

Miyastenia Gravis Tarihesine Yeniden Bir Bakış

History of Myasthenia Gravis Revisited

Feza DEYMEER 

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Türkiye

ÖZ

Miyastenia gravis'i (MG) ilk olarak Thomas Willis'in 1672 yılında tarif ettiği düşünülür. MG'ye esas ilgi 19. yüzyılın ortalarından sonra başlamış ve 150 yıllık sürede MG hakkında geniş bilgi edinilmiştir. Bu derlemenin amacı, MG tarihçesini belli bir sistematik içinde toplamak ve İstanbul Üniversitesi deneyimini kısaca aktarmaktır. MG tarihçesi dört döneme ayırarak incelenmiştir: 1868-1930, 1930-1960, 1960-1990 ve 1990-2020. *İlk dönemde (1868-1930)*, MG'nin bütün klinik özellikleri tanımlanmıştır. Sinir-kas arasındaki iletimin fizyolojik/farmakolojik özellikleri anlaşılmağa başlanmış, ardışık sinir uyarımının temelleri atılmıştır. Kürar zehirlenmesine benzetilen MG'ye toksik bir ajanın neden olduğu düşüncesi hakim olmuş, MG ile timus ilişkisi dikkati çekmeye başlanmıştır. Tedavi ile ilgili kayda değer bir gelişme olmamıştır. *İkinci dönemde (1930-1960)*, nöromüsküler kavşakta iletimin asetilkolin aracılığıyla olduğu anlaşılmaştır. Ardışık sinir uyarımı MG tanısında kullanılmaya başlanmıştır. MG'nin otoimmün bir hastalık olabileceği fikri doğmuş, bu amaçla yapılan deneyler sonuç vermeye başlamıştır. Bu döneme damgasını vuran antikolinesterazların ve

timektominin tedavideki yerini almasıdır. *Üçüncü dönemi (1960-1990)* MG açısından devrimsel bir dönem olarak kabul etmek mümkündür. Önemli immunolojik mekanizmalar aydınlatılmış (asetilkolin reseptör izolasyonu, anti-asetilkolin reseptör antikorunun bulunması) ve MG'nin otoimmün bir hastalık olduğu gösterilmiştir. Tedavinin çehresini tümüyle değiştiren pozitif basınçlı mekanik ventilasyon ve kortikosteroidlerin yanı sıra plazma değişimi/İVİg ve azatioprin kullanıma girmiştir. *Dördüncü dönemde (1990-2020)*, anti-MuSK antikorunun bulunması ve immunolojide yeni gelişmeler kaydedilmiştir. Videotorakoskopik yöntemle yapılan timektomi, ameliyatla ilişkili morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlamıştır. Yeni ilaçlar kullanıma girmiş ve klinik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Değerli kılavuzlar hazırlanmıştır. Derlemenin son bölümünde, MG konusunda Türkiye'de öncü olan İstanbul Üniversitesi'nin deneyimi anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Miyastenia gravis, tarihçe, tedavi, İstanbul Üniversitesi

ABSTRACT

The first description of myasthenia gravis (MG) was given by Thomas Willis in 1672. MG was the focus of attention after mid-nineteenth century and a great amount of information has been accumulated in a span of 150 years. The aim of this review is to convey this information according to a particular systematic and to briefly relate the experience of Istanbul University. MG history was examined in four periods: 1868-1930, 1930-1960, 1960-1990, and 1990-2020. In the first period (1868-1930), all the clinical characteristics of MG were defined. Physiological / pharmacological studies on the transmission at the neuromuscular junction were initiated, and the concept of repetitive nerve stimulation emerged. A toxic agent was believed to be the cause of MG which appeared to resemble curare intoxication. Association of MG with thymus was noticed. No noteworthy progress was made in its treatment. In the second period (1930-1960), acetylcholine was discovered to be the transmitter at the neuromuscular junction. Repetitive nerve stimulation was used as a diagnostic test. The autoimmune nature of MG was suspected and experiments to this end started to give results.

The hallmark of this period was the use of anticholinesterases and thymectomy in the treatment of MG. *The third period (1960-1990)* can probably be considered a revolutionary era for MG. Important immunological mechanisms (acetylcholine receptor isolation, discovery of anti-acetylcholine receptor antibodies) were clarified and the autoimmune nature of MG was demonstrated. Treatment modalities which completely changed the prognosis of MG, including positive pressure mechanic ventilation and corticosteroids as well as plasma exchange/IVIg and azathioprine, were put to use. In the fourth period (1990-2020), more immunological progress, including the discovery of anti-MuSK antibodies, was achieved. Videothoracoscopic thymectomy reduced the morbidity and mortality rate associated with surgery. New drugs emerged and clinical trials were performed. Valuable guidelines were published. In the last part of the review, the experience in MG of Istanbul University, a pioneer in Turkey, is related.

Keywords: Myasthenia gravis, history, treatment, Istanbul University

Cite this article as: Deymeer F. Miyastenia Gravis Tarihesine Yeniden Bir Bakış. Arch Neuropsychiatry 2021;58:154-162.

GİRİŞ

Miyastenia gravis (MG), okülobulber kaslar ön planda olmak üzere çizgili kaslarda yorulmakla artan güçsüzlüğe neden olan otoimmün bir hastalıktır (1, 2). Postsinaptik yerleşimli proteinlere karşı gelişen antikorlar nöromüsküler bileşkede iletimi bozarak güçsüzlüğe yol

açar. MG'li hastaların küçük bir kısmında timoma olması ve gençlerin çoğunda timik hiperplazi bulunması, patogenezinde timusun rolüne işaret eder. Tedavide antikolinesterazlar, timektomi, immunosüpresif ve immunomodülatörler kullanılır.

Yazışma Adresi: Feza Deymeer, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi emekli öğretim üyesi, İstanbul, Türkiye • **E-posta:** fezadeymeer@gmail.com

Geliş Tarihi: 02.07.2020, **Kabul Tarihi:** 25.08.2020, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 07.11.2020

©Telif Hakkı 2020 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropsikiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir

En temel nöroloji kitaplarında bile yer alan bu bilgiler, ondokuzuncu yüzyılda başlayıp yirmi birinci yüzyıla kadar uzanan 150 yıllık yoğun bir çalışma sonucu öğrenilebilmiştir. Bunu bir buçuk asırdır çözülmeye çalışılan, sırlarla dolu, yığınlarca dedektifin karıştığı polisiye bir öykü olarak da hayal edebiliriz.

Aslında öykünün başlangıcını daha da gerilere, 350 yıl öncesine götürebiliriz. Thomas Willis (Oxford, 1621–1675), Londra’da 1672 yılında yayınlanan ‘De Anima Brutorum’ (‘Hayvanların [brutorum] Ruhu [anima]’) adlı kitabında, sabahları iyi olup öğlene doğru bitkinleşen, yoruldukça konuşamaz hale gelen hastalar tarif etti. Bir yıl sonra Latince’den İngilizce’ye çevrilen kitabındaki tasvirleri Willis’in kendi ağzından dinleyelim (3–5):

“... mideleri iyi olduğu, nabız ve idrarları normal olduğu halde bu hastalar sinirleri alınmış gibidir, dik duramazlar, neredeyse kıpırdanmaya korkarlar ya da uzun süre hareketi sürdüremezler. Bazıları belli bir hastalığı olmadığı halde her gün ölecekmiş gibi uzun süre yatağa bağımlı kalır. Kıpırdamadan yattıklarında arkadaşlarıyla konuşurlar ve neşelenirler, ancak ne kalkıp yürürler ne de buna cesaret ederler. Her hareketten en korkunç bir şeymiş gibi kaçınırlar. ... Bunlar sabahları sıkı basarak yürüyebilir, kollarını oraya buraya oynatır veya her hangi bir ağırlık kaldıracaktır. Öğlene doğru kaslara akmış olan Ruh tükendiği için ellerini ayaklarını neredeyse kıpırdatamaz olurlar.” İlginçtir ki Willis, hastalığı kandan hareketli liflere yayılan “patlayıcı Copula” adlı bir maddeye bağlar.

Kol ve bacaklarında güçsüzlük yanı sıra konuşma güçlüğü olan bir kadına dikkati çeken Willis şöyle der: “...bir müddet acı konuşabilir, ancak uzun süre hızlı ve heyecanla konuştuktan sonra bir balık gibi sessiz olur, bir kelime bile çıkaramaz ve bir-iki saat sesini tekrar kazanamaz.” Bu hastaların MG tanısına uyduğu ancak 1903 yılında farkedilmiştir.

Virginia vakayınamelerine (‘chronicle’) göre, ilk MG’li hastanın Powahatan Konfederasyonu (ABD’deki bugünkü Virginia eyaletinin olduğu topraklar) şefi, 1644 yılında ölen yerli Amerikan Opechancanough olduğu düşünülür. Gençliğinde çok güçlü olan ve birçok defa beyazları yenilgiye uğratmış olan bu ünlü şef yaşlılığında yürüyemeyecek kadar güçsüz olduğundan sedyede taşınıyordu ve “gözkapakları o kadar ağırdı ki onları yardımcı kaldırmadan göremiyordu”. Son zamanlarını hapiste geçiren şefin dinlendikten sonra yürüyebilmesine dair bilgi de vardır (6).

İzleyen yaklaşık 200 yıllık bir sessizlikten sonraki gelişmeler, bu derlemede dört döneme ayrılarak düzenlenmiştir. Bu dönemlerin seçimi, her döneme ait bir bütünlük gözetilerek yapılmaya çalışılmıştır. Altmış yıl gibi uzunca bir zaman dilimini kapsayan ilk dönemden sonra, otuzar yıllık üç dönemdeki nöromusküler kavşakta fizyoloji/elektrofizyolojiyle (a şıkkı), timus/immünolojiyle (b şıkkı) ve tedaviyle (c şıkkı) ilgili gelişmeler anlatılmıştır. Klinik özelliklerden sadece ilk dönemde ayrıntılı olarak söz edilmiştir. Dönemlere ayırmak yapay bulunabilir, bu bakımdan isteyenler, dönem ayırımını gözönüne almaksızın benzer başlıkları izleyerek derlemeyi okuyabilir.

MG tarihçesi hakkında çok değerli yayınlar bulunmaktadır (3–5, 7–12). Bu yayınlardan geniş ölçüde yararlanılmış ve önemli olduğu düşünülen orijinal makaleler incelenmiştir. Bu derlemenin amacı, bu bilgileri yukarıda anlatılan belli bir sistematik içinde aktarmak ve Türkiye’de MG tanı ve tedavisinde öncü olan İstanbul Üniversitesi’nin deneyimini kısaca anlatmaktır.

I. 1868–1930

Bu dönemde, MG’nin bütün klinik özellikleri tanımlanmıştır. Sinir-kas arasındaki iletimin fizyolojik/farmakolojik özellikleri anlaşılmaaya başlanmış, ardışık sinir uyarımının temelleri atılmıştır. Kürar zehirlenmesine

benzetilen MG’ye toksik bir ajanın neden olduğu düşüncesi hakim olmuş, MG ile timus ilişkisi dikkati çekmeye başlanmıştır. Tedavi ile ilgili kayda değer bir gelişme olmamıştır.

İlk MG olgusunu ayrıntılı olarak Hérard (Paris, 1868) ‘glosso-labiolaringeal paralizisi’ tanısıyla bildirdi (5): Otuz yaşındaki bir kadının yakınmaları konuşma ve yutma güçlüğüyle başlamış, ptöz ve ellerde güçsüzlük eklenmiş, zaman zaman düzelme görülmüş ve zaten solunum güçlüğü mevcutken hasta bir grip sırasında kaybedilmişti. İlginç olarak Hérard bir ara hastayı Duchenne’e göndermiş ve onun uyguladığı elektrik tedavisi sonrası hasta iki ay düzelmişti. Çok dikkati çekmeyen bu tariften on yıl kadar sonra Samuel Wilks (Londra, 1877) beyinsapında patolojik değişiklik saptanmayan bir olgu bildirdi. Birçok tarihte ilk MG olgusunu bildirenin Wilks olduğu yazılıdır (3, 7).

Wilhelm Erb (Heidelberg, 1879), üç hasta bildirerek hastalığın en önemli özelliklerini – okülobulber belirtiler ve remisyon/ataklar – ortaya koydu. Carl Eisenlohr (Hamburg, 1886) ve Hermann Oppenheim (Berlin, 1887) tarafından bildirilen olgularda beyinsapında patolojik değişiklik bulunmamıştı. Bu sırada nöropatolojinin özellikle Almanya’da hızla gelişmekte olduğunu ve motor nöron hastalığında motor nukleuslardaki nöron kaybının iyi bilindiğini, bu bakımdan normal görüntünün çok şaşırtıcı bulunduğunu vurgulamak gerekir (3, 4). Lauriston Elgie Shaw (Londra, 1890), Herman Hoppe (Ohio, 1892) ve Julius Dreschfeld (Manchester, 1893) tarafından bildirilen olgularla sayı arttı. Samuel Vulfovitsj Goldflam (Varşova, 1893) kendi üç hastasını, o zamana kadar bildirilmiş tüm olgulardan oluşan literatür eşliğinde, anlatarak hastalığın tanı/ayırıcı tanı ve prognozuyla ilgili bütün özelliklerini bildirdi. Oppenheim gibi Friedrich Jolly (Berlin, 1895) de iki olgu sunduğu bildirisinde MG’yi kürar zehirlenmesine benzetmişti (12). Bin dokuz yüz yılına kadar bildirilmiş 60 kadar olgu Oppenheim (8) ve Harry Campbell-Edwin Bramwell (13) tarafından ayrıntılı olarak yazılarak derlendi.

MG’yi en ayrıntılı olarak anlatan Erb ve Goldflam’a ithafen bir süre hastalığın ismi Erb-Goldflam sendromu olarak kabul gördü. Jolly ‘myasthenia gravis pseudoparalytica’ ismini önerdi; ‘myasthenia gravis’ isminin konması kararı ise 1899’da Berlin Society of Psychiatry and Neurology tarafından verildi. ‘Myasthenia’ Yunanca kas güçsüzlüğü, ‘gravis’ ise Latince şiddetli-ağır anlamına geliyordu.

a. Nöromusküler Kavşak: Fizyolojik ve Elektrofizyolojik incelemeler

Fizyolojik incelemeler

Bu sıralarda nöromusküler kavşak (NMK) hakkında çok az şey bilinmekteydi. NMK’da iletimin kimyasal olduğunu (‘soups’, çorba-sıvı) söyleyenler bir tarafta, elektriksel olduğunu (‘sparks’, kıvılcım) düşünenler diğer tarafta olmak üzere farmakologlar ile fizyologlar arasında bir tartışma süregitmekteydi (‘the war of the soups and the sparks’, çorbalarla kıvılcımların savaşı) (10). Bin dokuz yüz yirmilerin başında Otto Loewi’nin kurbağa kalp kasında yaptığı deneyler olayın kimyasal olduğunu gösterdi. Henry Dale, Loewi’nin ‘vagus maddesi’ dediği ileticinin (transmitter) asetilkolin (ACh) olduğunu farkettiler.

Elektrofizyolojik incelemeler

Jolly, çizgili kasa kısa aralıklarla verilen faradik stimülasyon sırasında kas yanıtının hacminin giderek azaldığını gösterdi ve ardışık sinir uyarımının temelleri atılmış oldu.

b. İmmünoloji öncesi Gelişmeler: Toksinler

Bu yıllarda, ünlü bilim insanı Paul Ehrlich’in (1854–1915) ‘ototoksitesite korkusu’ (‘horror autotoxicus’) kavramı geçerliydi, yani antikorlar oluşsa bile vücudun kendini tehlikeye sokmayacağı, kendini yıkıma uğratmasını bazı mekanizmalarla önleyeceği düşünülüyordu (12, 14). Otoimmün bir

hastalık olduğu gösterilen paroksizmal soğuk hemoglobininurisi ise bir istisna olarak kabul edilmişti. Zamanına uygun olarak, MG'ye genellikle toksik (12) veya mikrobik (13) bir ajanın neden olduğu düşünülürdü. Carl Weigert (Frankfurt, 1901), timusta tümörü olan miyastenik bir hastanın kaslarında lenfositik infiltrasyon saptadı. Edward Farquhar Buzzard (Londra, 1905), kasların yanı sıra timusta da mevcut olan benzer lenfositik depozitleri 'lenforaj' ('lymphorrhages') olarak adlandırdı. Weigert bunları timustaki tümörden metastaz olarak değerlendirirken Buzzard toksik bir ajanın bunların damar yoluyla kasa gelmesine neden olduğuna inanıyordu (12).

Bu dönemde hastalığın timusla ilişkisini ortaya koymaya başlayan makaleler yazılmaya başlandı. Oppenheim'in bir hastasında timusta tümör saptandı (1899) (9). Bin dokuz yüz birde Leopold Laquer'in MG'li bir hastasında patolog Carl Weigert tarafından lenfoma olarak değerlendirilen bir timik tümör saptandı (yukarıda ayrıntıları anlatıldı). Ernst Ferdinand Sauerbruch, MG'li bir hastada hipertiroidiyi tedavi etmek amacıyla yaptığı timektomiden sonra MG belirtilerinde düzelmeye başladığını gözledi (Zürich, 1911). Daha sonraki yıllarda yapılan nekropsis çalışmaları MG ile timik tümör veya hiperplazi arasındaki ilişkiyi pekiştirdi.

c. Tedavi

Denenen çeşitli tedaviler arasında, striknin, civa, arsenik, potasyum, demir, kinin ve elektrik stimülasyonunu sayabiliriz. Oppenheim gibi Campbell ve Bramwell (13) de hiçbirinin işe yaramadığı, en iyisinin dinlenmek olduğunu düşünüyordu (9).

II. 1930-1960

Bu dönemde, NMK'da iletimin asetilkolin aracılığıyla olduğu anlaşılmiştir. Ardışık sinir uyarımı MG tanısında kullanılmaya başlanmıştır. MG'nin otoimmün bir hastalık olabileceği fikri doğmuş, bu amaçla yapılan deneyler sonuç vermeye başlamıştır. Bu döneme damgasını vuran antikolinesterazların ve timektominin tedavideki yerini almıştır.

a. Nöromusküler Kavşak: Fizyolojik ve Elektrofizyolojik İncelemeler

Fizyolojik incelemeler

Loewi kalp kasında sinirle kas arasındaki iletimin kimyasal olduğunu keşfettikten sonra Dale, Feldberg ve Vogt'un çalışmaları NMK'daki iletimin de ACh aracılığıyla gerçekleştiğini gösterdi (15). Bu keşifler Loewi (Avusturya) ve Dale'e (Birleşik Krallık) 1936 Nobel ödülünü kazandı. Ancak, kimyasal/elektriksel tartışması bu dönemin sonlarında kimyasalın yaygın olarak kabul görmesine kadar sürdü (16). Önemli bir gelişme de 1952'de Fatt ve Katz'ın (17), son plakta istirahatte spontan eşik altı elektriksel boşalmalar (miniature endplate potentials, MEPP) olduğunu ve bunun muhtemelen ACh salınmasıyla ilgili özel alanlardan kaynaklandığını göstermesi oldu.

Bu yıllarda MG'nin patogenezinin aydınlatılmasında önemli bir rol oynayacağını sonradan göreceğimiz bir keşif daha oldu. Onyedinci yüzyıldan beri dikkati çeken elektrikli yılan balığının ('electrical eel', *Electrophorus* ve *Torpedo*) elektrik organının iskelet kasından oluştuğu, ancak kontraktıl elemanlarını kaybedip sadece modifiye bir son plaktan ibaret kaldığı ondokuzuncu yüzyıl sonlarında anlaşılmişti. İkinci Dünya Savaşı'ndan hemen önce (1939) Fransa'da çalışmakta olan David Nachmansohn ve Alfred Fessard, NMK'daki transmitterin ACh olduğunu yeni keşfetmiş olan Wilhelm Feldberg'i Londra'dan ısrarla işbirliğine çağırarak onun yardımıyla elektrik organı stimüle edenin de ACh olduğunu gösterdiler (18). Böylece, araştırmalarda kullanılabilecek bol kolinerjik innervasyonlu ve muhtemelen zengin asetilkolin reseptörlü (AChR) bir son plak elde edilmiş oldu.

Elektrofizyolojik incelemeler

Ardışık sinir uyarımını (ASU) MG tanısında ilk kullanan Donald Lindsley (1935) oldu. ASU, Harvey ve Masland (1941) tarafından geliştirildi, hatta bu teste bir süre 'Harvey-Masland testi' dendi. Bin dokuz yüz ellilerde, özellikle Amerikan ekolündeki elektrofizyologlar arasında, MG'de patolojinin postsinaptik olduğu düşünülüyordu (19, 20).

b. Otoimmünite Kavramının Tohumları

Kanda bir şey ('Something in the blood')

Jolly, vücudun bir yerinin yorulmasıyla başka bir yerinde güçsüzlüğün belireceğini gözlemişti. Bu olay daha sonra 'Mary Walker fenomeni' olarak anıldı ve bazıları tarafından Jolly'ye yapılmış bir haksızlık olarak değerlendirildi (21). Ancak, Walker'in hastasında yaptığı deney farklıydı (22). Bu bakımdan deneyi ayrıntılı anlatmanın yararı olabilir: Her iki kolda dört dakika sfigmomanometre 200 mm Hg'ye kadar şişirilerek dolaşım engellendi ve kollar bu sürenin başlangıcında bir dakika hareket ettirildi. Egzersizden bir buçuk dakika sonra değil, ancak sfigmomanometre gevşetildikten bir buçuk dakika sonra soldaki ptoza belirgin artma oluştu. Sfigmomanometre kullanılmadan egzersiz yaptırılsa ptoz bir buçuk dakika sonra artıyordu. Yani dolaşımın engellenmesi ptozun gelişmesini geciktirmişti, bu da miyastenik kasta kana geçen kimyasal bir maddenin başka bir yerdeki son plakta iletimi bloke ettiğini düşündürüyordu. Bu deney sonrasındaki yıllarda kanda kürar benzeri bir ajan daha yoğun bir şekilde arandı. Anne kanından bebeğe geçen bir madde ile oluşturduğu düşünülen neonatal MG de bu düşüncüyü destekliyordu (12). Bin dokuz yüz ellili yıllarda kandaki bu kürar benzeri maddeyi arama çalışmaları hızlandı, 1959'da William Nastuk ve Arthur Strauss MG kanının kurbağa kas hücrelerinde sitolitik bir aktivite gösterdiğini bildirdiler (23).

Başka hastalıklarda otoimmünite

Romatolojik ve endokrinolojik hastalıklarda, 1950'li yılların ortalarından sonra otoimmünite kavramında radikal değişiklikler olmaya başladı. Sistemik lupus eritematosus'un (SLE) immunolojik bir hastalık olduğu 1953'de ileri sürüldü (24), 1956'da deneysel tiroiditte tiroid antikorları saptandı ve izleyerek Hashimoto'lu hastaların serumunda otoantikorlar bulundu (14, 25). MG'de timustaki değişikliklerin Hashimoto'da tiroiddeki patolojiye benzediğine dikkati çeken Smithers 1959 yılında (26) MG'nin de Hashimoto gibi otoimmün bir hastalık olabileceğini öne sürdü.

c. Tedavi

Özel olarak MG'ye yönelik olmayan, ancak pnömoni gibi MG'nin alevlenmesine neden olan komplikasyonların tedavisini sağlayan antibiyotiklerin 1940'lı yıllarda kullanılmaya başlanması çok önemli bir gelişmeydi. Bu dönemin en önemli özelliği ise MG'ye spesifik tedavilerin ortaya çıkması oldu: Antikolinesterazlar ve timektomi.

Semptomatik tedavi (efedrin ve antikolinesterazlar)

Miyasteninin çehresi iki kadının merakı ve cesareti sayesinde değişmeye başladı. Kendisi de miyastenik olan Dr. Harriet Edgeworth (Arizona, 1930), menstruasyon krampları için aldığı efedrinin MG'ye iyi geldiğini bildirdi ve efedrin kullanıma girdi (27).

Prostigminin MG'de kullanılması Mary Walker (Londra, 1934) (3, 4, 21) sayesinde oldu. Walker'in şefi Derek Denny-Brown miyasteniyi kürar zehirlenmesine benzetmişti. Bu bilginin ışığında, Walker bir hastada fipostigmin enjeksiyonu ile dramatik bir yanıt aldı (28). Daha sonra Philip Hamill isimli bir farmakoloğun önerisiyle prostigmini başarıyla denedi (29). Çalıştığı hastaneye ithafen buna *St. Alfefe mucizesi* dendi. Walker, bu gözlemlerin MG'de patolojinin kasta değil, NMK'da olduğunu desteklediğini belirtti.

Burada bir not düşmek gerekir: Aslında, prostigminin bir miyastenik hastada yararlı olduğunu ilk bildiren Lazar Remen (Munster, 1932) oldu

(4).Ancak yazdığı makalenin konusu MG ile glisin ilişkisiydi, prostigminin etkisini vurgulamayınca dikkatlerden kaçtı. Jolly de fistigminin işe yarayabileceğini öne sürmüştü, ancak çok toksik olduğundan üzerinde durmamıştı. Keesey, Francis Darwin'in bir saptamasını hatırlatır: "Bilimde kredi bir fikri ilk düşünene değil, dünyayı bu fikre inandırana gider" (21).

Prostigmin birkaç hafta içinde yaygın olarak kullanılmaya başlandı. Bu dönemde Henry Viets Boston'da Massachusetts General Hastanesi'nde ilk özel miyasteni polikliniğini başlattı. Edrofonium klorid 1950'de, piridostigmin bromid 1954'de, ambenonium klorid 1955'de kullanıma girdi (9).

Timektomi

Bu dönemin çok önemli gelişmelerinden biri de timektomi konusunda oldu. Sauerbruch'un yukarıda sözü edilenden sonra ameliyat ettiği iki timomalı hasta kaybedilmişti. Bir kardiyak cerrah olan Alfred Blalock, ağır jeneralize timomalı genç bir MG hastasında, miyastenin görece iyi olduğu dönemi seçip çok iyi hazırlanarak ilk timomektomiyi yaptı (Baltimore, 1936). Hasta, timomalı olmasına rağmen (timomalıların ameliyattan fazla yararlanmadığı göz önüne alınırsa) ameliyat sonrası remisyona girdi ve izlendiği 21 yıl boyunca çok iyi olmaya devam etti. Blalock, 1941-1944 arasında 20 kadar timomasız hastada timektomi yaptı ve yarısından çoğunda iyi sonuç bildirdi (4, 9).

Daha sonra timektomi konusunda yaşanan tartışma anlatmaya değer. Tiroid cerrahisinde uzmanlaşmış olan Geoffrey Keynes (Londra), 1942-1956 yılları arasında 300 civarı timektomi yaptı. Timektomi sonrası hastaların %65'inde tam veya tama yakın remisyon oranı bildirdi. En iyi sonuç timektomi genç yaşlarda yapıldığında (<50 yaş) elde ediliyordu (30). Ancak, bu olumlu sonuçlar Mayo Klinik'den Lee Eaton (nörolog) ve Theron Clagett (cerrah) tarafından 1950 yılında bildirilen olumsuz sonuçlarla çelişmekteydi; onların çalışmasının görünürdeki üstünlüğü, timektomisz hastalarla karşılaştırma yapılmış olmasıydı (31). Timektominin ateşli savunucusu Keynes'i bu durum çok kızdırır ve şöyle der: "Mayo Klinik işe yaramadığını ispat ettiği halde ameliyat etmeye devam etmemizi eleştirenlerin fısıltılarına kulaklarımızı kapadık ve ameliyat etmeye devam ettik" (3). Keynes ortada temel bir problem olduğunu sezerek Eaton-Clagett'in çalışmasını tekrar gözden geçirir ve onların timektomi grubundaki timomaların çok sayıda olduğunu fark eder, bu da sonucun olumsuz çıkmasına neden olmuştur. Oysa Keynes, timomalılardaki ameliyatın miyastenik belirtileri fazla etkilemediğini farketmiş ve timomasız timektomileri bildirmişti. Nihayet, 1955 yılında Eaton ve Clagett de timektominin kadınlarda yararlı olduğunu kabul eder (32). Erkeklerdeki yarar konusunda yine ayrı pozisyondaydılar, Keynes bunu da erkek sayısının azlığının istatistikte sorun yaratması olarak değerlendirir. Keynes daha sonra ünlü merkezlerden çıkan fikirlerle aşırı önem verilmesini eleştirir ve iyi düzenlenmemiş verilerle yapılan istatistiğin akıl karıştırıcı sonuçlara neden olabileceğini vurgular (3). Timektominin yapılmaya devam edilmesinde Keynes'in rolü büyüktür.

İmmunosüpresif tedavi

Tedavide, timektomi dışında ilaçlar da denendi. Anterior hipofiz ekresi ile birkaç hastada iyi sonuç alınmasına rağmen daha çok sayıda hastada etkisiz olduğu bildirildi. Clara Torda ve Harold Wolff, ACTH kullanan 15 hastanın üçte ikisinde iyi sonuç aldı (33). ACTH'nin yararlı olduğu çalışmalar da bildirildi. Bu dönemin sonuna doğru MG'nin önemli isimlerinden David Grob, kortizon ve ACTH'nin ya değişiklik yapmadığı ya da MG'yi kötüleştirdiği sonucunu dile getirdi (34).

III. 1960-1990

Bu dönemi MG açısından devrimsel bir dönem olarak kabul etmek mümkündür. Önemli immunolojik mekanizmalar aydınlatılmış (AChR izolasyonu, anti-AChR antikoru bulunması) ve MG'nin otoimmün bir

hastalık olduğu gösterilmiştir. Tedavinin çehresini tümüyle değiştiren pozitif basınçlı mekanik ventilasyon ve kortikosteroidlerin yanı sıra plazma değişimi/İVlg ve azatioprin kullanıma girmiştir.

a. Nöromusküler Kavşak: Fizyolojik ve Elektrofizyolojik İncelemeler

Fizyolojik incelemeler

NMK'da iletimin motor sinir uçlarından salınan ACh yoluyla olduğu kanıtlanmış, ancak postsinaptik membranda olası bir reseptör henüz bulunamamıştı. Elektrikli yılan balığının elektrik organı, zengin kolinerjik beslenmesi nedeniyle AChR izole edilmesi için çok elverişliydi (18). Ancak, bu balığın nikotinik sinapslarında yapılan deneyler sonuç vermiyordu. Birçok araştırmacı gibi Changeux de bu konuda çalışmaktaydı. Bu sıralarda, 1963 yılında, Chang ve Lee, Taiwan'da bulunan Bungarus multicinctus adlı yılanın zehrinden NMK'da iletimi bozan alfa-bungarotoksini izole etmişti. Lee'nin Changeux'nün Pasteur Enstitüsü'ndeki laboratuvarına beklenmedik ziyareti ile problem çözüldü ve Lee'den aldığı toksinin yardımıyla kısa zamanda 1970 yılında Changeux AChR'yi tanımlayabildi (35). Bu önemli keşif elektrikli yılan balığında bol miktarda bulunduğu anlaşılan AChR ve ona irreversibl olarak bağlanan alfa bungarotoksin sayesinde olabilmisti ve MG patogenezinin aydınlatılmasında anahtar rolü oynayacaktı (18). Bin dokuz yüz seksenli yıllarda AChR molekülünün immunolojik olarak önemli olan alfa subünitesi klonlandı (36).

AChR izolasyonundan üç yıl kadar sonra Fambrough, Drachman ve Satyamurti, AChR'lere güçlü afinitesi olan alfa bungarotoksin ile MG'de postsinaptik AChR'lerde azalma olduğunu saptadı (37). Daha önceleri, Andrew Engel ve Santa tarafından elektron mikroskopisiyle son plak incelenmiş ve postsinaptik bölgenin basitleşmiş olduğu saptanarak MG'de patolojinin postsinaptik olduğu görülmüştü (38).

Elektrofizyolojik incelemeler

Bin dokuz yüz ellilerin sonlarında Amerikan ekolü NMK'daki patolojinin postsinaptik olduğunu düşünürken (19, 20) 1960'lı yılların ortalarında presinaptik/postsinaptik tartışması tekrar alevlendi. Dan Elmqvist ve ekibi intraselüler elektrotlarla yaptıkları deneylere (39), John Desmedt ise ASU ile yaptığı çalışmalarına (40) dayanarak presinaptik etkilenimi savundular. Bin dokuz yüz yetmişli yıllarda temel bilimlerdeki gelişmeler olayın postsinaptik olduğunu kesinleştirdi. Coşkun Özdemir ve Robert Young'ın ASU çalışmaları (41) MG'de postsinaptik tutulumu destekledi ve MG'de ASU'nun tüm karakteristik patternlerini ortaya çıkardı. Eric Stålberg grubu tarafından geliştirilen tek lif EMG (TLEMG), 1970'lerin başında MG'nin önemli bir tanı testi olarak yerini aldı (42).

b. İmmunolojik ve Genetik Gelişmeler

İlk laboratuvar ve klinik kanıtlar

Nastuk ve Strauss'un 1950 sonlarında başlattığı deneyler 1960'lı yıllarda devam etti. MG kanının kurbağa kas hücrelerini erittiğini göstermişlerdi (23). Daha sonra, Nastuk ve ekibi serum kompleman aktivitesinin MG'de atak ve remisyonunda değişkenlik gösterdiğini saptadı (43).

John Simpson (Londra, 1960), 440 miyastenik hasta ile ayrıntılı konuşup dosyalarını inceleyerek MG'nin son plaktaki bir reseptöre karşı oluşan bir antikora bağlı otoimmün bir olay olduğunu Edinburgh'da düzenlenen bir toplantıda ileri sürdü (44). Konuşmasının başlangıcında, dinleyicilerinden öğretildikleri herşeyi unutup miyasteniye başka bir açıdan bakmalarını istedi.

Nastuk'un deneylerinden de haberdar olan Simpson istisnasız bütün klinik fenomenleri içine alabilen, patofizyolojik ve farmakolojik dahil bilinen her türlü bilginin yerini bulabileceği birleştirici bir hipotez aramak üzere yola çıkmıştı. Bilindiği gibi, daha önceki birkaç yılda SLE'nin, özellikle de Hashimoto'nun otoimmün hastalıklar olabileceğini bildiren

yayınlar vardı. MG'de ve ailelerinde tiroid hastalığının sık görülmesi, klinik özelliklerin cins ve yaş açısından SLE'ye benzemesi, kaslardaki lenfositik infiltrasyonun romatolojik hastalıklardaki gibi olması Simpson'a MG'nin de otoimmün bir hastalık olduğunu düşündürmüştü. Simpson, sinir ve kaslardaki strüktürel değişikliklerin basit bir kimyasal olay sonucu olamayacağına, timusun retikuloendotelial bir rol oynamasının mümkün olduğuna dikkati çekti. O sırada patolojinin son plakta olduğunu savunuların doğrultusunda, son plakta kompetitif-bloke edici bir madde olması gerektiğini öne sürdü. Simpson'un tüm bu verilerle, akıl yürüterek vardığı sonucu kendi sözlerinden dinleyelim (44):

"Özet olarak, miyasteninin, son plaktaki bir proteine karşı oluşan bir antikorun neden olduğu kasın 'otoimmün' bir yanıtı olduğunu öneriyorum. Bunun [antikoru] kişiye ve nadiren miyastenik annenin fetusuna spesifik olan ACh-kompetitif-bloke edici madde özellikleri olmalıdır... [Miyasteni] bir enfeksiyona karşı, genellikle üst solunum yolu enfeksiyonuna karşı otoimmün bir yanıt sonucu olabilir veya bir redikuloendotelial sistem, spesifik olarak timus, hastalanarak kas son plak proteinine sanki 'yabancı' gibi reaksiyon gösteriyor olabilir."

Konuşmasını Hughlings Jackson'dan bir alıntı ile sonlandırır: "Hipotez veya varsayım (tahmin) bir sonuç değildir; metodik gözlem ve deney için sadece bir başlangıç noktasıdır, onu yalnız doğrulamaya değil yanlışlamaya da çalışmalıdır" (44). Yepyeni olduğunu başlangıçta vurguladığı bu hipotez daha sonra gözlem ve deneylerle büyük ölçüde doğrulanacaktır. Ancak, 1960-1970 arası yine de MG'de otoimmünite varlığının tartışıldığı yıllar olacaktır (12).

Anti-asetilkolin reseptör antikorunu keşfi

Bin dokuz yüz yetmişli yıllar, MG'de devrim niteliğinde immunolojik buluşlara tanıklık etti. James Patrick ve Jon Lindstrom 1973'de, elektrikli yılan balığının bol miktarda bulunan AChR'yi, antikor üretmek üzere tavşanlara birkaç kere verince tavşanlarda flask paralizi ve solunum güçlüğü oluştu (Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis, EAMG). MG'ye benzetilen bu tablo prostigmin ile düzeldi (45). Aslında amaç MG modeli oluşturmak değil, AChR'yi incelemektir. Nihayet, 1976 yılında Lindstrom ekibi, inceledikleri MG hasta grubunun %87'sinde anti-AChR antikorları saptadı (46). Klaus Toyka ekibinin MG hastalarından alınan İgG'nin enjekte edildiği farelerde güçsüzlük geliştiğini ve AChR sayısında azalma olduğunu saptaması (47), plazma değişimi yapılan hastaların düzelmesi (48), Andrew Engel ve ekibinin MG hastalarının NMK'sında İgG ve kompleman bulması (49) sonucu bu antikorların patolojik olduğu anlaşıldı. Bin dokuz yüz seksenli yıllarda AChR ve anti-AChR antikorları hakkında daha çok bilgi edinildi. MG'de T hücrelerinin önemi anlaşılmaya başlandı (1, 8, 11).

Genetik incelemeler

Bin dokuz yüz yetmişli yıllarda genç kadınlarda HLA-B8 ve yaşlı hastalarda HLA-A3 sıklığının fazla olduğu gösterildi. Compston ekibinin kendi hastalarında, başlangıç yaşı ve timoma varlığını göz önüne alarak yaptığı HLA çalışması ile MG üç gruba ayrıldı: 1.) Timomasız 40 yaş altında, kadınların çoğunlukta olduğu HLA-A1, B8, DRw3 ile ilişkili bir grup, 2.) Timomasız 40 yaş üstünde, erkeklerin çoğunlukta olduğu HLA-A3, B7, DRw2 ile ilişkili ikinci grup ve 3.) HLA ile ilişkisiz bulunan timoma grubu (50). Bu çalışmayla MG'yi alt tiplere ayırmanın, özellikle patogeneze ve tedavi açısından önemi kavrandı ve o zamandan beri subgruplar bazı değişikliklerle ve eklemelerle kullanılmaya başlandı (2).

c. Tedavi

Mekanik ventilasyon

Pozitif basınçlı mekanik ventilasyon MG'de ilk defa 1957'de Londra'da New End Hospital'da kullanılmaya başlandı ve 1958'den sonra yaygınlaştı (51).

Bin dokuz yüz altmışların başında %40 olan mortalitenin 1970'lerde %5'e düşüşündeki en önemli etkenin pozitif basınçlı mekanik ventilasyon ve Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) olduğu düşünülür (52).

Timektomi

Timektomi konusundaki kafa karışıklığı tekrar alevlendi. Bu karışıklıkta, çalışmalara dahil edilen hastaların farklı özellikleri (timomalı ve timomasız) ve timektominin zamanlaması (erken ve geç yapılan timektomi) gibi faktörler rol oynadı. Bu dönemde Mayo Klinik'ten iki önemli çalışma -prospektif yapılmamış olsa da - oldukça önemli bilgiler verdi. Bunlardan biri, yarısı bilgisayar yardımıyla oluşturulmuş timektomisiz bir kontrol grubunu kapsayan, 17-50 yaş arasında 156 hasta ile yapılmış ve ortalama 20 yıl izlem sağlanmış olan çalışmaydı (53). Remisyon oranı timektomili grupta daha yüksek bulunmuştu. Diğer çalışma ise yarısı kadarı timektomisiz 149 on yedi yaşından küçük çocuğu kapsayan ve ortalama 17 yıl izlem sağlanmış olan bir çalışmaydı ve remisyon oranı yine timektomili grupta daha yüksek bulunmuştu; erken timektomi yapılan ve bulber belirtiler ön planda olanlarda daha başarılıydı (54). Bulduğumuz zamandan geriye doğru bakıldığında, daha önceki Keynes'inkiler dahil bu gözlemlerin kortikosteroidlerin henüz kullanılmadığı bir zamanda yapılmış olmasının değerlerini artırdığı düşünülebilir.

İmmunosüpresif tedavi

Kortikosteroidler ve azatioprin, önce tepkiyle karşılandı, ilk önerilmesinden ancak birkaç yıl sonra yaygın olarak kullanılmaya başlandı (9, 55). Bin dokuz yüz altmışların sonuna doğru yararlı olduğu bildirilen yüksek doz ACTH (56) birkaç yıl sonra MG tedavisinde kabul görmeye başladı (57). Bin dokuz yüz yetmişlerin başında King Engel ve ekibi tarafından yüksek doz oral kortikosteroidlerle iyi sonuçlar bildirilmesine rağmen (58) bu tedavinin genel kabul görmesi yine birkaç yıl sonra olabildi (9, 59). Azatioprin, Avrupa'da ABD'ye göre daha erken kullanılmaya başlandı. Yararı 1960'ların sonlarında anlaşılmaya başlandı (60), 1970'lerin ortalarından sonra yaygın olarak kullanılıyordu (61).

Plazma değişiminin 1976'dan sonra (62), İVİg'in ise 1984'den sonra (63, 64) miyastenik kriz yönetimine olan katkıları anlaşıldı. Siklofosamid, 1981'den sonra MG'de toksisitesine dikkat edilerek kullanılabilen ilaçlar listesine girdi.

Bin dokuz yüz doksana gelindiğinde artık MG'nin bugün uyguladığımız klasik tedavisi ana hatlarıyla belirlenmişti.

IV. 1990-2020

Bu dönemde, anti-MuSK antikorunu bulunmuş ve immunolojide yeni gelişmeler kaydedilmiştir. Videotorakoskopik yöntemle yapılan timektomi, ameliyatla ilişkili morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlamıştır. Yeni ilaçlar kullanıma girmiş ve klinik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Değerli kılavuzlar hazırlanmıştır.

a. Nöromusküler Kavşak: Fizyolojik ve Elektrofizyolojik İncelemeler

Fizyolojik incelemeler

AChR molekülünün epsilon ve gamma subüniteleri 1990'larda klonlandı (65). Kas spesifik kinaz (muscle specific kinase, MuSK) adlı bir proteinin postsinaptik bölgede yerleştiği gösterildi ve daha sonraları MuSK yolağındaki proteinler bulundu (2).

Elektrofizyolojik incelemeler

Bu dönemde ASU ve TLEM tekniği olarak geliştirildi, yeni bilgiler edinildi. MuSK MG'de yapılan ASU'da en belirgin dekrementin orbikularis okuli (OO) kasında olduğu gözlemlendi, oysa jeneralize anti-AChR pozitif MG'de OO dekrement bulmanın en az olası olduğu kaslardan biri olarak

biliniyordu (66). Düşük frekanslı ASU'da MG ve Lambert Eaton miyastenik sendrom'daki dekrement patterninin farklı olabildiği bildirildi (67, 68). Konsantrik iğne ile TLEMG yapma şartları geliştirildi (69). Çok yararlı bir gelişme de kılavuzların hazırlanması oldu (70, 71).

b. İmmunolojik ve Genetik Gelişmeler

Bu dönemin en önemli gelişmelerinden biri anti-MuSK antikollarının bulunması oldu (72). MuSK MG kliniğinin ve immunolojisinin, ağır seyretmesi, antikolinesterazlara iyi yanıt vermemesi, klasik immunosüpresiflere dirençli olabilmesi ve timektomiye yanıtız olması bakımından oldukça özgün olduğu anlaşıldı (2, 73, 74). Buradaki antikollar, anti-AChR pozitif MG'den farklı olarak çoğunlukla İgG4 alt sınıfındaydı. Klinik önemleri anti-MuSK antikor kadar belirgin olmasa da bu dönemde anti-titin ve anti-riyanodin (75) ile anti-LRP4 (76) antikolları gibi çeşitli antikollar bulundu.

Genetik incelemeler, MG alt tipleri ile HLA arasında yeni ilişkileri ortaya çıkardı (77, 78). MuSK MG ile HLA ilişkisinin farklı olduğu dikkati çekti (79, 80).

Halen T ve B hücreleri ve timus ile ilgili immunolojik araştırmalar çeşitli ülkelerdeki seçilmiş laboratuvarlarda sürmektedir. İmmunolojik gelişmelerin ayrıntılarına girmek bu derlemeyi aşmaktadır.

c. Tedavi

Videotorakoskopik timektomi

Timektominin mortalitesini neredeyse ortadan kaldıran ve morbiditesini çok azaltan videotorakoskopik timektomi çok önemli bir gelişmeydi. Anterior mediastinal kitleler için ilk torakoskopik ameliyat 1993 yılında yapılmıştı (81). İki binli yılların başından itibaren MG'de yaygın olarak yapılmaya başlandı (82).

Klinik çalışmalar ve yeni tedavi seçenekleri

Bin dokuz yüz doksanlı yıllarda tek merkezli prospektif olarak yapılan görece bilimsel çalışmalar geçmiş yıllardaki retrospektif çalışmaların yerini almaya başladı. Randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma ile siklosporin değerlendirildi (83) ve kısmen de olsa olumlu sonuç alınarak bazı merkezlerde kullanılmaya başlandı. Kortikosteroidlere eklenen azatioprinin tek başına kortikosteroidlere göre daha etkin olduğu küçük bir klinik çalışma ile gösterildi (84). İVİg ve plazmaferezle ilgili çalışmalar yapıldı (85).

MG'de kullanılabilecek yeni skalalar bundan sonraki klinik çalışmalarda önemli rol oynadı (86). Kermit Osserman tarafından geliştirilmiş olan Osserman klasifikasyonu bir tarafa bırakıldı ve MG Foundation of America (MGFA) skorlaması, MGFA Postintervention Status (MGFA PIS) (87) ve hastanın subjektif durumunu araştıran MG Activities of Daily Living (MG ADL) (88) gibi skalalar geliştirildi. Daha önce geliştirilmiş olan Quantitative MG (QMG) skalasının (89) güvenilirlik testi yapıldı (90). Daha kolay kullanımı olan MG-Composite skalası (91), QMG ile MG ADL'den türetilmişti.

Kaminski'ye göre (92) klinik çalışmalarda dönüm noktası mikofenolat mofetil ile ilgili iki klinik çalışma ile oldu. Bunlar, çok merkezli, randomize, çift kör Faz 3 çalışmalarıdır (93, 94). Negatif sonuç veren bu çalışmalar MG'de çalışma yapmanın ne kadar zor olduğunu ortaya çıkardı. Etik olarak ilaçlı ve ilaçsız her iki grupta da kullanılmak zorunda olunan kortikosteroidler düşük dozda bile çok etkin oluyor ve yeni ilacın etkisini maskeliyordu. Diğer nedenler arasında izleme süresinin kısalığı ve sonuç ölçütlerinin (outcome measures) yetersizliği sayılıyordu (95). Bu durum, mikofenolat mofetilin işe yarayabildiğinin gösterilmesi için 'uzman görüşüne' ('expert opinion') başvurmayı gerektirdi (96). Metotresat ile yapılan ve negatif sonuç veren başka bir klinik çalışmanın da mikofenolat mofetil'inkine benzer bir akibete

uğradığı düşünüldü (97). Takrolimus'la yapılan klinik çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edildi (98).

Her ne kadar çeşitli çalışmalar timektominin olumlu etkisini göstermiş olsa da klinik bir çalışma yapılmadan bu konunun bir sonuca bağlanamayacağını ve tartışmaların bitmeyeceğini farkedenden John Newsom-Davis (Oxford) Faz 3 bir timektomi çalışması başlattı (99). Çalışmanın olumlu sonucu, timektomi taraftarı olan ve bu çalışmanın da mikofenolat mofetil'in akibetine uğramasından ürken miyasteni uzmanları için çok sevindirici oldu.

MG'de kullanılmaya başlanan önemli bir ilaç da rituksimab oldu (100). Özellikle MuSK MG'de çok etkin olduğu bildirildi. MuSK MG'nin nadir olması nedeniyle rituksimab için Faz 3 klinik çalışma yapılmadı, ancak uluslararası bir uzman topluluğunun kör olarak ve belli kriterlere dayanarak rituksimab almış ve almamış hastaların klinik verilerini karşılaştırıp değerlendirdiği farklı bir yöntem kullanılarak rituksimabın MuSK MG'de yararlı olduğu (Klas IV kanıt) sonucuna varıldı (101). Bu çalışmada kantitatif bir skala kullanılmayacağından modifiye MGFA-PIS yanı sıra immunosüpresif dozunu da göz önüne alan MGST1 (Myasthenia Gravis Status and Treatment Intensity) skalası oluşturuldu. Diğer bir Faz 3 çalışma da kompleman inhibitörü olan eculizumab'ın anti-AChR pozitif MG'de kullanımını değerlendirmek üzere yapıldı ve olumlu sonuç vermedi (102).

Hasta bulma zorlukları, ek olarak kullanılan kortikosteroidlerin güçlü etkisi ve ölçümde kullanılan skalaların yetersizliği gibi nedenlerle MG'de klinik çalışmaların hiç de kolay olmadığı görüldü. Bundan sonraki yıllarda, klinik çalışmaya başlarken çok daha dikkatli olunacağı, rituksimab çalışmasında olduğu gibi farklı modellerin araştırılmasının da planlanacağı öngörülebilir. Günümüzde, uzman toplulukları tarafından, tedaviyi yönlendirmek üzere kılavuzlar geliştirilmesine önem verilmektedir (103, 104). Bu kılavuzları hazırlama şartlarının daha fazla kritere bağlanarak daha dikkatli yapılacağı tahmin edilebilir (105).

MG tarihçesini irdelediğimizde bilginin nasıl yavaş yavaş biriktiği, yeni buluşların ancak eskilerinin ışığında ortaya çıkabildiği ve farklı disiplinlerin birbirinden etkilenecek ilerlemenin sağlandığı dikkatimizi çeker. Şüphesiz en önemli faktör, her biri bu derlemede anılamayan çalışkan ve araştırmacı insanlardır: Keskin klinik gözlemler yapan nörologlar, bu gözlemleri destekleyen dikkatli çalışmalar yapan patolog-farmakolog-fizyologlar ve bu hastalığa çok ilgi duyan cerrahlar. Temel bilimlere verilen önem ve araştırma için sağlanan imkanlar kirkçok buluşu mümkün kıldı. Bunların yanı sıra, kritik düşünceden birkama, yeni hipotez üretebilme, sebatkârlık, cesaret ve inandığı için mücadele etme gibi özelliklerin hepsi ilerlemeye yardımcı oldu. Çok sayıda hastanın belli merkezlerde toplanması da ilgili hekimlere derinlemesine inceleme fırsatı verdi, edinilen deneyimlerin dergilerde bol miktarda bildirilmesi ve toplantılarda sunulup-tartışılması bilginin yayılmasını sağladı.

Yılan zehri ve elektrikli yılan balığı gibi 'tabiatın hediyesini' (106), tesadüf ve şans da ihmal edemeyiz. EAMG'nin başka bir amaçla yapılan bir deney sonucu keşfedilmesi gibi tesadüfleri unutmayalım. Şansın rolünü de fark etmek mümkündür. Walker'in fisostigmin verdiği hasta bu toksik madde nedeniyle kaybedilseydi ya da ilk timektomiler başarısız olsaydı bu tedavilerle ilgili motivasyon devam etmeyebilirdi veya bu tedavi denemelerine uzun yıllar ara verilebilirdi.

Öykü sonlandı mı? Polisiye öyküdeki katil/azmettirici yakalandı mı? Henüz değil! Timus ile MG ilişkisi hala tam anlaşılmış değil. İmmunolojik mekanizmaları aydınlatılmak için alınması gereken yol çok uzun. En büyük gizem hala çözülmedi: MG'yi başlatan nedir?

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ'NİN MG DENEYİMİ

Türkiye'de MG tanı ve tedavisinin yerleşmesinde İstanbul Üniversitesi (İÜ) ve İÜ İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) öğretim üyesi Coşkun Özdemir öncü olmuştur. Bin dokuz yüz elli yılların başında Haseki Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde çalışmakta olan Özdemir, şefi olan Şükrü Hazım Tiner'in desteğiyle MG'ye ilgi duymaya başladı ve bu ilgiyi ömür boyu sürdürerek MG'nin Türkiye'de klinik ve immunolojik alanlarda gelişmesinde önemli bir rol oynadı ve esin kaynağı oldu. Prostigminin kullanılmaya başlanmasından sonra 1954 yılında Özdemir'in ilk ameliyat edilen timoma hastası kaybedildi. Bu üzücü olaydan sonra Özdemir'in İÜ'nden Şevket Tuncel'e timektomi için gönderdiği timomasız genç kızın ameliyatı çok başarılı oldu, bu hasta halen yaşamaktadır ve iyi durumdadır. Ancak bundan sonraki üç hastadan ikisinde olumsuz sonuç alınınca YBÜ olmadan timektomi yapmanın doğru olmadığını farkederek Özdemir ameliyattan bir süreliğine vazgeçti. Özdemir, 1962'de İstanbul Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi (şimdiki Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi) açıldıktan sonra hastalarını YBÜ olan bu hastaneye gönderdi ve ameliyatlarda kayıp yaşanmadı.

Burada kayda değer bir çabadan söz etmek gerekir. Özdemir, 1959-1960 yıllarında, MG kanında kürar benzeri bir madde aramak üzere yapılan araştırmalardan yola çıkarak İÜ Farmakoloji Anabilim Dalı'nda (ABD) öğretim üyesi olan Alaeddin Akçasu ile birlikte o zaman için önemli olan bir deney yaptı: Farelerden izole edilen ve Tyrode solusyonuna konulan frenik sinir-diyafagma preparatına MG'li hasta serumu eklendikten sonra sinir elektriksel olarak uyarıldığında diyafagma kontraksiyonunda dekrement olup olmadığı ölçüldü. Bu işlem sekiz hastada tekrarlandı ve altısında dekrement olduğu görüldü. Böylece, MG kanında nöromusküler iletiyi inhibe eden bir madde olduğu görüşü desteklenmiş oldu.

Timektomi, 1970'den sonra İÜ İTF öğretim üyesi Cemalettin Öner'in kurduğu YBÜ desteğiyle, İÜ İTF Göğüs Kalp Damar Cerrahisi öğretim üyesi Cemil Barlas ekibi tarafından, artık Özdemir'in de öğretim üyesi olduğu İTF'de yapılmaya başlandı. Bu sırada İÜ İTF en önemli MG başvuru merkezi haline gelmişti. Videotorakoskopik timektomi 2002 yılında İÜ İTF Göğüs Cerrahisi öğretim üyelerinden Göksel Kalaycı'nın desteğiyle Alper Tokar tarafından başlatıldı.

Medikal tedavi olarak, piridostigmin 1958 yılında Coşkun Özdemir'in gayretiyle Türkiye'ye getirildi ve yaygın olarak kullanıma sunuldu; prostigmin 1954'den beri kullanılmaktaydı. Bin dokuz yüz yetmiş dörtte kortikosteroidler ve 1987'de azatioprin kullanılmaya başlandı. İTF'de YBÜ giderek gelişerek hastaların çok iyi tedavi edildiği bir yer haline geldi. Bundan sonraki yıllarda İTF Nöroloji ABD Nöromusküler Hastalıklar Birimi için MG daima yakından ilgilenilen bir hastalık oldu.

Laboratuvar incelemelerinden elektromiyografiyi İTF'de başlatan Nöroloji ABD öğretim üyesi Aynur Baslo oldu. İTF'de Fizyoloji ABD öğretim üyelerinden immunolog Güher Saruhan-Direskeneli'nin laboratuvarında 1995 yılında anti-AChR ve 2003'de anti-MuSK antikör tayini yapılmaya başlandı. Saruhan-Direskeneli ve ekibi, İTF Nöroloji ABD ile yakın işbirliği içinde halen MG'de immunolojik incelemeler sürdürmektedir. Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İÜ öğretim üyelerinden Erdem Tüzün de MG ile ilgilenmekte ve hayvan deneyleri yapmaktadır.

Şüphesiz, yıllar içinde İTF Nöroloji, Göğüs Cerrahisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Göğüs Hastalıkları ile Fizyoloji Anabilim Dallarının asistanları, uzmanları ve öğretim üyeleriyle çok sayıda kişi MG için büyük emek harcadı. Bunların tek tek isimleri çok uzun bir liste yapmayı gerektirir. Tarihe not düşmek açısından sadece belli bir alandaki çalışmaları Türkiye'de veya İÜ'de başlatanların ismini zikrettiğimi belirtmek isterim. Bu bölümün odağı İÜ olduğu için burada sözü edilmese de, artık Türkiye'de birçok üniversite ve hastanede MG'nin başarıyla tedavi edildiği ve ilgi alanı oluşturduğu kuvvetle vurgulanmalıdır.

Aynı konulu konuşma, 11 Ocak 2020'de Koç Üniversitesi'nde düzenlenmiş olan 'Myasthenia Gravis' toplantısında yapılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Herhangi bir finansal destek almadım.

KAYNAKLAR

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med 1994;330:1797-1810. [Crossref]
2. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. Nat Rev Dis Primers 2019;5:30. [Crossref]
3. Keynes G. The history of myasthenia gravis. Med Hist 1961;5:313-326. [Crossref]
4. Hughes T. The early history of myasthenia gravis. Neuromuscul Disord 2005;15:878-886. [Crossref]
5. Oosterhuis JGH. Myasthenia Gravis. London: Churchill Livingstone; 1984.
6. Marsteller HB. The first American case of myasthenia gravis. Arch Neurol 1988;45:185-187. [Crossref]
7. Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. Neurol Clin 1994;12:231-242. [Crossref]
8. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. Nat Rev Immunol 2002;2:797-804. [Crossref]
9. Keeseey JC. A history of treatments for myasthenia gravis. Semin Neurol 2004;24:5-16. [Crossref]
10. Afifi AK. Myasthenia gravis from Thomas Willis to the present. Neurosciences (Riyadh) 2005;10:3-13. [Crossref]
11. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest 2006;116:2843-2854. [Crossref]
12. Keeseey J, Aarli J. Something in the Blood? A history of the autoimmune hypothesis regarding myasthenia gravis. J Hist Neurosci 2007;16:395-412. [Crossref]
13. Campbell, H, Bramwell E. Myasthenia Gravis, Brain 1900;23:277-336. [Crossref]
14. Silverstein AM. Autoimmunity versus horror autotoxicus: the struggle for recognition. Nat Immunol 2001;2:279-281. [Crossref]
15. Dale HH, Feldberg W, Vogt M. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. J Physiol 1936;86:353-380. [Crossref]
16. Todman D. Henry Dale and the discovery of chemical synaptic transmission. Eur Neurol 2008;60:162-164. [Crossref]
17. Fatt P, Katz B. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. J Physiol 1952;117:109-128. [Crossref]
18. Keeseey J. How electric fish became sources of acetylcholine receptor. J Hist Neurosci 2005;14:149-164. [Crossref]
19. Churchill-Davidson HC, Richardson AT. Neuromuscular transmission in myasthenia gravis. Am J Med 1955;19:691-692. [Crossref]
20. Grob D, Harvey AM, Johns RJ. Studies in neuromuscular function. II. Effects of nerve stimulation in normal subjects and in patients with myasthenia gravis. Bull Johns Hopkins Hosp 1956;99:125-135. [Crossref]
21. Keeseey JC. Contemporary opinions about Mary Walker: a shy pioneer of therapeutic neurology. Neurology 1998;51:1433-1439. [Crossref]
22. Walker MB. Myasthenia Gravis: A Case in which Fatigue of the Forearm Muscles could induce Paralysis of the Extra-ocular Muscles. Proc R Soc Med 1938;31:722. [Crossref]
23. Nastuk WL, Strauss AJ, Osserman KE. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. Am J Med 1959;26:394-409. [Crossref]
24. Gold SC. An hypothesis concerning the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Br J Dermatol 1953;65:43-51. [Crossref]
25. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease. Autoimmunity 2004;37:337-340. [Crossref]
26. Smithers DW. Tumours of the thyroid gland in relation to some general concepts of neoplasia. J Fac Radiol 1959;10:3-16. [Crossref]
27. Edgeworth H. A report of progress on the use of ephedrine in a case of myasthenia gravis. JAMA 1930;94:1136. [Crossref]
28. Walker MB. Treatment of Myasthenia Gravis with physostigmine. Lancet 1934;1:1200-1201. [Crossref]
29. Walker MB. Case showing the Effect of Prostigmin on Myasthenia Gravis. Proc R Soc Med 1935;28:759-761. [Crossref]
30. Keynes G. The results of thymectomy in myasthenia gravis. Br Med J 1949;2:611-616. [Crossref]

31. Eaton LM, Clagett OT. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: Results in Seventy-Two Cases Compared with One Hundred and Forty-Two Control Cases. *JAMA* 1950;142:963–967. [\[Crossref\]](#)
32. Eaton LM, Clagett OT. Present status of thymectomy in treatment of myasthenia gravis. *Amer J Med* 1955;19:703–717. [\[Crossref\]](#)
33. Torda C, Wolff HG. Effects of administration of the adrenocorticotropic hormone (ACTH) on patients with myasthenia gravis. *AMA Arch Neuropsych* 1951;66:163–170. [\[Crossref\]](#)
34. Grob D. Myasthenia gravis: Current status of pathogenesis, clinical manifestations, and Management. *J Chronic Dis* 1958;8:536–566. [\[Crossref\]](#)
35. Changeux JP. Discovery of the First Neurotransmitter Receptor: The Acetylcholine Nicotinic Receptor. *Biomolecules* 2020;10:547. [\[Crossref\]](#)
36. Noda M, Takahashi H, Tanabe T, Toyosato M, Furutani Y, Hirose T, Asai M, Inayama S, Miyata T, Numa S. Primary structure of alpha-subunit precursor of Torpedo californica acetylcholine receptor deduced from cDNA sequence. *Nature* 1982;299:793–797. [\[Crossref\]](#)
37. Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 1973;182:293–295. [\[Crossref\]](#)
38. Engel AG, Santa T. Histometric analysis of the ultrastructure of the neuromuscular junction in myasthenia gravis and in the myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1971;183:46–63. [\[Crossref\]](#)
39. Elmqvist D, Hofmann WW, Kugelberg J, Quastel DM. An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J Physiol* 1964;174:417–434. [\[Crossref\]](#)
40. Desmedt JE. Presynaptic mechanisms in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1966;135:209–246. [\[Crossref\]](#)
41. Ozdemir C, Young RR. The results to be expected from electrical testing in the diagnosis of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976;274:203–222. [\[Crossref\]](#)
42. Stålberg E, Ekstedt J, Broman A. Neuromuscular transmission in myasthenia gravis studied with single fibre electromyography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:540–547. [\[Crossref\]](#)
43. Nastuk WL, Plescia OJ, Osserman KE. Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960;105:177–184. [\[Crossref\]](#)
44. Simpson, JA. Myasthenia Gravis: A New Hypothesis. *Scottish Med J* 1960;5:419–436. [\[Crossref\]](#)
45. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973;180:871–872. [\[Crossref\]](#)
46. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976;26:1054–1059. [\[Crossref\]](#)
47. Toyka, KV, Drachman, DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science* 1975;190, 397–399. [\[Crossref\]](#)
48. Pinching AJ, Peters DK, Davis JN. Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* 1976;308:1373–1376. [\[Crossref\]](#)
49. Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clin Proc* 1977;52:267–280. [\[Crossref\]](#)
50. Compston DA, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980;103:579–601. [\[Crossref\]](#)
51. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: reduction in mortality rate after crisis. *JAMA* 1963;183:97–101. [\[Crossref\]](#)
52. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, Brannagan TH, Fink ME, Rowland LP. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997;48:1253–1260. [\[Crossref\]](#)
53. Buckingham JM, Howard FM Jr, Bernatz PE, Payne WS, Harrison EG Jr, O'Brien PC, Weiland LH. The value of thymectomy in myasthenia gravis: a computer-assisted matched study. *Ann Surg* 1976;184:453–458. [\[Crossref\]](#)
54. Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM Jr, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol* 1983;13:504–510. [\[Crossref\]](#)
55. Rowland LP. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:644–659. [\[Crossref\]](#)
56. Von Reis G, Liljestrand A, Matell G. Treatment of severe myasthenia gravis with large doses of ACTH. *Ann N Y Acad Sci* 1966;135:409–416. [\[Crossref\]](#)
57. Genkins G, Kornfeld P, Osserman KE, Namba T, Grob D, Brunner NG. The use of ACTH and corticosteroids in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1971;183:369–374. [\[Crossref\]](#)
58. Engel WK, Warmolts JR. Myasthenia gravis: a new hypothesis of the pathogenesis and a new form of treatment. *Ann N Y Acad Sci* 1971;183:72–87. [\[Crossref\]](#)
59. Brunner NG, Berger CL, Namba T, Grob D. Corticotropin and corticosteroids in generalized myasthenia gravis: comparative studies and role in management. *Ann N Y Acad Sci* 1976;274:577–595. [\[Crossref\]](#)
60. Mertens HG, Balzereit F, Leipert M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *Eur Neurol* 1969;2:321–339. [\[Crossref\]](#)
61. Matell G, Bergström K, Fransson C, Hammarström L, Lefvert AK, Möller E, von Reis G, Smith E. Effects of some immunosuppressive procedures on myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976;274:659–676. [\[Crossref\]](#)
62. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, Denys EH, Shev EE, Spittler LE. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1977;297:1134–1140. [\[Crossref\]](#)
63. Gajdos P, Outin H, Elkharrat D, Brunel D, de Rohan-Chabot P, Raphael JC, Goulon M, Goulon-Goeau C, Morel E. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;1:406–407. [\[Crossref\]](#)
64. Arsurua EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Intern Med* 1986;146:1365–1368. [\[Crossref\]](#)
65. Beeson D, Brydson M, Betty M, Jeremiah S, Povey S, Vincent A, Newsom-Davis J. Primary structure of the human muscle acetylcholine receptor. cDNA cloning of the gamma and epsilon subunits. *Eur J Biochem* 1993;215:229–238. [\[Crossref\]](#)
66. Oh SJ, Hatanaka Y, Hemmi S, Young AM, Scheufele ML, Nations SP, Lu L, Claussen GC, Wolfe GI. Repetitive nerve stimulation of facial muscles in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006;33:500–504. [\[Crossref\]](#)
67. Baslo MB, Deymeer F, Serdaroglu P, Parman Y, Ozdemir C, Cuttini M. Decrement pattern in Lambert-Eaton myasthenic syndrome is different from myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006;16:454–458. [\[Crossref\]](#)
68. Sanders DB, Cao L, Massey JM, Juel VC, Hobson-Webb L, Guptill JT. Is the decremental pattern in Lambert-Eaton syndrome different from that in myasthenia gravis? *Clin Neurophysiol* 2014;125:1274–1277. [\[Crossref\]](#)
69. Ertaş M, Baslo MB, Yildiz N, Yazici J, Oge AE. Concentric needle electrode for neuromuscular jitter analysis. *Muscle Nerve* 2000;23:715–719. [\[Crossref\]](#)
70. AAEM Quality Assurance Committee: Developed by the AAEM Quality Assurance Committee (1997–2000); Chiou-Tan FY, Tim RW, Gilchrist JM. American Association of Electrodiagnostic Medicine. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle Nerve* 2001;24:1236–1238. [\[Crossref\]](#)
71. Sanders DB, Arimura K, Cui L, Ertaş M, Farrugia ME, Gilchrist J, Kouyoumdjian JA, Padua L, Pitt M, Stålberg E. Guidelines for single fiber EMG. *Clin Neurophysiol* 2019;130:1417–1439. [\[Crossref\]](#)
72. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365–368. [\[Crossref\]](#)
73. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011;44:36–40. [\[Crossref\]](#)
74. 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;68:609–611. [\[Crossref\]](#)
75. Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Titin and ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2006;183:19–23. [\[Crossref\]](#)
76. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011;69:418–422. [\[Crossref\]](#)
77. Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, Evoli A, Ricciardi R, Nalls MA, Marangi G, Abramzon Y, Arepalli S, Chong S, Hernandez DG, Johnson JO, Bartoccioni E, Scuderi F, Maestri M, Gibbs JR, Errichello E, Chiò A, Restagno G, Sabatelli M, Macek M, Scholz SW, Corse A, Chaudhry V, Benatar M, Barohn RJ, McVey A, Pasnoor M, Dimachkie MM, Rowin J, Kissel J, Freimer M, Kaminski HJ, Sanders DB, Lipscomb B, Massey JM, Chopra M, Howard JF Jr, Koopman WJ, Nicolle MW, Pascuzzi RM, Pestronk A, Wulf C, Florence J, Blackmore D, Soloway A, Siddiqi Z, Muppidi S, Wolfe G, Richman D, Mezei MM, Jiwa T, Oger J, Drachman DB, Traynor BJ. A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2015;72:396–404. [\[Crossref\]](#)
78. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Yilmaz V, Durmus H, Adler A, Alahgholi-Hajibehzad M, Aysal F, Yentür SP, Akalin MA, Dogan O, Marx A, Gülsen-Parman Y, Ofilazer P, Deymeer F, Sawalha AH. Genetic heterogeneity within the HLA region in three distinct clinical subgroups of myasthenia gravis. *Clin Immunol* 2016;166–167:81–88. [\[Crossref\]](#)

79. Niks EH, Kuks JB, Roep BO, Haasnoot GW, Verduijn W, Ballieux BE, De Baets MH, Vincent A, Verschuuren JJ. Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology* 2006;66:1772–1774. [\[Crossref\]](#)
80. Alahgholi-Hajibehzad M, Yilmaz V, Gülsen-Parman Y, Aysal F, Oflazer P, Deymeer F, Saruhan-Direskeneli G. Association of HLA-DRB1*14, -DRB1*16 and -DQB1*05 with MuSK-myasthenia gravis in patients from Turkey. *Hum Immunol* 2013;74:1633–1635. [\[Crossref\]](#)
81. Sugarbaker DJ. Thoracoscopy in the management of anterior mediastinal masses. *Ann Thorac Surg* 1993;56:653–656. [\[Crossref\]](#)
82. Toker A, Tanju S, Sungur Z, Parman Y, Senturk M, Serdaroglu P, Dilege S, Deymeer F. Videothoroscopic thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: results of 90 patients. *Surg Endosc* 2008;22:912–916. [\[Crossref\]](#)
83. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L, Hall K. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:539–551. [\[Crossref\]](#)
84. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B; Myasthenia Gravis Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;50:1778–1783. [\[Crossref\]](#)
85. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002277. [\[Crossref\]](#)
86. Burns TM. History of outcome measures for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010;42:5–13. [\[Crossref\]](#)
87. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55:16–23. [\[Crossref\]](#)
88. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999;52:1487. [\[Crossref\]](#)
89. Besinger UA, Toyka KV, Hömberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A. Myasthenia gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 1983;33:1316. [\[Crossref\]](#)
90. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:769–772. [\[Crossref\]](#)
91. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB; Muscle Study Group. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. *Muscle Nerve* 2008;38:1553–1562. [\[Crossref\]](#)
92. Kaminski HJ, Alnosair E, Algahtani RM. Clinical trials for myasthenia gravis: a historical perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1413:5–10. [\[Crossref\]](#)
93. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, Melms A, Nicolle MW, Solomons N, Richman DP. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:400–406. [\[Crossref\]](#)
94. Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:394–399. [\[Crossref\]](#)
95. Sanders DB, Siddiqi ZA. Lessons from two trials of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:249–253. [\[Crossref\]](#)
96. Burns TM, Sanders DB, Kaminski HJ, Wolfe GI, Narayanaswami P, Venitz J. Two steps forward, one step back: mycophenolate mofetil treatment for myasthenia gravis in the United States. *Muscle Nerve* 2015;51:635–637. [\[Crossref\]](#)
97. Pasnoor M, He J, Herbelin L, Burns TM, Nations S, Bril V, Wang AK, Elsheikh BH, Kissel JT, Saperstein D, Shaibani JA, Jackson C, Swenson A, Howard JF Jr, Goyal N, David W, Wicklund M, Pulley M, Becker M, Mozaffar T, Benatar M, Pazcuzzi R, Simpson E, Rosenfeld J, Dimachkie MM, Statland JM, Barohn RJ; Methotrexate in MG; Investigators of the Muscle Study Group. A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2016;87:57–64. [\[Crossref\]](#)
98. Cruz JL, Wolff ML, Vanderman AJ, Brown JN. The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8:92–103. [\[Crossref\]](#)
99. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, Ströbel P, Mazia C, Oger J, Cea JG, Heckmann JM, Evoli A, Nix W, Cialfoni E, Antonini G, Witoonpanich R, King JO, Beydoun SR, Chalk CH, Barboi AC, Amato AA, Shaibani AI, Katirji B, Lecky BR, Buckley C, Vincent A, Dias-Tosta E, Yoshikawa H, Waddington-Cruz M, Pulley MT, Rivner MH, Kostera-Pruszczyk A, Pascuzzi RM, Jackson CE, Garcia Ramos GS, Verschuuren JJ, Massey JM, Kissel JT, Werneck LC, Benatar M, Barohn RJ, Tandan R, Mozaffar T, Conwit R, Odenkirchen J, Sonett JR, Jaretzki A 3rd, Newsom-Davis J, Cutter GR; MGTX Study Group. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511–522. [\[Crossref\]](#)
100. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, Muñoz-Blanco JL, Mazia C, Straasheijm KR, Gallardo E, Juárez C, Verschuuren JJ, Illa I. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012;78:189–193. [\[Crossref\]](#)
101. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF Jr, Howard D, Visser A, Crum BA, Nowak R, Beekman R, Kumar A, Ruzhansky K, Chen IA, Pulley MT, LaBoy SM, Fellman MA, Greene SM, Pasnoor M, Burns TM. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology* 2017;89:1069–1077. [\[Crossref\]](#)
102. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Muppidi S, Nowak RJ, O'Brien F, Wang JJ, Mantegazza R; REGAIN Study Group. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017;16:976–986. [\[Crossref\]](#)
103. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016;87:419–425. [\[Crossref\]](#)
104. Gronseth GS, Barohn R, Narayanaswami P. Practice advisory: Thymectomy for myasthenia gravis (practice parameter update): Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2020;94:705–709. [\[Crossref\]](#)
105. Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P; the MGFA Task Force on MG Treatment Guidance. Developing treatment guidelines for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1412:95–101. [\[Crossref\]](#)
106. Richman DP, Agius MA. Myasthenia gravis: pathogenesis and treatment. *Semin Neurol* 1994;14:106–110. [\[Crossref\]](#)