



**T.C.**  
**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**MİYASTENİA GRAVİSLİ OLGULARDA TİMEKTOMİ UYGULAMASINDA**  
**PEROPERATİF ANESTEZİ YÖNETİMİNİN RETROSPEKTİF**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. BENGÜ DURMUŞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2013**



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ ve REANİMASYON ANABİLİM DALI

MİYASTENİA GRAVİSLİ OLGULARDA TİMEKTOMİ UYGULAMASINDA  
PEROPERATİF ANESTEZİ YÖNETİMİNİN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. BENGÜ DURMUŞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fatma Nur Kaya

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	v
Giriş.....	7
Gereç ve Yöntemler.....	26
Bulgular .....	27
Tartışma .....	37
Kaynaklar.....	45
Teşekkür.....	51
Özgeçmiş .....	52

## ÖZET

Miyastenia Gravis (MG), nöromusküler kavşağın otoimmün bir hastalığıdır. Çalışmamızda Eylül 1994 - Ocak 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nca timektomi uygulanan MG'li olguların peroperatif anestezi yönetimlerini retrospektif olarak irdelemeyi amaçladık.

Etik kurul onayı sonrası, ASA I-III sınıfı, 18-59 yaş arası, timektomi uygulanan MG tanılı ve verilerine ulaşılabilen 33 olgu çalışmaya alındı.

Olguların demografik verileri ve hastalığa özgü özellikleri, preoperatif dönemde yoğun bakım ihtiyacı ve uygulanan intravenöz immünglobulin tedavisi kaydedildi. Solunum fonksiyon testleri değerlendirildi, peroperatif anestezi ve analjezi yönetimi ve komplikasyonlar kaydedildi.

Osserman sınıfları ve Leventhal skorları belirlendi. Osserman sınıflamasına göre %87.9'u sınıf 1 ve 2, %12.1'i ise sınıf 3 olarak belirlendi. 3 olgunun Leventhal skoru  $\geq 10$  olarak hesaplandı. Olguların %9.1'inde balans anestezi, %78.8'inde balans anestezi ve torakal epidural analjezi, %12.1'inde ise total intravenöz anestezi ve torakal epidural analjezi uygulandı.

Atrakuryum %15.2 oranı ile indüksiyonda en çok tercih edilen nöromusküler blokerdi. Bunu rokuronyum (%12.1) ve mivakuryum (%9.1) izledi. 20 olguda fentanil (%60.6), 12 olguda ise alfentanil (%36.4) tercih edildi. Sadece 2 olgunun idamesinde nöromusküler bloker kullanıldı ve ameliyat sonunda sugammadex uygulandı. İntraoperatif dönemde sadece 5 olguda hipotansiyon, 1 olguda bradikardi gelişti.

Olguların tümü ameliyathane odasında ekstübe edildi. 14'ü postoperatif 1. gün yoğun bakım ünitesinde izlendi. 3 olguda sırasıyla jeneralize tonik klonik nöbet, hipertansiyon ve solunum sıkıntısı gözlemlendi. Reentübasyon veya ventilasyon desteği gerekmedi. 4 olguda ek analjezik gereksinimi oldu.

Sonuç olarak, MG'li olguların anestezi yönetiminde standart bir protokol bulunmamakla birlikte; hasta ve ilaç etkileşimi göz önüne alınmalı ve nöromüsküler monitörizasyonun ve etkin bir analjezinin önemi de unutulmamalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Miyastenia Gravis, timektomi, anestezi

**RETROSPECTIVE STUDY OF PERIOPERATIVE ANESTHESIA  
MANAGEMENT OF THYMECTOMY APPLICATION ON MYASTHENIA  
GRAVIS CASES**

**SUMMARY**

Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disease in the neuromuscular junction. In our study, we intend to analyze, retrospectively, the perioperative anesthetic management of MG patients, who underwent thymectomy by Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery between September 1994 and January 2013.

After the approval of ethics committee, 33 cases of ASA I-III class, between 18-59 ages, diagnosed with MG, underwent thymectomy and with available data were included in the study.

The demographic data and disease-specific features of the cases, need of intensive care during the preoperative period and intravenous immunoglobulin therapy administered have been recorded. Respiratory function tests were evaluated; perioperative anesthesia and analgesia management and complications were recorded. Osserman classes and Leventhal scores were determined.

According to Osserman classification, 87.9% and 12.1% are determined as class 1 and 2, and class 3 respectively. Leventhal score of 3 cases were calculated as  $\geq 10$ . Balanced anesthesia is applied to 9.1% of the cases, whereas balanced anesthesia and thoracic epidural analgesia to 78.8%, total intravenous anesthesia and thoracic epidural analgesia to 12.1%.

Atracurium was the most preferable neuromuscular blocker in the induction with a ratio of 15.2%. It was followed by rocuronium (12.1%) and

mivacurium (9.1%). Fentanyl (60.6%) in 20 cases and alfentanil (36.4%) in 12 cases were preferred. Neuromuscular blocker was used for maintenance of only 2 cases and sugammadex was administered at the end of the surgery. In the intraoperative period, hypotension occurred only in 5 cases and bradycardia in 1 case.

All patients were extubated in the operating room. 14 of them were observed in the postoperative 1<sup>st</sup> day intensive care unit. In 3 cases, generalized tonic-clonic seizure, hypertension and respiratory distress were observed respectively. Re-intubation or ventilation support was not required. Additional analgesic was needed in 4 cases.

In conclusion, although there is not a standard protocol for the anesthetic management of MG cases, patient and drug interaction must be taken into consideration and the importance of effective analgesia and neuromuscular monitoring must be noted.

**Key words:** Myasthenia Gravis, thymectomy, anesthesia

## GİRİŞ

### Tanımlama

Miyastenia Gravis (MG) istemli kaslarda aktivite ile artan ve dinlenmekle iyileşen anormal kas yorgunluğu ile karakterize otoimmün kökenli postsinaptik bir sinir kas kavşağı hastalığıdır. MG, Latince “Myasthenia” ve Yunanca “Graves” kelimelerinin biraraya gelmesiyle oluşur ve “ağır kas zayıflığı” anlamına gelir.

### Tarihçe

İlk kez 1672 yılında, Dr.Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır. 1930’larda MG’nin sinir-kas kavşağındaki bir kusura bağlı olduğu anlaşılmıştır. 1960’larda otoimmün bir hastalık olduğu öngörülmüş ve kişinin kendi kaslarına karşı immün bir saldırının söz konusu olduğu belirtilmiştir. Bu hipotez, 1970’in ortalarında sinir-kas kavşağındaki reseptörleri hasarlayan otoantikörlerin hastaların çoğunda keşfedilmesiyle doğrulanmış oldu. 1980 yılında ise MG’nin hücrel immünite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. 1895’te etkilenen kaslardaki tekrarlanan uyarıyla azalan cevap elektromiyografik olarak gösterilmiş, tedavide fizostigmin kullanımı ve hastalığın “Myasthenia Gravis Pseudoparalytica” olarak adlandırılması önerilmiştir (1). 1899’da Berlin Nöroloji ve Psikiyatri Birliği hastalığın isminin kısaltılarak “Myasthenia Gravis” olarak değiştirilmesini önermiştir.

### Epidemiyoloji

MG insidansı 0.25-2.00/100.000 arasında değişmektedir (2). Hastalık her yaşta görülebilmekle birlikte insidansı iki dönemde pik yapmaktadır. İlk pik üçüncü dekada (kadınlarda daha fazla), ikinci pik altıncı ve yedinci dekalarda (erkeklerde daha sık) görülmektedir. Yetmiş yaş üzerinde insidans azalmaktadır (3)



## Klinik Belirtiler ve Sınıflama

Hastalar tipik olarak, tekrarlayan aktiviteyle artan kas güçsüzlüğü ve yorgunluk şikayeti ile başvururlardır. Semptomlar genellikle gün sonunda artmakta ve dinlenmekle gerilemektedir. Klinik bulgulardan en önemlisi iskelet kaslarında zayıflık ve yorgunluktur. Remisyon ve alevlenmelerle seyreden hastalık çoğu zaman oküler belirtilerle, en sık da pitozisle başlar ve diplopi eşlik eder. Pitozis unilateral veya bilateral olabilir, bilateral olduğu zaman asimetrik olması dikkati çeker. Ekstraoküler kas tutulumu genellikle bilateraldir ve belli bir paterne uymaz, yani güçsüz kasların dağılımının belli bir sinir innervasyonunu düşündürmesi, ya da beyin sapı hastalıklarında görülen internükleer oftalmopleji veya konjuge bakış kusuru tarzında olması olağan değildir. Ancak nadiren bu tarzda tutulumlar da görüldüğünden her türlü göz hareket bozukluğunda MG'yi akla getirmek gerekir. İç rektuslar sık etkilenen kaslardandır. MG'de pupillalar tutulmaz. Hastaların %15'inde kas zayıflığı sadece ekstraoküler kaslar ve göz kapağı ile sınırlıdır. Hastaların çoğunda oküler bulgulara kısa zamanda bulber ve ekstremiteler kaslarına ait belirtiler eklenir. Bulber tutulumda dil, yumuşak damak, masseter ve boyun kaslarında güçsüzlük görülür. Nazone konuşma dikkat çekicidir; yutma ve çiğneme gücüğü, hastalığın en ağır halinde ise solunum yetmezliği görülür. Genellikle bilateral fasiyal tutulumu olan hastalarda ağız horizontal yerine vertikal yönde kayarak tipik bir gülüşe neden olur. Hastaların %85'inde jeneralize kas güçsüzlüğü gelişir; ekstremitelerin proksimal kasları, diyafragma ve boyun ekstansör kasları etkilenir. Hastalık oküler kaslarda başlayabildiği gibi bulber kaslarda da başlayabilir. MG'nin ekstremiteler kaslarına ait belirtilerle başlaması daha nadirdir ve daha çok gençlerde görülür. Yine aynı şekilde diğer kaslara ait belirtiler başlangıç belirtilerine kısa zamanda eklenir (4). MG, hastalığın başlangıç yaşına, etiyolojisine, anti-asetilkolin reseptör (anti-AchR) antikoru varlığına ve belirtilerin ağırlığına göre sınıflandırılabilir. Klinik belirtilerin ağırlığına göre Osserman tarafından sınıflandırılmıştır (5).

## **Osserman Sınıflaması:**

**Sınıf I:** Oküler bulgular (Sadece ekstraoküler kasların tutulumu)

**Sınıf Ia:** Oküler bulgular ve periferik kaslarda elektromiyografi (EMG) bulguları (Yavaş progresif ve iskelet kas zaafı açısından orta tutulumlu, solunum kasları etkilenmez)

**Sınıf IIa:** Hafif, jeneralize semptomlar

**Sınıf IIb:** Ağır, hızlı ilerleyen semptomlar (Daha ağır progresyon gösteren iskelet kas tutulumu mevcut)

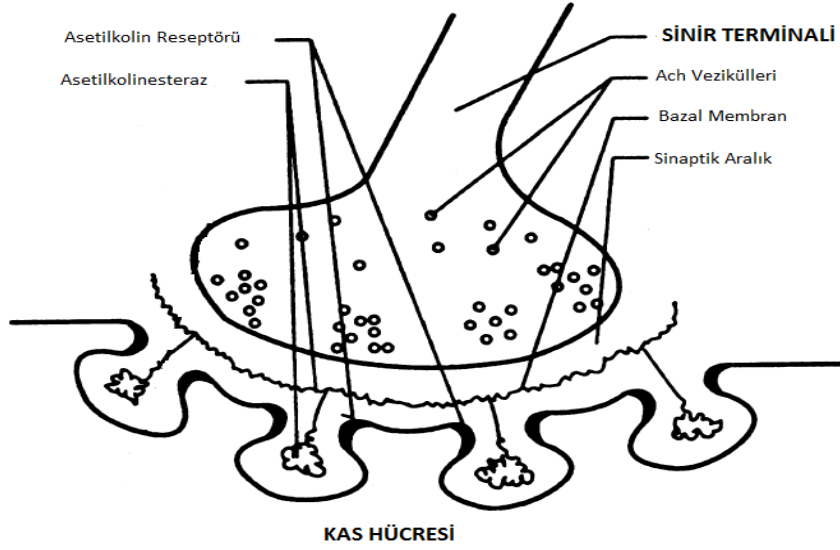
**Sınıf III:** Akut, haftalar veya aylar içinde ortaya çıkan ağır bulber semptomlar (Yüksek mortalite gösteren akut başlangıçlı veya akut alevlenme ile karakterizedir)

**Sınıf IV:** Ağır, bulber semptomlar (Tip I ve II 'nin progresyonu sonucu oluşan MG formudur)

Efor, yüksek ateş, infeksiyon, emosyonel stres, bazı ilaçlar (aminoglikozid türü antibiyotikler,  $\beta$ -blokerler, lityum, kortikosteroidler gibi), cerrahi girişimler, hipertiroidi, hipokalemi ve menstruasyon gibi faktörler kas güçsüzlüğünü arttırmaktadır (3).

## **Etyopatogenez**

Sinir kas kavşağı, sinir ve kas hücreleri arasında iletişimin sağlandığı bölge olarak tanımlanabilir. İletimde aracılık eden madde, sinir hücreleri arasındaki iletimde de rol oynayan asetilkolin (Ach) molekülleridir. Çizgili kaslar hızlı iletimli  $\alpha$  (alfa) motor sinirler ile uyarılmaktadırlar. Miyelinli motor sinir lifi çok sayıda miyelinsiz dallara ayrılarak kas liflerine girer. Her bir sinir lifi ve uyardığı kas liflerine bir motor ünite denir. Sinir lifleri kas lifi yüzeyine gömülerek sinir kas kavşağını oluşturur. Nöromüsküler ileti sinir kas kavşağı (motor son plak) aracılığı ile sağlanmaktadır. Nöromüsküler kavşak; kavşak öncesi (presinaptik) ve kavşak sonrası (postsinaptik) olmak üzere iki membrandan oluşur, arada kavşak aralığı (sinaptik aralık) bulunur. Bu aralık 20-30 nanometre genişliğindedir (Şekil-1) (6).



**Şekil-1:** Nöromüsküler Kavşak

1907 yılında nöromüsküler kavşakta kürar ve nikotin ile reaksiyona girerek kaslarda bu ilaçlara karşı cevap oluşturan “reseptör” olarak adlandırılan yapıların olduğu ileri sürülmüştür (7). Nikotinic reseptörler, hem asetilkolini bağlayan spesifik bölgeyi hem de katyonların hücre membranından geçişine izin veren integral kanalları içerirler (7,8). Nöromüsküler kavşak iki farklı nikotinic reseptörden oluşmaktadır. Bunların biri sinir ucunda (presinaptik), diğeri kas membranında (postsinaptik) bulunmaktadır (9).

Nikotinerjik asetilkolin reseptörü (nAChR), kas hücresi membranı boyunca transmembranöz geçişi sağlayan tubuler protein kanalıdır ve beş alt gruptan oluşur. İstirahat halinde bu tübüller kapalıdır. Eğer Ach, reseptörün ekstrasellüler ucunda spesifik yerlerle reaksiyona girer ise proteinin yapısında bir değişiklik oluşur, tubuler kanal açılır ve katyonların ( $\text{Na}^{+1}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ) içeri girmesine izin verir. Sodyumun kas hücresine girmesiyle postsinaptik membranda son plak potansiyelleri (EPP) oluştuşur. EPP amplitüdü aksiyon potansiyeli için gerekli eşiğ'e ulaştığında kas lifi boyunca yayılan aksiyon potansiyeli oluşur. Normal şartlarda EPP'nin amplitüdü aksiyon potansiyeli oluşturmak için gerekli amplitütten fazladır. Bu fazlalık “güvenlik faktörü” olarak adlandırılır.

MG'de temel patoloji nöromüsküler kavşaktaki nAchR'nin azalmasıdır (10). Çizgili kaslardaki postsinaptik nAchR'ye karşı otoantikolar oluşur. Anti-AchR antikoları, birkaç yoldan reseptör sayısının azalmasına neden olur. Bunlardan en önemli iki yol, kompleman aracılığıyla postsinaptik membran harabiyeti ve antikoların birleştirdiği (cross-linking) reseptörlerin daha hızlı harap olmasıdır. Ach birleşme yerlerinin fonksiyonel olarak blokajı da söz konusu ise de, bu daha az önemlidir. AchR sayısındaki azalma %70-80 oranındadır. Bu hastalarda membrandan salınan normal miktardaki Ach'ye rağmen EPP'ler aksiyon potansiyeli oluşturacak amplitüde erişemez. Miyastenik bir kavşakta birçok reseptör hasarlanmış ve birleşen Ach-AchR miktarı azalmıştır. Bu kavşaklarda EPP amplitüdü düşer ve bir kısmında EPP'ler aksiyon potansiyeli oluşturacak amplitüde erişemez. Birçok kavşakta aksiyon potansiyeli oluşmazsa kas güçsüzlüğü ortaya çıkar. MG'de görülen yorulmayı, patolojik postsinaptik durumun fizyolojik presinaptik durumla birleşmesi ile açıklayabiliriz. Gelen ilk impulsta bol miktarda Ach salgılanacağından birçok reseptör haraplanmış olsa bile yine de salgılanan Ach'in sağlam kalmış reseptörlerle birleşme olasılığı yüksektir. Dolayısıyla yeterli sayıda kas lifinde aksiyon potansiyeli oluştuğundan ilk impulsta kas güçsüzlüğü olmaz. Fizyolojik olarak her yeni gelen impulsta serbest kalan Ach miktarı azalacağından EPP amplitüdü artık birçok kavşakta aksiyon potansiyeli oluşturacak düzeye erişemez ve güçsüzlük ortaya çıkar (11,12). Bazı MG'li hastalarda ise anti-AchR antikoları saptanmaz. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda yeni bir antikor (kasa özgü tirozin kinaza karşı antikor; anti-MuSK) bulunmuştur. Anti-AchR negatif bu hastaların %40 kadarında serumda anti-MuSK antikoları mevcuttur. Küçük bir grupta ise hiçbir antikor saptanmamıştır (seronegatif MG) (13,14). AchR (+), anti-MuSK (+) ve seronegatif hastalar klinik olarak karşılaştırılmış; anti-MuSK(+) grupta bulber tutulum ve solunum sıkıntısının daha sık olduğu görülmüştür. Ayrıca seronegatif gruptaki hastaların sonuçlarının diğer iki gruba göre daha iyi olduğu görülmüştür (15). Anti-AchR antikoları B lenfositleri tarafından yapılır, ancak otoimmün cevabın oluşmasında yardımcı T lenfositlerinin de katkısı gerekmektedir (T hücrelerine bağımlı humoral immün cevap).

Otoimmün yanıtın nasıl başladığı bilinmemektedir. MG'li hastaların yaklaşık %10'unda timoma, %70 kadarında timus hiperplazisi bulunması ve hastaların önemli bir kısmının timektomiden yararlanması dikkatleri timus üzerine çekmiştir. İmmünolojik olarak kendi antijenlerine cevap veren zararlı T hücrelerinin elimine edildiği yerin timus olması, burada yüzeylerinde AchR taşıyan miyoid hücrelerin bulunması, timik lenfositlerin anti-AchR antikoru sentez edebilmeleri, timomalarda AchR veya bazı subünitelerine benzeyen bir protein ekspresyonu olması gibi özellikler timusun önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (11,12). Timoma MG'li hastaların yaklaşık %12'sinde bulunurken, timomalıların %30-50'inde MG görülür (16).

### **Tanı**

Karakteristik anamnez ve muayene bulguları olan (düşük göz kapakları, köşeleri yere dönük dudaklar, yüz buruşturmaya benzeyen tipik gülümseme) hastada tanı kolaylıkla konur. Anamnezde, aktivite ile artan ve dinlenmeyi takiben düzelme eğilimi gösteren kas güçsüzlüğü ve yorgunluğu, MG tanısını destekler. Tanının doğrulanması yardımcı incelemeler ve testler ile mümkün olur. Postsinaptik membrandaki Ach miktarını arttırmak üzere kullanılan, asetil kolinesteraz enzimini bloke eden ilaçların hastaya verilmesi ile semptomatik iyileşme görülür. Kısa etkili edrofonyum klorid'in intravenöz (IV) yoldan uygulanmasının ardından semptomatik iyileşme görülmesi tanı koydurucudur. Etkisi birkaç saniyede başlar ve birkaç dakikada sona erer. Bu özelliği nedeniyle olası yan etkilerden hastanın etkilenmesi en alt düzeye indirilmiş olur. Uzun etkili asetilkolinesteraz inhibitörlerinden neostigmin bromid te tanıda kullanılabilir, ancak etkisi 20 dakika kadar sonra başlar ve 2 sa sürer.

MG'de, klinik tanıya yardımcı bir başka teknik EMG'dir. Elektromiyografik incelemelerden, ardışık sinir stimülasyonu (RNS) ve tek lif EMG spesifik yöntemlerdir. RNS testinde sinire düşük frekansta uyarı verilerek kaydedilen birleşik kas aksiyon potansiyellerinde progressif, amplitütte tipik bir düşmeye (dekrement) yol açar. Bu düşme %10 ve daha fazla olduğunda test anlamlı kabul edilir. Değişik kaynaklarda MG'li

hastaların %75-95'inde dekrementin tespit edildiği bildirilmektedir. Tek lif EMG ise, MG tanısında kullanılan bütün testlerin en duyarlı olanıdır. RNS ile dekrement bulma olasılığının oldukça düşük olduğu oküler MG ve çok az bulguları olan hafif jeneralize olgularda özellikle çok yararlıdır.

Anti-AchR antikoru da MG için oldukça özgündür. MG'lilerin %85 kadarında serumda saptanabilir. Timomalı hastaların hemen tümünde pozitif bulunur. Bazı hastalarda bir kere negatif olduğu halde daha sonra pozitif bulunabilir. Bu nedenle antikoru negatif olan hastalarda daha sonra testi yinelemek uygun olacaktır. Anti-AchR antikoru hep negatif kalanlara "sero-negatif" MG denir. Bu grup hastaların bir kısmında anti-MuSK antikoru pozitifliği bulunabilir.

Buz testi olarak adlandırılan testte ise pitotik göz kapağı buzla soğutulduğunda pitozda kısa süreli bir düzelme meydana gelir. Bu testin duyarlılığı ve özgünlüğü yüksektir.

Tanı konulan her hasta timoma yönünden araştırılmalıdır (14,17). MG'li hastaların %10'unda timoma, %70'inde ise timus hiperplazisi bulunur (18,19). Timoma sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte posterior-anterior ve lateral göğüs grafilerinde mediastinal genişleme şeklinde görülebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) en hassas görüntüleme yöntemidir (20). Timik hiperplazi patolojik bir tanı olup, BT veya manyetik rezonans görüntüleme ile tanınması imkansızdır.

Tüm incelemelerin negatif olması MG tanısını ekarte ettirmez. Bu durum da klinik bulgular tipik ise MG tanısı konabilir.

### **Akut Klinik Tablolar**

Miyastenik hastalarda iki tür kriz gelişme riski vardır; akut miyastenik ve kolinerjik kriz.

#### **I) Miyastenik Kriz**

Miyastenik kriz hastalığın alevlenmesine yol açan farklı sebeplerden dolayı ortaya çıkabilir. Örneğin solunum yolu enfeksiyonları, emosyonel stres ve cerrahi buna yol açabilir (21). Artmış kas güçsüzlüğü ve solunum

yetmezliği şeklinde hastalığın alevlenmesiyle kendisini gösterir. Bu krizler normalde hastalığın ilk iki yılında ortaya çıkar. Hastanın yaşı, krizin tanınması için geçen süre ve entübasyon ihtiyaı mortalite açısından önemli faktörlerdir (22). Bu krizler ek doz kolinesteraz inhibitörü gerektirir, eğer düzelme olmazsa intavenöz immünglobulin (İVİG), plazmaferez, ve/veya endotrakeal entübasyon gerekebilir.

## **II) Kolinerjik Kriz**

Hastanın fazla miktarda kolinesteraz inhibitörü almasıyla meydana gelir. Fazla miktardaki asetilkolinin nikotinik ve muskarinik reseptörleri yoğun bir şekilde etkilemesi söz konusudur. Reseptörlerin fazla uyarılmasıyla istemsiz kas hareketleri, abdominal kramplar, fasikülasyonlar, solunum arrestine yol açabilecek kas güçsüzlükleri ortaya çıkabilir. Muskarinik reseptörlerin fazla uyarılmasıyla da sekresyon artışı, terleme, bradikardi, miyozis gibi kolay tanınan belirtiler ortaya çıkar. Tedavide kolinesteraz inhibitörü kesilir, atropin uygulanır, gerekirse endotrakeal entübasyon yapılır.

İki krizi birbirinden ayırmak zor olabilir. Fakat kısa etki süreli bir antikolinesteraz olan edrofonyumdan tek doz vermek yararlı olabilir. Edrofonyum testi ile semptomlar kötüleşiyorsa veya düzelme olmuyorsa kolinerjik, düzelme gözleniyorsa miyastenik kriz tanısı konur. Ayrıca dilate pupiller miyastenik kriz tanısının konmasına yardımcı olur.

## **Tedavi**

Son yıllarda MG tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş, mortalite ve morbitite oranları dikkat çekici oranlarda azalmıştır. İyi bir tedavi ile hastalar normal bir yaşam sürme şansı elde etmişlerdir. Tedavide ilaçların hangi kombinasyon halinde ve hangi dozda kullanılacağı hakkında kesin formüller ne sürmek mümkün değildir. Hastalığın alevlenme ve remisyonlarla gitmesi ve ağırlık derecesinin her hastada farklı olması sebebi ile tedavinin hastalarda farklılık göstermesi kaçınılmazdır.

Tedavinin esasını antikolinesterazlar, timektomi, kortikosteroidler, immünosüpresifler ve plazmaferez oluşturmaktadır.

## **I) Antikolinesterazlar**

Antikolinesterazlar, Ach'in yıkılmasını engelleyerek sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasını sağlar ve böylece sağlam Ach reseptörleri ile birleşme olasılığını artırır. MG tedavisinde vazgeçilmez bir yeri olan antikolinesterazlar hastalığın immün kökenine yönelik olmayıp, sadece semptomatik yarar sağlarlar (23). Günlük tedavide en sık kullanılan, piridostigmin bromid'in (Mestinon) 60 mg'lık oral formudur. Etkisi 15-30 dakikada başlar, 1-2 saatte maksimuma erişir ve 3-4 saat veya daha uzun sürer. Diğer preparatlar, Türkiye'de bulunmayan neostigmin bromid (Prostigmin) ve ambenonyum klorid'tir (Mytelase). Dalgalı seyir gösteren bu hastalıkta uygun doz ve doz aralığı hastanın da iş birliği ile belirlenmelidir.

## **II) İmmünosüpresifler**

Kortikosteroidler hastaların büyük çoğunluğunda tamamen düzelme sağlar. Düzelme 4-6 hafta içinde görülür. En sık prednizolon kullanılır. Tercih edilen doz 1 mg/kg'dır. Başlangıçta ilk 7-10 gün içerisinde steroid kullanımına bağlı olarak miyastenik yakınmalarda artış olabilir, özellikle solunum sıkıntısı olan hastalarda ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu durumda düşük dozla başlayıp birkaç günde bir, doz yükseltilecek hedeflenen miktara ulaşılır. Belirgin gerileme elde edilince alınan ilaç miktarı azaltılmaya başlanır ve alevlenmeyi engellemek üzere düşük dozda tedavi sürdürülmelidir. Alevlenme ile karşılaşılırsa dozun artırılması ve yeni bir immünosüpresif ilaç eklenmesi düşünülmelidir.

Azatiopirin, steroid kullanamayan hastalarda veya steroid dozu düşürülürken alevlenmeyi engellemek üzere, kortikosteroid dozu hızlıca düşürülmek istendiğinde kullanılır. İlaçtan yanıt alınması 6 ay ile 1 yıl sürebilmektedir. Siklofosfamid ve siklosporin-A kullanılabilecek diğer immünosüpresif ilaçlardır. Etkileri daha çabuk ortaya çıksa da yan etkilerinin



fazlalığı kullanımlarını kısıtlamaktadır. Son zamanlarda mikofenolat mofetil steroide ek olarak veya tek başına kullanılan, yan etkisi fazla olmayan bir ilaçtır.

### **III) Plazmaferez ve İntravenöz İmmünglobulin (İVİG)**

Plazmaferez kısa sürede fakat geçici olarak AchR antikörlerini azaltmaktadır. Plazmaferez; ağır klinik tabloda, miyastenik krizde, ağır miyasteni hastalarının timektomi öncesi cerrahiye hazırlanmalarında, erken postoperatif dönemde ve immünosüpressif tedaviye rağmen semptomların kötüleşmesi durumunda endikedir (6).

İVİG'in ise etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte antikörlerin AchR'ye bağlanmasını engelleyerek geçici olarak klinik düzelme sağladığı öne sürülmektedir. Plazmaferez ile aynı endikasyonlarda kullanılan İVİG, daha ucuzdur ve büyük miktarda sıvı değişimine ihtiyaç yoktur. Birinin diğerine üstünlüğü kanıtlanmamış olmakla birlikte İVİG'in etkili olmayıp plazmaferezin etkili olduğu olgular bildirilmiştir (24). Diğer taraftan plazmaferezin yan etkileri (enfeksiyon, hipovolemi) İVİG'e göre daha fazladır. Ancak her ikisinin etkisi de birkaç gün içinde başlayıp birkaç haftada sona erdiği için bunların tek başına kullanılmaları söz konusu değildir. Başka bir immünosüpresife ek olarak ya da timektomi öncesi timektomiye hazırlık amacıyla kullanılırlar.

### **IV) Timektomi**

Timoması olan her hastaya mutlaka timektomi yapılmalıdır. İmmün sistemin gelişiminde oynadığı rol nedeniyle çocukluk döneminde ve adolesan dönemde timektomi önerilmemektedir. Ayrıca saf oküler miyasteni hastalarda da timektomi önerilmez. Timektomi sonrasında hastaların bir kısmı remisyona girmekte, önemli bir grupta da ilaç ihtiyacı azalmaktadır. Ancak timektominin yararının ortaya çıkması birkaç yıl alabilmektedir.

### **Miyastenia Gravis'li Hastalarda Anestezi Yönetimi**

Anestezi yönetimi belirlenirken hastalığın derecesi ve cerrahinin tipi göz önüne alınmalıdır. Rejyonal ya da lokal anestezi uygun hastalarda tercih edilebilir. Başta kas gevşeticiler olmak üzere intavenöz ve inhalasyon anesteziplerinin nöromüsküler derlenmeyi olumsuz olarak etkileyeceği unutulmamalıdır. Ayrıca postoperatif mekanik ventilatör gereksinimi ve yoğun bakım ihtiyacı her zaman akılda tutulmalıdır.

### **I) Preoperatif yönetim**

Operasyon öncesi, hasta ve hasta yakınlarının cerrahi stres sebebiyle semptomların kötüleşebileceği konusunda bilgilendirilmesi özellikle önemlidir. Operasyon için en uygun zaman, eğer elektif bir cerrahi söz konusu ise hastalığın stabil seyrettiği ve hastaya minimal medikasyon uygulanan dönem olmalıdır (25). Eğer akut bir cerrahi gerekiyor ise ve hastalık remisyonunda ya da kontrol altında değil ise ya da miyastenik kriz söz konusu ise hastayı optimize etmek için plazmaferez düşünülebilir (26). Miyastenik hastalarda preoperatif değerlendirme hastalığın derecesinin ve tedavi yöntemlerinin gözden geçirilmesi ile başlar. Fizik muayene yapılırken öksürme, sekresyonunu atabilme, çiğneme-yutma gücü ve kas gerginliği değerlendirilmelidir. Solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazı incelemeleri de yararlı olacaktır.

Preoperatif solunum akım volümleri incelenmelidir. Solunumsal zayıflık ve bu zayıflığın dinamik veya sabit olduğunun belirlenmesinde supin ve dik pozisyonlarda maksimal inspiratuvar ve ekspiratuvar akım volümlerinin incelenmesi yardımcı olmaktadır.

Ayrıca hastalar preoperatif olarak nöroloji kliniği ile konsülte edilmeli, nörolojik muayeneleri yapılmalı, kas güçleri değerlendirilmeli ve tedavileri gözden geçirilmelidir. Nöroloji kliniği ile konsülte edilerek operasyona hazırlanan hastalarda postoperatif mekanik ventilasyon ihtiyacı azaltılmaktadır.

Steroid kullanan hastaların tedavi dozları preoperatif dönemde

yeniden düzenlenmeli, hiperglisemi, glukozüri ve elektrolit dengesizlikleri düzeltilmelidir. Ayrıca hastalar dejeneratif miyokardiyal değişiklikler ve tiroid anormallikleri açısından da incelenmelidir.

Miyastenik hastalarda postoperatif mekanik ventilasyon gereksinimini tahmin etmek zordur. Leventhal ve ark.'nın (27) 1980'de oluşturduğu skorlama cerrahi öncesi gereksinimi belirlememize yardımcı olmaktadır.

- Hastalığın süresi (>6 yıl ise 12 puan)
- Günlük pridostigmin dozu (>750 mg ise 8 puan)
- KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı) öyküsü (varsa 6 puan)
- Vital kapasite (<2.9 L ise 4 puan)

Bu skorlamaya göre <10 puan alan hastalar sorunsuz ekstübe edilebilirken, ≥12 puan alanların mekanik ventilasyon gereksinimi olabilir. Ancak 2 yıl sonra bu skorlamaya risk faktörleri olarak; yüksek preoperatif kolinesteraz inhibitör dozu, ciddi bulber semptomlar, geçirilmiş solunumsal yetmezlik öyküsü ve kardiyopulmoner hastalık öyküsü de eklenmiştir (28). Bir başka klinik çalışmada ise bulber semptomlar ve preoperatif miyastenik kriz öyküsünün yanı sıra, preoperatif serum anti-AchR antikör düzeyinin >100 nmol/l olması ve intraoperatif kan kaybının >1000 ml üzerinde olması da risk faktörleri olarak gösterilmiştir (29,30).

## **II) Premedikasyon**

Kas güçsüzlüğü olan bu hastalarda anksiyolitik, sedatif ve opioid ilaçlar ile yapılan rutin premedikasyondan, solunum depresyonu riski açısından kaçınmak gerekir (25).

Preoperatif dönemde anestezi yönetimi, yapılacak cerrahi girişime ayrıca cerrah ve anestezistin tercihine göre belirlenmelidir. Bazı anestezistler kas gevşetici ilaç gereksinimini azaltmak için operasyon sabahı

antikolinesteraz tedavinin atlanmasını tercih ederken, bir grup ise oluşturduğu fizyolojik destek sebebi ile tedaviye devam etmektedir.

### **III) Monitörizasyon**

Miyastenik hastalarda genel anestezinin güvenilir bir şekilde uygulanabilmesi için dikkatli monitorizasyona ihtiyaç vardır. Özellikle nöromusküler monitörizasyon oldukça önemli olup entübasyon için yeterli kas gevşemesinin değerlendirilmesinde kullanıldığı gibi güvenli nöromusküler derlenmeye ait de fikir verir. Nöromusküler geçiş periferik sinir stimülatörü ile monitörize edilmelidir. Bu amaçla EMG ve mekanomyografi, nöromusküler iletinin monitörizasyonunda önerilen iki yöntemdir. Bunlarla, kontrol değerler kaydedilerek cerrahi sırasındaki ve postoperatif dönemdeki değerler karşılaştırılır. Genel anestezi uygulaması sırasında ilaçların etkisinin iyi bilinmesi ve nöromusküler monitörizasyon hasta takibini kolaylaştırır.

### **IV) Anestezik İlaçlar**

#### **a) İnhalasyon Ajanları**

Potent volatil anesteziklerle oluşturulan derin anestezi (nöromusküler blokaj olmadan) nöromusküler iletimde hafif bir azalmaya yol açar, bunun sonucu "train of four" (TOF, dörtlü uyarı) stimülasyonuna verilen yanıtlarda azalmaya neden olmaktadır. Ayrıca, volatil anestezikler nondepolarizan nöromusküler blokerlerin etkilerini potansiyalize ederler. Bu da nöromusküler blokerin gerekli dozunda azalma, etki süresinde uzama ve dolayısıyla nöromusküler blokajdan derlenmenin uzamasıyla sonuçlanır. Volatil anesteziklerle nöromusküler blokerler arasındaki etkileşim farmakodinamik bir etkileşimdir. Öne sürülen mekanizmalar: a)  $\alpha$  motor sinirler ve sinirler arası sinapslar üzerine santral etki b) postsinaptik

nAchR'nin inhibisyonu ve c) reseptör alanındaki antagonistik afinitenin artırılması olarak bildirilmiştir (31).

Volatil anestezipler miyastenik hastalarda kas gevşetici kullanmaksızın, hem kolay doz kontrolü hem de kolay derlenme nedeniyle tercih edilmektedirler.

MG'li hastalarda yapılan çalışmalarda, halotan ve izofluranın nöromüsküler iletide azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (32,33). Desfluran ve sevofluran kan/gaz ve doku/gaz çözünürlüklerinin düşük olması nedeniyle tercih edilirler. Özellikle sevofluran indüksiyon sırasında uyarıcı hava yolu reflekslerini koruduğu için tercih edilir. Ayrıca Kiran ve ark. yaptıkları çalışmada sevofluranın sternal split timektomi yapılacak miyastenik hastalarda yeterli kas gevşemesi sağlayan tek anestezi ilaç olduğunu bildirmişlerdir (34). Miyastenik hastalarda yapılan çalışmalarda sevofluran uygulaması ile TOF'ta azalma, uygulamanın durdurulmasıyla da TOF'ta artış tespit edilmiştir (35,36). Desfluranın da miyastenik hastalarda kas gevşetici gereksinimini diğer potent volatil anestezipler gibi azalttığı düşünülmektedir. Bir başka çalışmada ise MG'li hastalarda propofol ve remifentanil alan grup ile desfluran ve remifentanil alan grup karşılaştırılmış, desfluran verilen grupta TOF oranlarında anlamlı bir azalma saptanmıştır (37).

### **b) İntravenöz anestezipler**

MG'li hastalarda propofol ve barbitüratlar herhangi bir yan etki olmadan kullanılmaktadır. Propofol kısa etkili olması ve nöromüsküler iletici etkilememesi nedeni ile tercih edilmektedir (38).

Opioidler terapötik düzeyde kullanıldığında nöromüsküler iletici etkilemezken santral solunum depresyonu yapabilirler (39). Bu nedenle opioidler, titre edilerek ve azaltılmış dozlarda uygulanmalıdır. Kısa etkili olduğu için remifentanil özellikle tercih edilmektedir (40).

### **c) Nöromüsküler Blokerler**

## 1) Nondepolarizan nöromüsküler blokerler

Motor son plak seviyesinde iletiyi agonist (depolarizan) ya da antagonist (nondepolarizan) etki ile bloke ederler. Sadece oküler bulguları olan ya da remisyonadaki hastalar da dahil olmak üzere miyastenik hastalar tipik olarak nondepolarizan (vekuronyum, rokuronyum, pankuronyum vs.) nöromüsküler ilaçlara karşı duyarlıdırlar (41,42). MG'de AchR'ye karşı oluşan antikolar bu reseptörlerin fonksiyonunda 3 farklı yolla azalmaya yol açar: a) antikolar tarafından indüklenen reseptörlerin turnoverı artar, b) kompleman aktivasyonu aracılığıyla postsinaptik membranda fokal lizis meydana gelir, c) Ach reseptörünün farmakolojik blokajı. Sonuç olarak da nondepolarizan nöromüsküler blokerlere karşı duyarlılık artar ve blokaj için gereksinim duyulan doz azalır.

Bu hastalarda uzun etkili nondepolarizan kas gevşeticilerin (D-tubokürarin, pankuranyum, pipekuranyum, doksakuryum gibi) kullanımından kaçınılmalıdır. Orta (rokuronyum, atrakuryum, sisatrakuryum, vekuronyum) ve kısa etkili (mivakuryum) olanlar ise nöromüsküler monitörizasyon, EMG veya mekanomiyogram ile kullanılabilir.

Atrakuryum, miyastenik hastalarda kısa yarı ömrü, düşük dağılım hacmi ve Hoffmann eliminasyonu sayesinde yüksek klerensi nedeni ile tercih edilmektedir. Miyastenik hastalarda kullanılan kas gevşetici dozundaki değişkenlik atrakuryum için de geçerlidir. ED<sub>95</sub> ( %95'lik sinir-kas bloğu için gerekli ilaç doz) normal kontrollerin %58'i olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, vekuronyumun MG'li hastalarda kontrol grubuna göre %40-%55 ED<sub>95</sub> dozunda kullanımının yeterli kas gevsemesini sağladığı bildirilmiştir (43,44). Rokuronyum, sisatrakuryum ve vekuronyum orta etkili nöromüsküler bloker olup MG'li hastalar üzerinde benzer etkilere sahiptirler. Uygulanacak doz hastağın şiddetine bağlıdır. Genellikle standart dozun yaklaşık %50'si yeterlidir ve neredeyse tüm hastalarda uzamış derlenme söz konusudur. EMG monitörizasyonu altında 0.05 mg/kg dozunda sisatrakuryumun kullanıldığı bir çalışmada, normal hastalarda % 80-90 blok sağlanırken, miyastenik hastalarda %97-98 blok sağlandığı bildirilmiştir (45).

Miyastenik hastalarda kısa etki süresi sebebi ile metabolizması psödokolinesteraz üzerinden olan mivakuryum kullanımı da bildirilmiştir. Fakat piridostigmin mivakuryumun metabolizmasını inhibe ettiği için, bu ilaçların birlikte kullanımı kas gevşeticinin etkisini uzatacaktır. Bu sebeple cerrahi sabahı pridostigmin kullanan hastalarda uygulanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Ayrıca plazmaferez uygulaması sonrasında da mivakuryumun etki süresinin uzayabileceği unutulmamalıdır. Ancak düşük dozlarda (30-50 µg/kg) mivakuryum kullanımı ile güvenli kas-sinir derlenmesi ve sorunsuz ekstübasyonun mümkün olduğu bildirilmiştir (46). Diğer orta etkili nondepolarizan blokerler ise kümülatif etkileri sebebi ile genellikle tercih edilmemektedirler.

Ayrıca Miyastenia Gravis'in seronegatif ve seropozitif tipleri arasında nöromüsküler blokerlere duyarlılık açısından fark saptanmamış olup bu konuda yapılan tek bir çalışma bulunmaktadır (47).

## **2) Depolarizan nöromüsküler bloker (süksinilkolin)**

Miyastenik hastalar depolarizan blokerlere karşı direnç gösterirler (48,49). Depolarizan bloker ler nikotinic reseptörlere Ach gibi etki ederek blok oluşturur. Miyastenik hastalarda da bu reseptörlerde harabiyet söz konusu olduğu için depolarizan blokerler etkili olamaz, bunlara karşı direnç gelişir. Yapılan çalışmaların bir kısmında süksinilkolinin miyastenik hastalardaki ED<sub>95</sub> dozunun, normal insanlara göre 2.6 kat fazla olduğu, bir kısmında ise remisyondaki hastaların süksinilkoline direnç göstermediği belirtilmiştir (48,50). Normal insanlara göre tekrarlayan süksinilkolin dozlarının faz II blok oluşturma olasılığı miyastenik hastalarda daha fazladır. Bu hastalarda preoperatif uygulanan plazmaferez veya piridostigmin tedavisi sebebiyle psödokolinesterazla metabolize olan süksinilkolin ve mivakuryumla uzamış blok görülebilir (51,52). Miyastenik hastalarda değişebilen etkileri nedeniyle depolarizan kas gevşeticilerin postoperatif sinir kas derlenmesi üzerine olan etkileri öngörülemez.

## V) Anestezi Yönetimi

### a) Genel Anestezi

MG'de anestezi yönetimi zordur. Birçok anestezi yöntemi kullanılsa da birinin diğerine üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Nondepolarizan kas gevşeticilere karşı aşırı duyarlılık, kullanılan kas gevşetici ilaçların etki süresinin uzamasına neden olmakta ve operasyon sonrası etkinin uzamasına bağlı postoperatif mekanik ventilasyon uygulaması gerekebilmektedir (53). Kas gevşeticilerin kullanılması durumunda ise kısa etkili ajanların düşük dozları kullanılmalı, nöromusküler monitörizasyon uygulanmalı ve rezidüel bloktan kaçınılmalıdır (54,55). Bu nedenle, MG'li hastaların cerrahi girişimlerinde mümkünse kas gevşetici olmaksızın potent volatil anesteziklerin kullanılması önerilmektedir. Böylece cerrahi bitiminde hızlıca elimine oldukları için artık etkileri kalmaz ve nöromusküler iletinin yeniden normal fizyoloji ile oluşmasına izin verirler. Düşük kan gaz partiyon katsayıları sebebi ile sevofluran ve desfluran kullanımı öne çıkarken, sevofluran desfluranın solunum yollarındaki irritasyon etkisi nedeni ile daha çok tercih edilmektedir. Yine kas gevşetici kullanmadan, yüksek torakal epidural ile rejyonal anestezi ve/veya total intravenöz anestezi (TİVA) de önerilmektedir. TİVA, MG'li hastalarda nöromusküler bloker ve volatil anestezik kullanımından sakınmak için önerilmektedir. Erişkin MG'li hastalarda propofol ve remifentanil kombinasyonunun güvenle kullanıldığı çeşitli yayınlar bulunmaktadır (56,57). Yaşlı hastalarda hemodinamik instabilite nedeniyle uygulanması güç olabilir, ancak TİVA ile güvenli derlenme sağlanacağı da unutulmamalıdır. Opioid analjeziklerin terapötik dozlarda, MG'de nöromusküler iletimi azaltmadığı bildirilmektedir. Ancak, opioidlerle santral solunum depresyonu söz konusu olabilir. Miyasteniklerde, kısa etkili opioidlerin titrasyona uygun olduğu düşünülmektedir. Remifentanil kısa yarılanma ömrü sebebi ile çekici hale gelmiş olsa da transsternal timektomi uygulaması sonrası postoperatif dönemde 12 saatlik somnolans tanımlanmıştır (58). Cerrahi öncesi piridostigmin kullanmış olan bu olguda



meydana gelen tablo, piridostigminin antikolinesteraz ve butirilkinesteraz inhibisyonu yanısıra remifentanilin metabolizmasında rol alan nonspesifik esteraz enzimlerini de inhibe edebilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

### **b) Analjezi Yönetimi**

Analjezi amacıyla rejyonel tekniklerin uygulanmasında, nöromüsküler blokerlerin lokal anestezi ile birlikte kullanıldıklarında potansiyelize oldukları bildirilmiştir (59,60). Postsinaptik membranın Ach duyarlılığı lokal anestezi tarafından azaltılmaktadır (61). Yeterli kan düzeyinde, miyastenik hastalarda kas güçsüzlüğüne yol açabilirler. Ester tipi lokal anestezi psödokolinesterazla metabolize olurlar. Bu nedenle antikolinesteraz tedavi alan hastalarda azaltılmış dozlarda uygulanmalı veya amid yapıda lokal anestezi tercih edilmelidir.

Miyastenik hastalarda optimal ağrı yönetimi, ağrının yol açtığı strese bağlı ortaya çıkan miyastenik krizi engellemesi açısından önemlidir. Epidural analjezi, eğer uygulanması mümkünse postoperatif analjezide uygun bir seçenek olacaktır. Timektomi geçirecek hastalarda peroperatif ve postoperatif ağrıyı engellemek amacıyla uygulanacak torasik epidural analjezide bupivakain ve ropivakain güvenle kullanılabilir (62).

Epidural analjezi ile postoperatif opioid gereksinimi ya çok az olmakta ya da hiç olmamaktadır. Bu şekilde, opioidlerden ve onların solunum sistemi ve gastrointestinal sistem üzerine olan zararlı etkilerinden korunmuş olunur ancak yüksek epidural analjezinin solunumu etkileyerek postoperatif mekanik ventilasyon gereksinimi riskini arttırdığı düşünülmüştür. Epidural analjezi, total intravenöz ve volatil anestezi ile kombine olarak kullanılabilir. Daha iyi postoperatif ağrı kontrolü sağlamakla beraber cerrahi süresince nöromüsküler bloker ihtiyacını da azaltır ya da tamamen ortadan kaldırır (54,63,64,65).

İntravenöz veya intramüsküler opioidlere gereksinim olduğunda ise azaltılmış dozlarda kısa ve hızlı etkili opioidler kullanılmalıdır.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) da miyastenik hastaların analjezisinde uygun bir seçenektir. Miyastenik hastalarda timektomi sonrası ağrıda bir NSAİİ olan flurbiprofenin güvenli ve etkili bir analjezi sağladığı, yan etki insidansının da tramadole göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (66). Bu ilaçların antiinflamatuvar etkileri, opioid gereksinimini tamamen ortadan kaldırmaya da yardımcı olmaktadır.

## **VI) Deküarizasyon**

Nondepolarizan kas gevşeticiler, genellikle kolinesteraz enzim inhibitörleri (neostigmin, piridostigmin vb.) ile antagonize edilmektedir (67). Ancak cerrahi bitiminde rezidüel nöromusküler blokajın geri çevrilmesi konusu tartışmalıdır. Kolinesteraz enzim inhibitörleri nikotinic etkinin yanında muskarinic etki de gösterdikleri için; bradikardi, hipersalivasyon ve bronkospazm gibi istenmeyen etkilere neden olabilmektedirler (68). Ayrıca derin bloklarda yeterli süre antagonistik etki gösteremediklerinden reküarizasyona neden olabilmeleri kullanımlarını sınırlandırmaktadır (69). Ayrıca bu olgularda antikolinesterazlar, klinik olarak miyastenik krizden ayırt edilmesi olanaksız kolinerjik krizi indükleyebilirler. Bu nedenlerden dolayı bazı araştırmacılara göre cerrahi sonlandığında kas gücünün spontan derlenmesi beklenmeli ve ekstübe edilmelidir. Deküarizasyon kararı; kullanılan kas gevşetici ilaca, hastanın postoperatif kas gücüne ve TOF değerlerine göre verilmelidir.

Kolinesteraz inhibitörleri sugammadexin kullanıma girmesinden önce nöromusküler bloğun döndürülmesinde tek seçenek olmuştur. Yeni bir bileşik olan sugammadex; siklodekstrin yapısında olup, ilk selektif steroid yapılı nondepolarizan kas gevşetici bağlayan ajandır. Özellikle steroid yapılı olan rokuronyum ve vekuronyum üzerine etki göstermektedir (70). Sugammadex'in bağlanmasıyla, plazmada serbest dolaşan ve nikotinic reseptörlere bağlı olarak bulunan rokuronyum miktarı hızla azalır ve plazmada sugammadex ile bağlanmış rokuronyum miktarı artar. Bu yolla etkisiz hale gelen rokuronyum nedeniyle de kas aktivitesi hızla geri döner

(71). Sugammadeks, hem derin hem de yüzeysel nöromüsküler blokta, özellikle MG'li olgularda ideal bir ilaç olarak görülmektedir (72).

MG, özellikle gelişebilecek solunumsal problemler nedeniyle anestezi uzmanları açısından özellik arz etmekte olan bir hastalık olup seçilen anestezi tekniği ne olursa olsun özel bir dikkat, bilgi ve deneyim gerektirmektedir.

Çalışmamızda, anestezi yönetiminin dikkat ve özen gerektirdiği MG olgularında peroperatif anestezi yönetimine ait deneyimlerimizi aktarmayı amaçladık.

## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 31 Ocak 2012 tarih ve 2012-3/14 no'lu Etik Kurul onayı alındıktan sonra Eylül 1994 - Ocak 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nca timektomi (Video yardımcı torakoskopik timektomi, transservikal veya transsternal timektomi) uygulanan, MG'li 52 olgunun peroperatif anestezi süreci Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı arşivinden alınan verilerle retrospektif olarak incelendi. Kayıtlarında eksiklik olan 19 olgu değerlendirme dışı bırakılarak, geriye kalan 33 olgu çalışmaya dahil edildi.

Tüm olguların cinsiyetleri, yaşları, ağırlıkları, boyları, Amerikan Anestezistler Cemiyeti (ASA) klinik sınıflaması ve eşlik eden sistemik hastalıkları (KOA, hipo-hipertiroidi, hipertansiyon, depresyon, hepatit, ARA öyküsü, romatoid artrit, psöriazis) kaydedildi.

Hastalığın süresi, preoperatif semptomları (halsizlik-kas güçsüzlüğü, pitozis, çift görme, yutma güçlüğü, solunum sıkıntısı, nazone konuşma, göğüs-sırt ağrısı, çabuk yorulma, bacaklarda kuvvetsizlik, ağız çevresinde uyuşma, baş dönmesi, yorulma tarzı tetraparezi, dilde peltekleşme), kullanılan ilaçlar ve dozu, preoperatif dönemde yoğun bakım gereksinimi ve bu dönemde uygulanan İVİG tedavisi kaydedildi. Olguların solunum

fonksiyon testleri değerlendirildi, hastalığın Şiddetini belirlemek için Osserman sınıflaması (5), postoperatif yoğun bakım gereksinimini belirlemek için ise Leventhal skorları (27) kaydedildi.

Olguların cerrahi t¼r¼, uygulanan anestezi ve analjezi tekniği, kullanılan ilaçlar ve dozları, peroperatif kan gazı analizi, intraoperatif hemodinamik veriler, peroperatif komplikasyonlar, anestezi s¼resi, ekst¼basyonun gerçekleŐtirildięi yer (ameliyathane-yoğun bakım), sugammadeks kullanımı, derlenme ünitesindeki 5., 10.,15. ve 20. dk'daki ağrının Őiddetinin VAS (Viz¼el Analog Skala) değerleri (0=ağrı yok, 10=en Őiddetli ağrı), postoperatif yoğun bakımda kalma s¼resi, ek analjezik ihtiyacı, reent¼basyon ve plazmaferez gereksinimleri kaydedildi.

### **İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizi Uludağ Üniversitesi Tıp Fak¼ltesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda, IBM SPSS 20.0 istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım g¼sterip g¼stermedięi Shapiro-Wilk testi ile irdelendi. Verinin tanımlayıcı istatistikleri s¼rekli deęiŐkenler için ortalama, standart sapma ve kategorik deęiŐkenler için frekans ve y¼zde olarak belirlendi. Anlamlılık d¼zeyi  $p<0.05$  olarak belirlendi.

### **BULGULAR**

ÇalıŐmamıza, cinsiyet g¼zetilmeksizin ASA I-III sınıfı, MG tanılı timektomi uygulanan ve verilerine retrospektif olarak ulaşılabilen 33 olgu dahil edildi. Olguların demografik ve intraoperatif verileri Tablo-1'de bildirildi.

**Tablo-1:** Olguların demografik verileri ve intraoperatif dönem özellikleri [ort  $\pm$  SS (min-maks) n (%)].

<b>Özellikler</b>	<b>Olgu Sayısı (n=33)</b>
Yaş (yıl)	33.5 $\pm$ 11.9
Ağırlık (kg)	67.6 $\pm$ 18.6
Boy (cm)	162.6 $\pm$ 7.0
Cinsiyet (K/E)	27 / 6 (81.8 / 18.2)
ASA I/II/III	21 / 11 / 1 (63.6 / 33.3 / 3.0)
Anestezi süresi (dk)	153.0 $\pm$ 7.0
Cerrahi Türü	
Video yardımcı torakoskopik timektomi	19 (57.6 )
Transsternal timektomi	9 (27.3 )
Transservikal timektomi	5 (15.1)

Radyolojik görüntüleme sonucu olguların %9.1'inde timus hiperplazisi, %21.2'sinde timoma tespit edildi, %30.3'ünde ise toraks CT'de özellik saptanmadı. Olguların yandaş hastalıkları irdelendiğinde hipertiroidi (%9.1), hepatit (%6.1) ve hipertansiyon (%6.1) sıklıkla görülmekte olup, %63.6'sının özgeçmişinde ise özellik saptanmadı (Tablo 2).

**Tablo-2:** Yandaş hastalıklar (n,%)

	<b>Olgular (n=33)</b>
<b>Yandaş hastalıklar</b>	12 (36.4)
Hipertiroidi	3 (9.1)
Hepatit	2 (6.1)
Hipertansiyon	2 (6.1)
Hipotiroidi	1 (3.0)
ARA* öyküsü	1 (3.0)
Romatoid artrit	1 (3.0)
Psöriazis	1 (3.0)
Depresyon	1 (3.0)
<b>Yandaş hastalığı olmayanlar</b>	21 (63.6)

\*ARA : Akut romatizmal ateş

Sadece 2 olguda hastalık süresinin 6 yılın üzerinde olduğu kaydedildi. Preoperatif nörolojik klinik semptomlar incelendiğinde, olguların %81.8'inde görülen kas güçsüzlüğünün, en çok görülen semptom olduğu tespit edildi. Diğer semptomlar ise sıklık sırasına göre pitozis (%60.6), diplopi (%27.2), yorulma tarzı tetraparezi (%24.2) ve solunum sıkıntısı (%21.2) olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

**Tablo-3:** Klinik semptomlar (n,%)

<b>Klinik semptomlar</b>	<b>Olgular (n=33)</b>
Kas güçsüzlüğü	27 (81.8)
Pitozis	20 (60.6)
Diplopi	9 (27.2)
Tetraparezi	8 (24.2)
Solunum sıkıntısı	7 (21.2)
Yutma güçlüğü	5 (15.1)
Çabuk yorulma	5 (15.1)
Konuşma güçlüğü	4 (12.1)
Nazone konuşma	4 (12.1)
Sırt-göğüs ağrısı	1 (3.0)
Klinik semptomu olmayan	1 (3.0)

Olguların preoperatif dönemde uygulanan medikal tedavileri Tablo 4'te bildirildi.

**Tablo-4:** Preoperatif medikal tedavi (n,%)

Medikal tedavi	Olgular (n=33)
Antikolinesteraz	12 (36.3)
Antikolinesteraz + Steroid	10 (30.3)
Antikolinesteraz + Steroid + Azotiyopirin	4 (12.1)
Antikolinesteraz + Steroid + İVİG*	2 (6.0)

\*İVİG : İntravenöz immünglobulin

Preoperatif dönemde alınan antikolinesteraz dozu tüm olgularda 750 mg/g'nin altında bulundu. Olguların hiçbirinde KOAH saptanmaz iken, vital kapasite olguların yalnızca 8'inde (%24) 2.9 L'nin altında saptandı. 15 olgunun (%45.5) SFT'sinde özellik bulunmazken, 9 olguda zayıf (%27.3), 7 olguda orta (%21.2), 2'sinde ise ileri derecede restrüksiyon (%6.1) kaydedildi.

Sadece 2 olguda preoperatif dönemde İVİG tedavisi uygulandığı gözlemlendi. Preoperatif yoğun bakım ihtiyacı ise sadece 1 olguda ortaya çıktı. Beş yıldır MG ile takip edilen ancak antikolinesteraz dozu son 1 yıl içerisinde progresif olarak artan bu olgunun tedavisi, preoperatif dönemde ciddi solunum sıkıntısı olduğu, konuşma ve yutma güçlüğü ile hastaneye başvurduğu için yoğun bakım ünitesinde yatırılarak yapıldı.

Olgular Osserman sınıflamasına göre sınıflandırıldı, %87.9'unun sınıf 1 ve 2, %12.1'inin ise sınıf 3 olduğu görüldü (Tablo-5).

**Tablo-5:** Olguların Osserman sınıflaması (n,%)



<b>Osserman sınıflaması</b>	<b>Olgular (n=33)</b>
Sınıf 1	1 (3.0)
Sınıf 1a	9 (27.3)
Sınıf 2a	14 (42.4)
Sınıf 2b	5 ( 15.2)
Sınıf 3	4 (12.1)
Sınıf 4	0

Tüm olguların Leventhal skoru hesaplandı. Sadece 3 olgunun (%9) Leventhal skorunun  $\geq 12$  olduğu gözlemlendi (Tablo 6).

**Tablo-6:** Olguların Leventhal Skoru (n,%)

<b>Leventhal Skoru</b>	<b>Olgular (n=33)</b>
0-10 puan	30 (90.9)
$\geq 10$ puan	3 (9.1)

Premedikasyon uygulanmayan olgular operasyon odasına alındıktan sonra elektrokardiyogram, periferik oksijen satürasyonu, noninvaziv kan basıncı, soluk sonu karbondioksit basıncı ve nöromüsküler monitörizasyonu içeren rutin monitorizasyon uygulandı.

30 olguya (%90.9) oturur pozisyonda torakal epidural analjezi uygulandı, aralık olarak en çok T3-4 (%30) ve T2-3 (%27) tercih edildi. Hasta kontrollü analjezi (HKA) amacıyla, yerleştirilen epidural kateterden uygulanmak üzere %0.125 bupivakain içeren bir solüsyon hazırlandı. HKA protokolü, bolus 3-4 ml, bazal 3-5 ml/sa ve kilit süresi 30 dk olarak belirlendi.

Endotrakeal entübasyon 29 olguda (%87.9) tek lümenli, 4 olguda (%12.1) ise çift lümenli tüp ile gerçekleştirildi. Olgularda anestezi yönetiminde kullanılan teknikler Tablo 7’de bildirildi.

**Tablo-7:** Uygulanan anestezi teknikleri (n,%)

Anestezi Tekniği	Olgular (n=33)
Balans anestezi	3 (9.1)
Balans anestezi + Torakal epidural analjezi	26 (78.8)
TİVA* + Torakal epidural analjezi	4 (12.1)

\* TİVA : Total intravenöz anestezi

Anestezi indüksiyonunda, genellikle propofol (Na-tiopental sadece 1 olguda) bir opioid ve/veya nöromüsküler bloker ile kombine edilerek uygulandı. Atrakuryum %15.1 ile indüksiyonda en çok tercih edilen nöromüsküler blokerdi. Bunu sırasıyla rokuronyum (%12.1) ve mivakuryum (%9.1) izledi. 20 olguda indüksiyonda opioid olarak fentanil (%60.6), 13 olguda ise alfentanil (%36.4) tercih edildi. 4 olguda TİVA uygulandı. Anestezi idamesinde rokuronyum kullanılan 2 olguda operasyon sonunda deküarizasyon amacıyla sugammadeks uygulandı. Kullanılan anestezi ilaçları Tablo 8’de bildirildi.

**Tablo-8:** Genel anestezi yönetimi (n,%)

<b>Anestezi Dönemleri</b>	<b>Anestezik İlaçlar</b>		<b>Olgular (n=33)</b>
Anestezi İndüksiyonu	Propofol		32 (97.0)
	Na-Tiyopental		1 (3.0)
	NMBA*	Mivakuryum	3 (9.1)
		Atrakuryum	5 (15.1)
		Rokuronyum	4 (12.1)
	Opioid	Fentanil	20 (60.6)
		Alfentanil	13 (39.4)
Anestezi İdamesi	Opioid	Fentanil	6 (18.1)
		Alfentanil	7 (21.2)
	Volatil Anestezik	Sevofluran	21 (63.6)
		İzofluran	8 (24.2)
	NMBA*	Rokuronyum	2 (6.0)
	IV Anestezik	Propofol	4 (12.1)
Dekürrarizasyon	Kolinesteraz İnhibitörü		9 (27.3)
	Sugammadeks		2 (6.1)

\*NMBA : Nöromüsküler bloker ajan

Olguların intraoperatif kan gazı örneklerinin ortalama değerleri Tablo 9'da bildirildi.

**Tablo-9:** Kan gazı analizleri (ort ± SS)

Parametre	İntraoperatif dönem
Ph	7.4 ± 0.1
PO <sub>2</sub>	188.2 ± 97.9
PCO <sub>2</sub>	36.2 ± 8.3
HCO <sub>3</sub>	29.2 ± 38.2
BE*	-2.7 ± 2.4

\* BE : Baz açığı

Olguların sadece 5'inde intraoperatif dönemde hipotansiyon gelişmesi üzerine efedrin (5-20 mg) uygulanırken, olgulardan birinde intraoperatif bradikardi de gelişmesi nedeniyle atropin (0.5 mg) uygulandı.

Anestezi süresi ortalama 153±7 dk olup, 33 olgunun tamamı ameliyathane odasında başarıyla ekstübe edildi. Anestezi idamesinde rokuronyum kullanılan ve nöromüsküler bloğu geri çevirmek amacıyla sugammadeks uygulanan 2 olgunun özellikleri:

Olgu 1: 35 yaşında, kadın, ASA I, halsizlik, pitozis ve solunum sıkıntısı olan olguya toplam 60 mg ( 50 mg'ı indüksiyonda) rokuronyum uygulandı. 200 mg sugammadeks uygulanan olgu ameliyathanede ekstübe edildi. Postoperatif 1. günü yoğun bakımda geçiren olguda solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine maske ile oksijen desteğine alınıp, inhaler tedavi uygulandığı kaydedildi.

Olgu 2: 41 yaşında, kadın, ASA I, halsizlik, pitozis, nazone kouşma, solunum sıkıntısı olan olguya toplam 100 mg (60 mg'ı indüksiyonda) rokuronyum uygulandı. 200 mg sugammadeks uygulanan olgu ekstübe edildikten sonra 1 gün yoğun bakımda takip edildi, postoperatif komplikasyon gözlenmedi.

Tüm olgular ekstübasyon sonrası derlenme ünitesine alındı. Olguların derlenme ünitesinde 5., 10., 15. ve 20. dk'daki VAS değerleri Tablo 10'da bildirildi.

**Tablo-10 :** Olguların postoperatif erken dönem VAS değerleri (ort

± SS)

Değerlendirme Zamanı	VAS* Skoru (0-10)
5. dk	1.5 ± 2.1
10. dk	1.0 ± 1.7
15. dk	0.8 ± 1.4
20. dk	0.6 ± 1.3

\*VAS : Vizüel Analog Skala

Ekstübe edilen olgulardan 14'ü (%42.4) 1 gün süreyle yoğun bakımda takip edildi. Postoperatif dönemde 5 olguda, komplikasyon gözlemlendi (Tablo 11). 4 olguda ek analjezik gereksinimi oldu. 2 olguya, sadece NSAİİ uygulanırken, 2'sine NSAİİ+ düşük doz opioid uygulandı. Postoperatif dönemde reentübasyon ve plazmaferez uygulanmadı.

**Tablo-11:** Postoperatif komplikasyonlar (n,%)

Komplikasyonlar	Olgular (n=33)
Bulantı-Kusma	2 (6.1)
Jeneralize tonik klonik nöbet	1 (3)
Solunum sıkıntısı	1 (3)
Hipertansiyon	1 (3)
Ateş	1 (3)

Bulantı iki olguda görülmüş olup sadece bulantısı olan olguya antiemetik, bulantı sonrası jeneralize tonik klonik nöbet gelişen olguya ise diazepam uygulandı. Operasyon sonrası bir olguda, yoğun bakım ünitesinde solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine maske ile oksijen desteğine alındı ve inhaler tedavi (ipratropium bromür, salbutamol) uygulandı. Sistemik hastalığı olmayan bir olgunun ise derlenme ünitesinde takip edilirken hipertansif

seyretmesi üzerine IV nitrogliserin infüzyonu uygulandı. Postoperatif 1.gün ateş gözlenen olguya IV metamizol sodyum uygulandı.

## TARTIŞMA

MG tanılı, timektomi uygulanan olguların peroperatif anestezi yönetimlerini retrospektif olarak irdelediğimiz olgu serimizde, en çok tercih edilen tekniğin balans anestezi + torakal epidural analjezi olduğu ve nöromüsküler monitörizasyon eşliğinde kısa etkili kas gevşeticilerin kullanıldığı belirlendi.

MG, her yaşta görülebilmekle birlikte en sık ortaya çıkış yaşı kadınlarda 20-30 yaş arası ve 50 yaş üzeri, erkeklerde ise 50 yaş üzeridir. Genç kadınlarda erkeklere oranla 4-5 kat daha sık rastlanırken, yaş ilerledikçe kadın erkek oranı eşitlenmektedir (12). Çalışmamızda verilerini derlediğimiz 33 olgunun 27'si (%81.8) kadın, 6'sı (%18.2) erkek idi. Kadınlar 18-54, erkekler ise 19-59 yaş aralığındaydı. 30 yaşın altındaki kadın olgu sayısı 10, erkek olgu sayısı ise 1 olarak saptandı. Yaş ve cinsiyet açısından verilerimizin literatürle uyumlu olduğu görüldü (12).

MG'li olguların %10'unda timoma, %70 kadarında timus hiperplazisi bildirilmiştir (12). Kattach ve ark.'nın (73) 85 olguluk bildirimlerinde timoma %11, timus hiperplazisi %60 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda olguların %9.1'inde timus hiperplazisi, %21.2'sinde timoma tespit edildi.

MG'li olguların %10'unda başka bir otoimmün hastalık tabloya eşlik edebilmektedir. En sık hipertiroidizm görülmekle birlikte, hipotiroidizm, romatoid artrit, diabetes mellitus, sistemik lupus eritamatozus, romatoid artrit, sjögren sendromu, polimyozit ve skleroderma da görülebilmektedir. Ratanakorn ve ark. (74) 291 olgunun %20.3'ünde tiroid bozukluğu olduğunu bunun da %17.5'ini hipertiroidinin oluşturduğunu bildirmişlerdir. Hipertiroidiyi nontoksik guatr, hashimoto tiroiditi ve hipotiroidizm izlemektedir. Bizim olgu serimizde yandaş hastalıklara bakıldığında benzer biçimde olguların

%12.1'inde tiroid bozukluğu tespit edildi. Bunun % 9'unu hipertiroidi, %3'ünü ise hipotiroidi oluşturmaktaydı. Bir olguda ise romatoid artrite rastlandı.

Hastalık çoğu zaman oküler belirtilerle, en sık da pitozis ile başlamakta, genellikle buna diplopi eşlik edebilmektedir. Olguların bir bölümünde (% 15) hastalık oküler kaslar ve göz kapağı ile sınırlı kalırken çoğunda ise oküler bulgulara kısa zamanda bulber ve ekstremitte kaslarına ait belirtiler eklenmektedir (12). Remes–Troche ve ark.'nın (75) çalışmasında, en sık görülen semptom bilateral pitozis olup, kas güçsüzlüğü ve yutma şikayetleri bunu takip etmektedir. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak, en sık görülen semptom olguların %81.8'inde görülen kas güçsüzlüğü olarak tespit edildi. Bunu %60.6 ile pitozis, %27.2 ile diplopi izledi.

MG, solunum problemleri nedeni ile anestezi yönetimi açısından zorlu olan bir tablodur. Postoperatif mekanik ventilasyon gereksinimini tahmin etmek zordur. Leventhal ve ark.'nın (27) 1980'de oluşturduğu skorlama, cerrahi öncesi MG' li bir olgunun postoperatif mekanik ventilatör ihtiyacını belirlememize yardımcı olmaktadır. Grant ve ark.'nın (76) 46 olgu ve 68 genel anestezi olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada 2 grup oluşturulmuştur; timektomi veya timektomi dışı cerrahi uygulananlar. Cerrahi öncesi her olgunun Leventhal skoru hesaplanmış, timektomi grubundaki 27 olgunun 6'sında skor  $\geq 10$ , 21'inde ise  $\leq 10$  olarak bulunmuştur. Ancak Leventhal skoru  $\geq 10$  olan ve postoperatif mekanik ventilatör gereksinimi olabileceği düşünülen 3 hasta operasyon sonunda ekstübe edilmiş, skoru  $\leq 10$  olarak hesaplanan 4 hasta ise ekstübe edilemeyerek mekanik ventilatör desteğine alınmıştır. Bizim çalışmamızda ise, 30 olgunun Leventhal skoru  $\leq 10$ , 3 olgunun ise  $\geq 10$  olarak hesaplandı. Ancak beklenilenin aksine 3 olgu da operasyon odasında ekstübe edildi ve postoperatif dönemde solunumsal sıkıntı yaşanmadı. 1980 ve 90'lı yıllarda Leventhal ve ark. (27), Loach ve ark. (77) ve Naguib ve ark. (78) tarafından oluşturulan skorlama sistemleri transsternal timektomi uygulanan olguların mekanik ventilasyon ihtiyacını belirlemek üzere geliştirilmiştir. Ancak küçük hasta grupları üzerinde ve retrospektif olarak geliştirilen bu skorlamalar, günümüzde gelişmiş

tekniklerle mini-invaziv timektomi uygulanan olgular üzerinde hatalı sonuçlar verebilmektedir.

Gritti ve ark. (79) video yardımcı 'ekstended' timektomi uygulanan olgularda bir protokol geliştirmek üzere gözlemsel planladıkları çalışmalarında 110 olguyu pre-protokol (66) ve protokol (44) olmak üzere 2 gruba ayırmışlardır. Protokol grubunda, 3 basamaklı olarak olguların postoperatif yoğun bakım gereksinimini belirleyen basit risk ölçümü uygulamışlardır. Preoperatif dönemde, ekstübasyondan hemen sonra ve klinikte olmak üzere 3 ayrı dönemde aynı nörolog ve anestezi uzmanı tarafından olguların klinik, nörolojik ve solunumsal parametreleri değerlendirilmiştir: a) preoperatif dönemde; son 1 aydaki miyastenik veya kolinerjik krizin varlığı, vital kapasitesi, oda havasındaki kan gazı analizi, obstrüktif-restriktif hastalık öyküsü b) ekstübasyon sonrası dönemde; preoperatif solunum sayısı ve PCO<sub>2</sub>'deki artış, intraoperatif meydana gelen komplikasyonlar, transfüzyon gereksinimi c) klinikteki dönemde ise anestezi ve nörolojik değerlendirme yapılmıştır. Operasyon sonunda pre-protokol gruptan 17 olgu (%26) yoğun bakıma gönderilirken, protokol grubundan sadece 3 (%6.8) olgu gönderilmiştir. Protokolün uygulanmasıyla birlikte yoğun bakıma kabul edilen olgularda %73.5 azalma kaydedildiği bildirilmiştir.

Bizim olgularımızın hepsi operasyon bitiminde operasyon odasında ekstübe edildi. Bu olgulardan 14'ü (%42.4) yoğun bakım ünitesine alınarak 1 gün süreyle takip edildi. Eğer Gritti ve ark.'nın (79) uyguladığı gibi bir protokol uygulanabilseydi yoğun bakıma gönderilen olgu sayısında ve dolayısıyla hastane masraflarında da önemli bir azalma kaydedilebilirdi.

MG'de komplikasyonların ortaya çıkması için hastalığın belirli bir evrede olması gerekmez, remisyonadaki miyastenik olgularda da sorunlarla karşılaşabileceği bildirilmiştir. Ancak stabil seyretmeyen olgularda elektif operasyonların ertelenmesi önerilmektedir (80).

Jeneralize MG olgularında sıklıkla timektomi yapılması bu hasta grubunda güvenli anestezi uygulamalarının iyi bilinmesini gerektirir. Uygulanan anestezi yöntemi ne olursa olsun kullanılan ilaçların etkileri iyi bilinmeli ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.



NMBA'lara ve volatil anesteziklere çok duyarlı oldukları ve bu ilaçların rezidüel etkilerinin postoperatif dönemde solunumsal problemler oluşturabileceği unutulmamalıdır. Özellikle uzun süreli olgularda genel anesteziye ait bu yan etkiler daha belirgin olarak ortaya çıkabilir. MG'li olgularda öncelikle mümkünse lokal veya rejyonal anestezi tercih edilmelidir. Genel anestezi uygulanması gereken durumlarda ise kısa etki süreli NMBA'ların (atrakuryum, mivakuryum) düşük dozlarının kullanılması ve nöromüsküler iletinin monitörizasyonu önerilmektedir (81-83). Anestezistler hem MG'li olguların kas gevşetici ajanlara verdiği cevaplardaki farklılıklar hem de anatomik olarak timusa yakın seyreden frenik sinir nedeniyle NMBA kullanımından kaçınmaktadırlar. NMBA kullanılmaksızın, propofol ve opioidlerle başarılı sonuçlar elde edilen çeşitli çalışmalar da mevcuttur. Roelofse ve ark. (84) timektomi uygulanan bir olguda, 3 mg/kg propofol ve 2µg/kg alfentanil ile indüksiyonu gerçekleştirmişler, hemen ardından 10mg/kg/sa hızında propofol infüzyonuna başlanmış ve sorunsuz bir şekilde entübasyon gerçekleştirilmiştir. Sternotomi öncesi idamede 5µg/kg dozunda sufentanil, operasyon sonunda ise 0.5 mg neostigmin uygulanan olgu ekstübasyon kriterlerini sağlayınca ekstübe edilmiştir. Bu olguda entübasyonun sorunsuz yapılması, öksürme-ıkınma şeklinde yanıt olmaması indüksiyonda uygulanan propofole bağlanmış. Propofol; sakin bir indüksiyonu, yeterli derinlikte anesteziyi ve kısa etki süresi nedeniyle anesteziden hızlı derlenmeyi sağlayabilmesi, major yan etkilerinin olmaması ve postoperatif minimal mide bulantısı ve kusmaya yol açması nedeniyle MG'li olgularda güvenle güvenle tercih edilebilmektedir (85). Biz de çalışmamızda 6 olgunun anestezi indüksiyonunda propofol ve alfentanilli birlikte kullandık. Propofol, özellikle alfentanille birlikte, MG'li olgularda NMBA olmadan uygulandığında entübasyon için uygun koşulları sağlayabilmektedir (86,87).

Tajima ve ark. (88) timektomi uygulanan 40 olgunun anestezisini torakal epidural analjezi ve TİVA ile sağlamış ve 21 olguda ciddi hipotansiyonla karşılaşmışlardır. Operasyon öncesi ciddi bulber paralizisi olan 1 olgu hariç, tümü ameliyathanede sorunsuz olarak ekstübe edilmiştir.

Demiraran ve ark. (89) timektomi dışı cerrahi planlanan MG'li hipertansif 70 yaşında bir olguda rejyonal anestezi amacıyla L3-4 mesafesinden epidural kateter yerleştirerek % 0.5'lik 10 ml ropivakain ile T10 seviyesinde blok sağlamışlardır. İntravenöz 2 mg midazolam uygulanan olguda cerrahi başlangıcından 30 dk sonra ortaya çıkan ve postoperatif dönemde de devam eden dirençli hipotansyon geliştiği bildirilmiştir. Olguda hipotansiyonun gelişmesine katkıda bulunan faktörler ise; olgunun hipertansif olması, operasyon sabahı antihipertansif tedavinin uygulanması, sedasyonun sağlanması, yeterli sıvı verilmemesi ve lokal anesteziğin epidural aralığa hızlı uygulanması olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda 4 olgunun anestezisini torakal epidural analjezi (T3-4, T5-6) ve TİVA ile sağladık. 2 olgunun hemodinamik verileri stabil seyrederken, 2'sinde peroperatif hipotansiyon gelişmesi zerine IV efedrin (5-10mg) uygulandı, yanıt alındı. Hipertansif olmayan ve 50 yaşın altında olan bu 4 olgu, operasyon sonunda sorunsuz ekstübe edildi.

MG'de postoperatif analjeziyi sağlamada torasik epidural analjezi yararlı olmaktadır. Mekis ve ark. indüksiyon ncesi T5-6 seviyesinden kateter yerleştirerek yüksek torakal epiduralle TİVA'yı (propofol ve remifentanil infüzyonu) birlikte kullanmışlardır. Bu kombinasyonun transsternal timektomide hemodinamik stabilitelyi korumak için etkili bir teknik olduğunu ayrıca hızlı derlenme ve spontan solunuma geçişin yanısıra kusursuz bir postoperatif analjezi sağlayarak sorunsuz bir iyileşme dönemine olanak sağladığını vurgulamışlardır (54). Gritti ve ark. (79) balans anestezi uygulanan 110 olguda cerrahinin bitiminde analjezik amacıyla morfini, intravenöz olarak 0.1 mg/kg bolus ve 0.015 mg/kg/sa infüzyon şeklinde uygulamışlardır.

MG'li olgularda tercih edilebilecek anestezi tekniklerinden biri de TİVA'dır. Chevalley ve ark. (90) timektomi operasyonlarında balans anestezi ile kombine anesteziyi (torakal epidural anestezi + TİVA) karşılaştırmışlardır. Kombine anestezinin; güvenilir ve ekonomik bir teknik olduğunu, optimal operasyon şartlarını sağlamakla birlikte yoğun bakım ünitesine gereksinimin daha az olduğunu ve hastanede kalış süresinin daha kısa olduğunu

bildirmişlerdir. Balans anesteziye bir alternatif olabileceği söylenen kombine anestezi grubundaki olgular operasyon sonunda ekstübe edilirken, balans anestezi grubundaki olguların %91.6'sı yoğun bakıma gönderilmiştir.

MG'li olgular, volatil anesteziklerin nöromüsküler depresan etkilerine karşı sağlıklı insanlara göre daha duyarlıdırlar. Hem kolay doz kontrolü hem de kolay derlenme sağlayan bu anestezikler MG'li olgularda NMBA kullanılmaksızın indüksiyon ve entübasyonda tek başına tercih edilebilirler. MG'lilerin bu anesteziklere yanıtları ise değişkenlik gösterebilmektedir (32). Kiran ve ark. (34) yaptıkları çalışmada sevofluranın, miyastenik olgularda yeterli kas gevşemesi sağlayan tek anestezi ajan olduğunu bildirmişlerdir. Nilsson ve ark. (32,33) ise MG'li olgularda, halotan ve izofluranın nöromüsküler iletide azalmaya yol açtığını göstermişlerdir. Gritti ve ark. (79) 110 olgunun anestezi indüksiyonunda propofol, fentanil/remfentanil, sevofluran/desfluran kullanmış olup sadece gereksinim duyulan (entübe edilemeyen, yeterli kas gevşemesi sağlanamayan, cerrahi sırasında ıkmama-öksürme yanıtı gözlenen) 25 olguda NMBA kullanmışlardır. NMBA kullanımının, cerrahi bitiminde yoğun bakıma gönderilen olgu grubunda anlamlı olduğunu bildirilmişlerdir. Sevofluran ve desfluranın volatil anestezi olarak tercih edilmelerinin nedeni, kan/gaz ve doku/gaz çözünürlükleri düşük olduğu için cerrahi sonrası hızla elimine olmalarıdır. Bunun yanı sıra sevofluran, indüksiyon sırasında uyarıcı hava yolu reflekslerinin korunmasını da sağlar. Biz volatil anestezi olarak 21 olguda (%63.6) sevofluran, 8 olguda (%24.2) ise izofluran kullanmayı tercih ettik. Sevofluran ile propofolün benzer etkinlikte olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (85). Della ve ark. (36) anestezi idamesinde bir gruba propofol infüzyonu, bir gruba sevofluran uygulamış; sevofluran grubunda nöromüsküler iletide görülen minimal değişiklik dışında gruplar arasında fark saptamamışlardır. Nitroz oksit de MG'de güvenle kullanılabilen bir anesteziiktir (84).

MG'de, D-tubokürarin, pankuranyum, pipekuranyum ve doksakuryum gibi uzun etkili NMBA'lardan özellikle kaçınılmalıdır. Orta ve kısa etkili NMBA'lar tercih edilmekte olup, olguların bu ilaçlara karşı artmış duyarlılığı ile ilişkili birçok çalışma bulunmaktadır (45,91). NMBA'lara

duyarlılık miyasteninin tipine göre de değişkenlik göstermektedir. Itoh ve ark. (92) 20 miyastenik olguda (Osserman sınıflamasına göre 10 generalize, 10 oküler MG'li) nöromusküler monitörizasyon eşliğinde indüksiyonda NMBA olarak vekuronyum kullanmış, oküler miyastenik olguların jeneralize olgulara göre vekuronyuma daha az duyarlı olduğunu, bu olgularda daha fazla vekuronyuma gereksinim duyulduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, hastalığın şiddetini belirlemek için Osserman sınıflamasını kullandık, ancak NMBA'lara duyarlılık açısından farklılık saptamadık.

Çalışmamızda 9 olguda indüksiyonda orta ve kısa etkili NMBA'lar (atrakuryum, mivakuryum, rokuronyum) tercih edildi. İdamede NMBA sadece 2 olguda kullanıldı ve bu olgularda dekürrizasyon amacıyla sugammadeks kullanıldı. Antikolinesteraz (neostigmin 1.5 mg) ise 5 olguya uygulandı ve tümü operasyon odasında sorunsuz ekstübe edildi. Postoperatif rezidüel blok veya solunum sıkıntısı gözlenmedi.

Kolinesteraz inhibitörleri (neostigmin, pridostigmin vb.) sugammadeksin geliştirilmesinden önce nöromusküler bloğun döndürülmesinde tek seçenek olmuştur. Ancak gerek muskarinik yan etkileri, gerekse derin bloklarda yeterli süre antagonistik etki gösteremediklerinden rekürrizasyona neden olabilmeleri kullanımlarını sınırlandırmaktadır (68,69). Yüksek dozda kullanımı ise aşırı muskarinik etkilerle karakterize kolinerjik krizi tetikleyebilmektedir.

İlk selektif steroid yapıda nondepolarizan kas gevşetici bağlayan ajan olan sugammadeks, siklodekstrin yapısında yeni bir bileşiktir. Sugammadeks, rokuronyum ve vekuronyum gibi steroid yapıda olan NMBA'ları bağlayarak nöromusküler kavşaktan uzaklaştırmakta ve musküler fonksiyonların hızlı bir şekilde geriye dönmesini sağlamaktadır. Bu nedenle, hem derin hem de yüzeysel nöromusküler blokta, özellikle MG'li olgularda ideal bir ajan olarak görülmektedir (71,72). Anestezi idamesinde NMBA kullandığımız 2 olguda bloğu geri çevirmek amacıyla sugammadeksi 2mg/kg gibi düşük dozda uyguladık. Operasyon sonunda başarıyla ekstübe edilen olgulardan birisine, yoğun bakım ünitesinde ekstübe takip edilirken solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine maskeyle oksijen desteğine alınarak inhaler

tedavi uygulandı. MG'li olgularda steroid yapılı kas gevşeticilerin, sugammadeks ile geri çevrilerek güvenle kullanılabilceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Karaman ve ark. (93) laparoskopik kolesistektomi uygulanan bir olguda nöromüsküler monitörizasyon eşliğinde indüksiyonda; sodyum tiyopental (5mg/kg), remifentanil (1 µg/kg) ve rokuronyum (0.32 mg/kg) kullanmışlar ve idame dozu gerektirmeyen, toplam 30 mg rokuronyumun kullanıldığı operasyonun sonunda 2 mg/kg sugammadeks kullanarak 180 sn içinde derin nöromüsküler bloğu geri döndürmüşlerdir. Gelecekte nöromüsküler yetmezliği olan birçok hasta grubunda, rokuronyum ve sugammadeks kombinasyonunun hem nöromüsküler bloğun hızlı bir şekilde geriye döndürülmesinde hem de postoperatif solunum yetmezliği riskini azaltmasında önemli bir rol oynayacağını düşündüklerini bildirmişlerdir.

MG'li olguların anestezi yönetiminde standart bir protokol bulunmamaktadır. Uygulanacak anestezi tekniği, preoperatif dönemde hasta ve ilaç etkileşimi ayrıca uygulanacak cerrahi girişim göz önüne alınarak cerrah ve anestezistin birlikte verdiği karar doğrultusunda belirlenmelidir. Bu karar verilirken de başta kas gevşeticiler olmak üzere intavenöz ve inhalasyon anesteziplerinin nöromüsküler derlenmeyi olumsuz olarak etkileyeceği, postoperatif mekanik ventilatör ve yoğun bakım gereksiniminin ortaya çıkabileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak, timektomi uygulanacak MG'li olgularda ayrıntılı preoperatif değerlendirme ile yoğun bakım gereksiniminin belirlenebileceği, intraoperatif yakın monitörizasyonla komplikasyonların en aza indirilebileceği ve etkin bir analjezi ile postoperatif hızlı derlenmenin olanaklı olabileceği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1- Jolly F. Uber Myasthenia Gravis Pseudoparalytica. Berliner Klin Wochenschr 1895;32:1.
- 2- Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. Lancet 2001;30;357:2122-8.
- 3- Thanvi BR, Lo TCN. Update on myasthenia gravis. Postgrad. Med. J. 2004; 80; 690-700.
- 4- Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med 1994;23; 330:1797-810.
- 5- Osserman KE. Myasthenia gravis. New York: Grune & Stratton, 1958; 80.
- 6- Diefenbach C: Anestezi ve cerrahi girişim sırasında nöromusküler monitörizasyon. 2. Baskı. İstanbul: Turgut yayıncılık; 1999. 118-22.
- 7- Morgan GE, Mikhail MS. Clinical Anesthesiology. 3.Ed. Appleton-Lange; 2002. 178-92.
- 8- Dreyer F. Acetylcholine receptor. Br J Anaesth 1982;54:115-30.
- 9- Guyton & Hall. Tıbbi Fizyoloji. 10. baskı, Nobel TK; 2001. 67-87.
- 10- Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. Science,1973;19; 182:293-5.
- 11- Rotter AH, Brown RH. Omurilik, periferik sinir ve kas hastalıkları (Çeviri: F. Deymeer, Emre M. Editör) Adams and Vectors Principles of Neurology İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2006. 1250-65.
- 12- Serdaroğlu P. Nöromuskuler kavşak hastalıkları. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A, Öge AE (Editörler). Nöroloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2004. 64-74.
- 13- Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. Neurology 2003;60:1978-1980.
- 14- Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. Eur J Neurol 2005;12:413-8.
- 15- Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C, Vincent A, Saruhan-Direskeneli G. Clinical comparison of anti-MuSK vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. Neurology 2007;68:609-11.
- 16- Lindstrom JM. Acetylcholine receptors and myasthenia. Muscle Nerve 2000;23:453-77.
- 17- Phillips LH 2nd, Melnick PA. Diagnosis of myasthenia gravis in the 1990s. Semin Neurol. 1990;10:62-69.
- 18- Tamba T, Brunner NG, Grob D. Myasthenia gravis in patients with thymoma, with particular reference to onset after thymectomy. Medicine 1978;57:411-433.
- 19- Jung KJ, Lee KY, Han J, Kim J, Kim TS, Kim EA. Malignant thymic epithelial tumors: CT-pathologic correlation. AJR 2001;76:433-439.
- 20- Osma E. Solunum Sistemi Radyolojisi. izmir; Nobel Tıp Kitabevi, 2004. 119-127.

- 21- O'riordan JI, Miller DH, Mottershead JP, Hirsch NP, Howard RS. The management and outcome of patients with myasthenia gravis treated acutely in a neurological intensive care unit. *Eur J Neurol* 1998;5:137-42.
- 22- Alsheklee A, Miles JD, Katirji B, Preston C, Kaminski HJK. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009;72:1548-54.
- 23- Engel AG, C. F-A, editors. *Myology*. New York: McGraw-Hill, 2004.
- 24- Stricker RB, Kwiatkowska BJ, Habis JA, Kiproff DD. Myasthenic crisis. Response to plasmapheresis following failure of intravenous gamma globulin. *Arch Neurol* 1993;50:837-840.
- 25- Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:17-22.
- 26- Howard JF. The treatment of myasthenia gravis with plasma exchange. *Semin Neurol* 1982;2:273-288.
- 27- Leventhal SR, Orkin FK, Hirsh RA. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1980;52:26-30.
- 28- Turani E, Szathmary I, Molnar J, Szobor A. Myasthenia gravis: prognostic significance of clinical data in the prediction of postthymectomy respirator crises. *Acta Chir Hung* 1992–1993;33:353-60.
- 29- Watanabe A, Watanabe T, Obama T, Mawatari T, Ohsawa H, Ichimiya Y, Takahashi N, Kusajima K, Abe T. Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenic gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:868-76.
- 30- Toker A, Tanju S, Ziyade S, Özkan B, Sungur Z, Parman Y, Serdaroglu P, Daymeer F. Early outcomes of video-assisted thoracoscopic resection of thymus in 181 patients with myasthenia gravis: who are the candidates for the next morning discharge? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:995-8.
- 31- Miller RD. *Miller's anesthesia*. Chapter 13. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. 515-516.
- 32- Nilsson E, Paloheimo M, Muller K, Heinonen J. Halothane induced variability in the neuromuscular transmission of patients with myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:395-401.
- 33- Nilsson E, Muller K. Neuromuscular effects of isoflurane in patients with myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:126-31.
- 34- Kiran U, Choudhury M, Saxena N, et al. Sevoflurane as a sole anaesthetic agent for thymectomy in myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:351-353.
- 35- Nitahara K, Sugi Y, Higa K, Shono S, Hamada T. Neuromuscular effects of sevoflurane in myasthenia gravis patients. *Br J Anaesth* 2007;98:337-41.
- 36- Della Rocca G, Coccia C, Diana L, Pompei L, Costa MG, Tomaselli E, Marco PD, Vilardi V, Pietropaoli P. Propofol or sevoflurane anesthesia without muscle relaxants allow the early extubation of myasthenic patients. *Can J Anesth* 2003;50:547-52.
- 37- Gritti P, Carrara B, Khotcholava M, Bortolotti G, Giardini D, Lanterna LA, Benigni A, Sonzogni V. The use of desflurane or propofol in combination with remifentanil in myasthenic patients undergoing a video-assisted thorascopic-extended thymectomy. *Acta Anesthesiol Scand* 2009;53:380-9.

- 38- O'Flaherty D, Pennant JH, Rao K, et al. Total intravenous anesthesia with propofol for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *J Clin Anesth* 1992;4:241.
- 39- Kin YI, Howard JF, Sanders DB. Depressant effects of morphine and meperidine on neuromuscular transmission in rat and human myasthenic muscles. *Soc Neurosci Abstr* 1979;5:482-502.
- 40- Glass PS, Hardman D, Kamiyama Y, et al. Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: Remifentanil. *Anesth Analg* 1993;77:1031-1040.
- 41- Kim JM, Mangold J. Sensitivity to both vecuronium and neostigmine in a seronegative myasthenic patient. *Br J Anaesth* 1989;63:497-500.
- 42- Lumb AB, Calder I. "Cured" myasthenia gravis and neuromuscular blockade. *Anaesthesia* 1989;44:828-830.
- 43- Nilsson E, Meretoja OA. Vecuronium dose-response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1990;73:28-32.
- 44- Eisenkraft JB, Book WJ, Papatostas AE, et al. Sensitivity to vecuronium in myasthenia gravis: A dose response study. *Can J Anaesth* 1990;37:301-306.
- 45- Baraka A, Siddik S, Kawkabani N. Cisatracurium in a myasthenic patient undergoing thymectomy. *Can J Anaesth* 1999;46:779-782.
- 46- Paterson IG, Hood JR, Russel SH, et al. Mivacurium in the myasthenic patient. *Br J Anaesth* 1994;73:494-498.
- 47- Itoh H, Shibata K, Nitta S. Sensitivity to vecuronium in seropositive and seronegative patients with myasthenia gravis. *Anesth Analg* 2002;95:109-113.
- 48- Eisenkraft JB, Book WJ, Mann SM, et al. Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: A dose-response study. *Anesthesiology* 1988;69:760-763.
- 49- Vonlinthout LEH, Robertson EN, Booji LHD. Response to suxamethonium during propofol-fentanyl-N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> anaesthesia in a patient with active myasthenia gravis receiving long term anticholinesterase therapy. *Anaesthesia* 1994;49:509-511.
- 50- Abel M, Eisenkraft JB, Patel N. Response to suxamethonium in a myasthenic patient during remission. *Anaesthesia* 1991;46:30-32.
- 51- Seigne RD, Scott RP. Mivacurium chloride and myasthenia gravis. *Br J Anaesth* 1994;72:468-469.
- 52- Baraka A. Suxamethonium block in the myasthenic patient. Correlation with plasma cholinesterase. *Anaesthesia* 1992;47:217-219.
- 53- Osserman K, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971;38:497-537.
- 54- Mekis D, Kamenik M. Remifentanil and high thoracic epidural anaesthesia: A successful combination for patients with myasthenia gravis undergoing transsternal thymectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:397-9.
- 55- Hübler M, Litz RJ, Albrecht DM. Combination of balanced and regional anaesthesia for minimally invasive surgery in a patient with myasthenia gravis. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:325-8.



- 56- Bouaggad A, Bouderkha MA, Abassi O. Total intravenous anaesthesia with propofol for myasthenic patients. *Eur J Anaesthesiol* 2005;22:393-394.
- 57- Lorimer M, Hall R. Remifentanil and propofol total intravenous anaesthesia for thymectomy in myasthenia gravis. *Anaesth Intensive Care* 1998;26:210-212.
- 58- Baraka AS, Haroun-Bizri ST, Gerges FJ. Delayed postoperative arousal following remifentanil-based anesthesia in a myasthenic patient undergoing thymectomy. *Anesthesiology* 2004;100:460-1.
- 59- Matsuo S, Rao DBS, Chaudry I, et al. Interaction of muscle relaxants and local anesthetics at the neuromuscular junction. *Anesth and Analg* 1978;57:580-587.
- 60- Katz RL, Gissen AJ. Effects of intravenous and intraarterial procaine and lidocaine on neuromuscular transmission in man. *Acta Anaesth Scand* 1969;36:103-113.
- 61- Hirst GD, Wood DR. On the neuromuscular paralysis produced by procaine. *Br J Pharmacol* 1971;41:94-104.
- 62- Abel M, Eisenkraft JB. Anesthetic implications of myasthenia gravis. *Mt Sinai J Med* 2002;69:31-7.
- 63- Kirsh JR, Diringer MN, Borel CO, Hanley DF, Merritt WT, Blukley GB. Preoperative lumbar epidural morphine improves postoperative analgesia and ventilatory function after transsternal thymectomy in patients with myasthenia. *Crit Care Med* 1991;19:1474-9.
- 64- Bagshaw O. A combination of total intravenous anesthesia and thoracic epidural for thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Anesth* 2007;17:370-4.
- 65- Tsunozuka Y, Oda M, Matsumoto I, Tamura M, Watanabe G. Extended thymectomy in patients with myasthenia gravis with high thoracic epidural anesthesia alone. *World J Surg* 2004;28:962-6.
- 66- Su C, Su Y, Chou CW, Liu W, Zou J, Luo H, Chen Z. Intravenous flurbiprofen for post-thymectomy pain relief in patients with myasthenia gravis. *J Cardiothorac Surg* 2012;29;7:98.
- 67- Osmer C, Vogegele C, Zickmann B, Hempelmann G. Comparative use of muscle relaxants and their reversal in three European countries: a survey in France, Germany and Great Britain. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:389-99.
- 68- Van Vlymen JM, Parlow JL. The effects of reversal of neuromuscular blockade on autonomic control in the perioperative period. *Anesth Analg* 1997;84:148-54.
- 69- Booij LH, de Boer HD, van Egmond J. Reversal agents for nondepolarizing neuromuscular blockade: reasons for and development of a new concept. *Semin Anesth Perioperative Med Pain* 2002;21:92-8.
- 70- De Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LH. Chemical encapsulation of rocuronium by synthetic cyclodextrin derivatives: reversal of neuromuscular block in anaesthetized Rhesus monkeys. *Br J Anaesth* 2006;96:201-6.
- 71- Bom A, Bradley M, Cameron K, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002;41:266-70.

- 72- Unterbuchner C, Fink H, Blobner M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia* 2010;65:302-305.
- 73- Kattach H, Anastasiadis K, Cleuziou J, Buckley C, Shine B, Pillai R et al. Transsternal thymectomy for myasthenia gravis: Surgical outcome. *Ann Thorac Surg* 2006;81:305-8.
- 74- Ratanakorn D, Vejjajiva A. Long-term follow-up of myasthenia gravis patients with hyperthyroidism. *Acta Neurologica Scandinavica* 2002;106:93-8.
- 75- Remes-Troche JM, Tellez-Zenteno JF, Estanol B, Garduno-Espinoza J, Garcia-Ramos G. Thymectomy in myasthenia gravis: response, complications, and associated conditions. *Arch Med Res* 2002;33:545-51.
- 76- Grant RP, Jepkins LC. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis: thymectomy compared to other surgical procedures. *Can Anaesth Soc J* 1982;29:112-6.
- 77- Loach AB, Young AC, Spalding JM, Smith AC. Postoperative management of thymectomy. *Br Med J* 1975;56:651-3.
- 78- Naguib M, el Dawlatly AA, Ashour M, Bamgboye EA. Multivariate determinants of the need for postoperative ventilation in myasthenia gravis. *Can J Anesth* 1996;43:1006-13.
- 79- Gritti P, Sgarzi M, Carrara B, Lanterna LA, Novellino L, Spinelli L, Khotcholava M, Poli G, Lorini FL, Sonzogni V. A standardized protocol for the perioperative management of myasthenia gravis patients. Experience with 110 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:66-75.
- 80- Schiavi A, Papangelou A, Mirski M. Preoperative preparation of the surgical patient with neurologic disease. *Med Clin North Am* 2009;93:1123-30.
- 81- Hunter JM, Bell CF, Florence AM, Jones GF. Vecuronium in the myasthenic patient. *Anaesthesia* 1985;40:848-53.
- 82- Huang YG, Luo AL, Luo LK. Evaluation of atracurium in myasthenic patients undergoing thymectomy. *Proc Chin Acad Med Sci Peking Union Med Coll* 1990;5:102-6.
- 83- Smith CE, Donati F, Bevan DR. Cumulative dose-response curves for atracurium in patients with myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 1989;36:402-6.
- 84- Roelofse JA, Roth PJ. Total intravenous anesthesia with propofol for thymectomy in a patient with myasthenia gravis. *Anesth Prog* 1993;40:127-9.
- 85- Sanjay OP, Prashanth P, Karpagam P, Tauro DI. Propofol or sevoflurane anesthesia without muscle relaxants for thymectomy in myasthenia gravis. *Ind J Thoracic Cardiovas Surg* 2004;20:83-7.
- 86- Scheller MS, Zornow MH, Saidman LJ. Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: technique using propofol and varying doses of alfentanil. *Anesth Analg* 1992;75:788-93.
- 87- Coglán SFE, MC Donald PF, Cseregi G. Use of alfentanil with propofol for nasotracheal intubation without neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1993;70:89-91.

- 88- Tajima K, Kita T, Nakano S, Sakaki S, Kido T. Anesthetic management for videoassisted extended thymectomy of patients with myasthenia gravis. *Masui* 2005;54:270-5.
- 89- Demiraran Y, Özdemir Y, Elitaş Ö, Kocaman B, İskender A. Epidural Anestezi sonrası Myasthenia Gravis'li bir hastada uzun süren hipotansiyon. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;1:32-34.
- 90- Chevalley C, Spiliopoulos A, de Perrot M, Tschopp JM, Licker M. Perioperative medical management and outcome following thymectomy for myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 2001;48:446-51.
- 91- Nillson E, Meretoja OA. Vecuronium dose-response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology* 1990;73:28-32.
- 92- Itoh H, Shibata K, Nitta S. Difference between patients with ocular and generalized myasthenia gravis. *Br J Anesth* 2005;87:885-9.
- 93- Karaman Y, Çakmak M, Özkarakaş H, Güvenli Y, Gönüllü M. Myasthenia gravisli hastada sugammadex ile postoperatif mekanik ventilasyon gereksinimi azalır mı? *Ege Tıp Dergisi* 2012;51:69-71.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince daima ilgi ve desteklerini gördüğüm, yetişmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Şükran Şahin ve Prof. Dr. Gülsen Korfalı olmak üzere tüm değerli hocalarıma, tezimin hazırlanmasında desteğini ve yardımlarını esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Fatma Nur Kaya'ya, tezimi yürütmekte destek ve önerileriyle yardımcı olan Prof. Dr. Suna Gören'e ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ahmet Sami Bayram'a, ayrıca 5 yıllık bu zorlu süreçte beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, teknisyenlere, hemşirelere ve de personellere sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Beni bugünlere getiren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta sevgili annem ve babam olmak üzere tüm aileme, varlığıyla bana güç veren, hayatımın rengi ve neşesi sevgili eşim Ersen'e teşekkür ederim...

## **ÖZGEÇMİŞ**

1980 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. Tıp eğitimime 2000 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde başlayıp 2006 yılında mezun oldum. 2006-2007 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalıştım. 2008-2009 yılları arasında sırasıyla, Tunceli'nin Mazgirt ilçesinde Mazgirt Merkez Sağlık Ocağı'nda ve Tunceli Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2 Şubat 2009 tarihinden beri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

