS-6-1996; 49-57.

Newson-Davis J. Myasthenia gravis and related syndromes. In: Walton J, Karpati G and Hilton-Jones D (eds): Disorders of voluntary muscle-Churchill-Livingstone-1994; 761-780.

Pruitt J.N. Treatment of Myasthenia Gravis and the Lambert- Eaton Myasthenic Syndrome. In: American Academy Annual Course 1998.

Toyka K.V. Treatment of Myasthenia Gravis and the Lambert- Eaton Myasthenic Syndrome. In: American Academy Annual Course 1997.

Vincent A.C. Autoimmune ion channel disorders. Myasthenia Gravis in: Immunotherapy in neuroimmunologic disease, eds Zhang J, Hefler D, Hohlfeld R and Miller A. Martin Dunitz LTD- London-1998.

Younger JS. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of myasthenia gravis. Neurology-1997; 48 (suppl-5): 678-683.