

COVID-19 Enfeksiyonu ve Aşılarının Myasthenia Gravis Üzerindeki Klinik Etkilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical Effects of COVID-19 Infection and Vaccines on Myasthenia Gravis

Levent ÖCEK^{1,2}, Tuğba DEMİR ÖZEN¹, Özge ÖCEK³, Alp SARITEKE¹, Ufuk ŞENER^{1,2}

¹Sağlıklı Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlıklı Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Sağlıklı Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda, COVID-19 pandemisi döneminde myasthenia gravis (MG) hastalarında COVID-19 enfeksiyonu ve aşılarının hastalık üzerine klinik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Nisan 2020 ve Aralık 2021 arasında toplam 141 MG hastası retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların demografik ve klinik özelliklerini, COVID-19 test sonuçlarını ve aşı tiplerini (mRNA-BNT162b2 ve/veya inaktive-CoronaVac) içeren veriler kaydedildi. Tüm hastalar yüz yüze görüşme ve/veya telefon görüşmeleri ile takip edildi. COVID-19 enfeksiyonu veya aşılarından sonra kötüleşen MG semptomları kayıt altına alındı.

Bulgular: COVID-19 tanısı alan toplam 60 MG hastasının, 54 (%90)'ünün ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyon testi pozitifliği. Yirmi sekiz (%46,7) hastada akciğer tutulumu saptanırken, 20 (%33,3) hasta serviste izleme alındı. On iki (%20) hasta yoğun bakımda takip edilirken, bu hastalardan ikisi (%3,3) eksitus oldu. Hastaların ikisi de aşısızdı.

COVID-19 enfeksiyonu sırasında en sık semptom yorgunluk (%78,3) iken, 13 (%21,7) hasta asemptomatik idi. Hastalarımızın 96'sı (%68) en az bir doz BNT162b2 veya CoronaVac aşısı olurken üç doz ve üzeri aşılama oranı %30,4 olarak saptandı. Lokal cilt hassasiyeti ve halsizlik yan etkileri BNT162b2 sonrasında CoronaVac aşısına oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi (sırasıyla, $p<0,0001$; $p=0,004$). Hiçbir aşından sonra ciddi yan etki gözlenmedi. Aşılar sonrası altı haftalık izlemde beş hastamızda MG semptomlarında kötüleşme gözlemlendi. Hiçbir hastamızda MG kriz tablosu gelişmedi.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız, COVID-19 enfeksiyonunun MG'yi genel popülasyona benzer şekilde etkilediğini ve MG semptomlarının kötüleşmesine yol açmadığını göstermektedir. Etkinliği kanıtlanmış hem mRNA hem de inaktive aşılar MG hastalarında güvenle kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Aşılama, COVID-19 myasthenia gravis, myastenik kriz, pandemi, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: In this study, we aimed to investigate the clinical effects of COVID-19 infection and vaccines on Myasthenia gravis (MG) during the pandemic.

Methods: A total of 141 MG patients between April 2020 and December 2021 were retrospectively analyzed. Data including demographic and clinical characteristics of patients, COVID-19 test results, and vaccine types (mRNA-BNT162b2 and/or inactivated-CoronaVac) were recorded. All patients were followed by face-to-face interviews and/or phone calls. Worsening MG symptoms after COVID-19 infection or vaccines were noted.

Results: A total of 60 patients were diagnosed with COVID-19, and reverse transcriptase-polymerase chain reaction test results were COVID-19 positive in 54 (90%) patients. Twenty-eight (46.7%) patients had lung involvement, while 20(33.3%) patients were followed in the ward. Twelve (20%) patients were followed in the intensive care unit, and

two of them (3.3%) died. Both deceased patients were unvaccinated. The most common symptoms were fatigue (78.3%), and 13(21.7%) patients were asymptomatic. Of the patients, 96(68%) received at least one dose BNT162b2 or CoronaVac, while 30.4% of the patients received ≥ 3 doses of vaccines. The local skin irritation and fatigue rate was significantly higher with BNT162b2 vaccine than CoronaVac ($p<0.001$ and $p=0.004$, respectively). No serious side effect was observed with either vaccine. Five patients had worsening MG symptoms after vaccination during a six-week follow-up. None of the patients experienced myasthenic crises.

Conclusion: Our study results suggest that COVID-19 infection affects MG similar to the general population and does not lead to worsening MG symptoms. Both mRNA and inactivated vaccines with proven efficacy can be used safely in MG patients.

Keywords: COVID-19, myasthenic crisis, myasthenia gravis, pandemic, SARS-CoV-2, vaccination

Cite this article as: Öcek L, Demir Özen T, Öcek Ö, Sariteke A, Şener U. COVID-19 Enfeksiyonu ve Aşılarının Myasthenia Gravis Üzerindeki Klinik Etkilerinin Değerlendirilmesi. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:213–220.

GİRİŞ

Myasthenia gravis (MG), asetilkolin reseptörlerinin alt birimleri başta olmak üzere çeşitli nöromusküler kavşak (NMK) proteinlerine karşı antikolar nedeniyle ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır (1,2). Çoğu

MG hastası, göz, ekstremiteler, bulber ve solunum kaslarının zayıflamasıyla karakterize klinik durumunun kötüleşmesine neden olan enfeksiyon hastalıklarından etkilenebilir (1–5). İlk olarak Aralık 2019'da tanımlanan

Öne Çıkan Noktalar

- COVID-19 enfeksiyonu ve aşlarının MG hastalarına etkilerini inceledik.
- COVID-19 enfeksiyonu sırasında, MG hastalarında kötüleşme veya kriz artışı görülmedi.
- COVID-19 aşlarından sonra, MG hastalarında ciddi bir yan etki görülmedi.
- COVID-19 sonrası iki (%3,3) ölüm olurken, aşı sonrası ölüm görülmedi.

şiddetli akut solunum sendromu koronavirus 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu yeni koronavirus hastalığı 2019 (COVID-19) tüm dünyayı yaygın bir şekilde etkiledi. Çeşitli çalışmalar COVID-19'un baş ağrısı, nöbetler ve inme gibi nörolojik bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (6,7). Son araştırmalar COVID-19'un kötüleşen MG semptomları ile ilişkili olduğunu öne sürse de, Tuncer ve ark. COVID-19 enfeksiyonu öncesinde iyi kontrol edilmiş MG'ye sahip olmanın ve komorbiditelerin olmasının muhtemel enfeksiyon seyrini olumlu yönde etkilediğini bildirmiştir (8). Ancak, literatürde COVID-19'un MG gibi NMK hastalıkları üzerindeki etkilerini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (2-5,8).

Tüm dünyada COVID-19 enfeksiyonuna karşı aşı geliştirmek için büyük bir çaba vardır. Klinik çalışmalar COVID-19 aşlarının etkinliğini ve güvenilirliğini göstermiştir (9,10). İnaktive aşların hem olumlu immünojenite hem de düşük yan etki profili ile etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır (9-11). Türkiye'de pandeminin erken evrelerinde inaktive CoronaVac (Sinovac, Çin) rutin olarak uygulanmıştır. Ardından, BNT162b2 olarak da bilinen Pfizer-BioNTech haberci ribonükleik asit (mRNA) COVID-19 aşısının, COVID-19 enfeksiyonunu önlemede %95 etkili olduğu gösterildi ve ülkemizde uygulanmaya başlandı (9). COVID-19 aşlarının hızlı gelişimi ile birlikte MG hastaları veya immünsupresif ilaç kullanan hastalarda aşı güvenliği ve etkinliği ile ilgili bazı endişeler ortaya çıkmıştır. Aşıların MG'de klinik bulguları kötüleştirme riskini artırıp artırmadığı veya kullanılan immünsupresif ilaçların aşılarla verilen serolojik tepkileri azaltıp azaltmadığı hâlâ bilinmemektedir. Bu amaçla çalışmamızda, pandemi döneminde MG hastalarında COVID-19 enfeksiyonu ve aşlarının hastalık üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu

Tek merkezli, retrospektif bu çalışma Nisan 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında üçüncü basamak tıp Merkezinin Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler Hastalıklar Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Klinik, immünolojik ve elektrofizyolojik tanı kriterlerine göre 18 yaşından büyük toplam 330 edinsel MG tanılı hastadan, dâhil edilme kriterlerini karşılayan 141 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik (yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, eğitim durumu, telefon numarası) ve klinik özelliklerini (MG'nin başlangıç yaşı ve hastalık süresi) içeren veriler hastane veri tabanından alındı. Pandemi boyunca tüm hastalar yüz yüze ve/veya telefon görüşmeleri yoluyla takip edildi. Elli yaşından önce hastalığı başlayanlar erken başlangıçlı (EOMG) iken, 50 yaş üstü hastalar geç başlangıçlı MG (LOMG) olarak tanımlandı. MG'nin başlangıç semptomları oküler, bulber veya ekstremite güçsüzlüğü olarak sınıflandırıldı. Hastalık jeneralize ve oküler MG olarak iki ana tipe ayrıldı.

Hastalar COVID-19 enfeksiyonu olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. COVID-19 tanısı klinik semptomlara, düz akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografiye (BT) ve nazofarengeal sürüntüler kullanılarak yapılan gerçek

zamanlı ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testlerine dayanarak konuldu. Myasthenia gravis hastalarından yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Hastalar ve/veya aile üyeleri tarafından COVID-19 semptomları için bir anket dolduruldu. Bununla birlikte, MG hastalarının COVID-19 enfeksiyonu sonrası klinik durumları da kaydedildi.

Veri Toplama ve Tanımlamalar

Pandeminin ilk dönemlerinden itibaren, tüm hastalarla poliklinik ortamında veya telefon görüşmeleri ile iletişim kurularak, yakın iletişimin sürdürülmesine önem verildi. Bu hastalardan Ulusal Aşılama Programı kapsamında Nisan 2021 ile Aralık 2021 tarihleri arasında COVID-19'a (mRNA-BNT162b2 veya inaktive-CoronaVac) karşı aşılanmış olanlar yeniden değerlendirildi. Hastalar tarafından aşılardan türü gönüllülük esasına göre seçilmişti.

COVID-19 enfeksiyonu veya aşları nedeniyle takip sırasında hastaneye kabul edilmesi hastane yatışı olarak değerlendirildi. COVID-19 enfeksiyonu veya aşları nedeniyle solunum desteği için yoğun bakımda ünitesinde (YBÜ) kalış, YBÜ yatışı olarak kabul edildi. Her hasta için hastaneye yatış sırasında mekanik ventilasyon (MV) gereksinimi değerlendirildi. Ayrıca hastaların ulusal sağlık sistemi veri tabanından COVID-19 enfeksiyonu veya COVID-19 aşları sırasında ve sonrasında eğer hastane ve/veya YBÜ izlemi olduysa ayrıntılı tekrar analiz edildi. COVID-19 enfeksiyonu veya aşılması sonrası ölümler Ulusal Ölüm Bildirim sisteminden alındı.

Hastalığın şiddetini değerlendirmek için Myasthenia Gravis Amerika Vakfı (MGFA) sınıflaması kullanıldı (12). Kötüleşen MG, COVID-19 enfeksiyonu veya aşılardan sonraki altı hafta içinde 24 saatten fazla süren kas güçsüzlüğünün (yeni başlayan veya birlikte bulunan) artması ve MGFA A veya B'nin en az bir sınıfında kayma olarak tanımlandı. Myastenik kriz, solunum kaslarının tutulumu ile birlikte entübasyon veya MV ihtiyacı olarak tanımlandı.

Etik Kurul Değerlendirmesi

Çalışma protokolü Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü bilimsel araştırma çalışmaları ve yerel etik kurulu (No: 01-23/Tarih: 2022) tarafından onaylandı. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 26.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı veriler, uygulanabilir olduğunda, ortalama \pm standart sapması (SD), medyan (min-max) veya sayı ve frekans olarak ifade edildi. Ki-kare (χ^2) testi iki grup arasındaki kategorik verilerin karşılaştırılması için kullanıldı. Sürekli değişkenler uygunluğa göre Student t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. YBÜ/MV risklerini belirlemek için çok değişkenli regresyon analizleri yapıldı ve takibinde ortak değişkenler dâhil edildi: yaş, cinsiyet, tütün kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ), hastalığın başlangıç yaşı (EOMG&LOMG), anti-AchR antikor durumu, timektomi ve immünsüpresyon tedavisi %95 güven aralıkları (CI) ile odds oranları (ORs) sunuldu. p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen toplam 141 hastanın 79'u (%56) kadın, 62'si (%44) erkekti. Ortalama yaşları 60,03 \pm 14,96 (28-86) yıl idi. MG'nin ortalama başlangıç yaşı 49,2 \pm 16,3 (28-86) yıl idi. Doksan beş (%67,3) MG hastası seropozitif. Hastaların 96'sında (%68,1) oküler MG, 14'ünde (%25,9) timoma vardı. Başlangıç semptomları 115 (%81,2) hastada oküler güçsüzlük, 34 (%24,1) hastada bulber bulgular ve 63 (%44,6) hastada ekstremite güçsüzlüğü idi. Klinik hastalık tipine göre takipte 44 (%31,2)

Tablo 1. Tüm hastaların demografik verileri

	MG hastaları (n=141)	(%)
Kadın/Erkek	79/62	56/44
Yaş (± ss) (yıl)	60,03 (±14,96)	
VKİ (kg/m ²)(± ss)	28,48 (±4,17)	
Sigara kullanımı		
Evet	39	27,7
Hayır	102	72,3
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	49,26 (±16,33)	
EOMG (<50)	68	48,2
LOMG (≥50)	73	51,8
Anti-AchR antikor durumu		
Seropozitif (≥0,49 nM)	90	63,8
Seronegatif (<0,49 nM)	51	36,2
Hastalık başlangıcındaki semptomları		
Oküler güçsüzlük	115	81,5
Bulber güçsüzlük	34	24,1
Ekstremitte güçsüzlük	63	44,6
MG tipi		
Oküler MG	44	31,2
Jeneralize MG	97	68,8
Timektomi		
Evet	54	38,3
Hayır	87	61,7
Timik patolojisi		
Timoma (+)	14	25,9
Timoma (-)	40	74,1
Diğer otoimmün hastalıkları		
Graves hastalığı	11	7,8
Hashimoto tiroiditi	14	9,9
Sjögren	1	0,7
COVID-19 öncesi hastalık durumu		
Stabil	104	73
MGFA I	26	18,4
MGFA IIA	10	7,1
İmmüsupresyon (IS) protolü		
Steroid monoterapisi	35	24,8
IS monoterapisi	38	27
Steroid + IS	9	6,4
Tedavi yok	59	41,8
İmmüsupresif ilaç türleri		
Azatioprin	39	82,9
Mikofenolat mofetil	8	17,1
COVID-19 sonucu	60	42,5
PCR (+)	54	90
Pnömoni	28	46,7
Hastaneye yatış	21	35
YBÜ+MV	12	20

AchR: Asetilkolin reseptörü; EOMG: Erken başlangıçlı myastenia gravis; LOMG: Geç başlangıçlı myastenia gravis; MG: Myastenia gravis; MGFA: Myastenia Gravis Amerikan Vakfı; MV: Mekanik ventilasyon; n: Hastalar; PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu; ss: standard sapma; VKİ: Vücut kitle indeksi; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

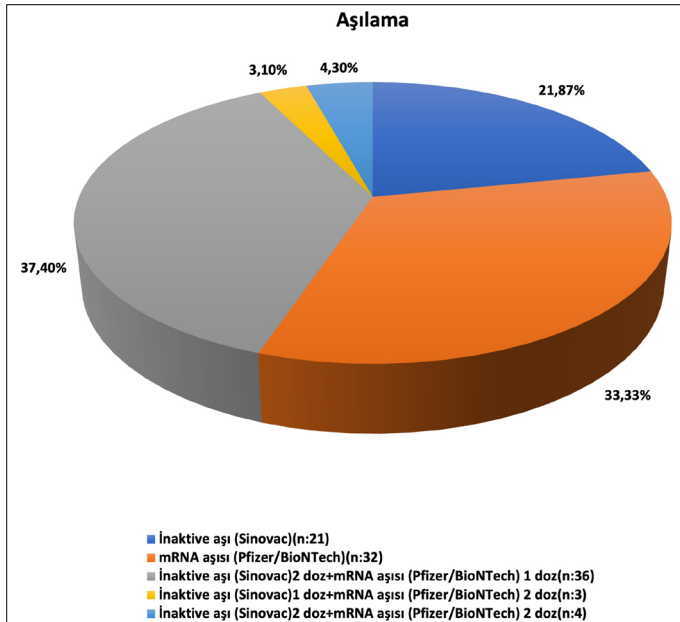
hasta oküler MG tanısı aldı. Hastaların 53'ünde (%37,6) hipertansiyon (HT), 26'sında (%18,4) diabetes mellitus (DM) ve 19'unda (%13,4) kardiyovasküler hastalık gibi iskemik risk faktörleri mevcuttu. Yirmi altı (%18,4) hastada eşlik eden otoimmün hastalıklar vardı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Altmış (%42,5) hasta COVID-19 tanısı aldı. Bu hastaların 54'ünde (%90) COVID-19 için RT-PCR pozitif idi. Yirmi sekiz (%46,7) hasta pnömoni tanısı aldı ve 20'si (%33,3) hastaneye yatırıldı. On iki (%20) hasta YBÜ'de takip edildi ve bu hastalardan ikisi (%16,7) öldü. COVID-19 enfeksiyonu sonrası altı (%10) hastada MG semptomlarında kötüleşme, üçünde (%5)

Tablo 2. Myasthenia gravis kötüleşmesi ve/veya MG krizi olan hastaların özellikleri

Hastalar	MG Kötüleşme						MG kriz		
	1	2	3	4	5	6	1	2	3
Cinsiyet	K	E	K	E	K	K	K	E	K
Yaş	74	38	46	66	67	52	86	81	34
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	66	34	48	59	52	41	50	60	34
Komorbid hastalıkları	HT, DM	-	-	DM, Karaciğer tümörü	HT	-	HT, Hipotiroidi, Over tümörü	KOAH	-
MGFA	IIA	I	IIA	IIA	I	IIA	I	IIA	IIA
Timektomi	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır
Antikor durumu	AchR	Seronegatif	AchR	AchR	AchR	AchR	Seronegatif	AchR	Musk
MG tedavisi	PYR+PR	PYR	PYR+AZA	PYR+AZA	PYR+AZA	PYR+AZA	PYR	PYR+AZA	PYR+AZA
MG kötüleşme tedavisi	PYR doz artırımı +PR+IVIG	PYR doz artırımı +PR	PYR doz artırımı +PR	PYR doz artırımı +PR	PYR doz artırımı +PR	PYR doz artırımı +PR	PYR doz artırımı +PR+IVIG	PYR doz artırımı +PR+IVIG	PYR doz artırımı +PR+IVIG+PD

AchR: Asetilkolin reseptörü; AZA: Azatioprin; DM: Diabetes mellitus; E: Erkek; HT: Hipertansiyon; IVIG: İntravenöz immünglobulin; K: Kadın; KOAH: Kronik obstrüktif Akciğer Hastalığı; MG: Myasthenia gravis; MGFA: Myasthenia Gravis Amerikan Vakfı; Musk: Kas spesifik kinase; PD: Plazma değişimi; PR: Prednisone; PYR: Piridostigmin.

**Şekil 1.** Myasthenia gravis hastalarında COVID-19 aşısının dağılımı.

ise myastenik kriz görüldü (Tablo 2). Pozitif RT-PCR testi ile enfeksiyonu doğrulanan iki hasta öldü. İkisinin de aşısı yoktu. İlk olgu HT ve hipotiroidizmi olan, 180 mg/gün piridostigmin ile tedavi gören 86 yaşında bir kadın hasta idi. Bildirilen ölüm nedeni pnömoni ve bunun sonucunda septik şoktu. İkinci olgu ise 81 yaşında seropozitif (anti-AchR antikorları) MG'si ve akciğer hastalığı olan erkek hastayı ve piridostigmin 240 mg/gün ve azatioprin 100 mg/gün tedavisi altında izleniyordu.

COVID-19 ile enfekte MG hastalarının en sık belirti ve bulguları yorgunluk (%78,4), ateş (%60), öksürük (%53,3), baş ağrısı (%41,1), koku kaybı (%23,3), tat kaybı (%23,3), kas ağrısı (%18,3) ve eklem ağrısı (%9) idi. On üç (%21,7) hastada nörolojik semptom yoktu. COVID-19 pozitif hastalarda HT ve DM gibi komorbiditeler anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla,

$p=0,008$ ve $p=0,026$). COVID-19 olan ve olmayan MG hastalarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir. Çok değişkenli analizde COVID-19 olan ve olmayan MG hastalarının demografik ve klinik özelliklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Toplam 96 (%68) hastaya en az bir doz BNT162b2 ve/veya inaktif CoronaVac aşısı uygulanırken, hastaların %30,4'üne ≥ 3 doz aşı uygulanmıştır (Şekil 1). Hastaların %34,7'sinde aşı sonrası basit yan etkiler gözlenirken, hiçbir hastada aşı ile ilgili ciddi yan etki görülmedi. BNT162b2 aşısı sonrasında lokal cilt hassasiyeti ve halsizlik oranları CoronaVac'a göre anlamlı olarak yüksek idi (sırasıyla, $p<0,001$; $p=0,004$) (Tablo 5). Aşılamadan sonra altı haftalık izlem sırasında beş hastada kötüleşen MG semptomları vardı. Hiçbir hastada myastenik kriz yaşanmadı. Myasthenia gravis semptomları kötüleşen üç hastaya intravenöz immünglobulin (IVIG), diğer iki hastaya piridostigmin ve kortikosteroid tedavisi uygulandı ve semptomlar zamanla düzeldi. COVID-19 aşısı sonrası kötüleşen MG semptomları olan hastaların ayrıntılı bir analizi Tablo 6'da gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, COVID-19 enfeksiyonu ve aşılarının pandemi sırasında MG'nin klinik seyri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Sonuçlarımıza göre, Tuncer ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde, COVID-19 enfeksiyonuna bağlı MG kötüleşme ve/veya myastenik kriz oranında anlamlı bir artış gösterilemedi (8). Çalışmamızda hiçbir hastada aşı seçimi yapılmadı. Bununla birlikte, hiçbir hastada BNT162b2 veya CoronaVac aşılıyla ilgili ciddi yan etki görülmedi. Ancak BNT162b2 uygulanan hastalarda akut ve hafif yan etki oranı daha yüksekti. Bu bulgulara dayanarak, MGFA Sınıf I ve II MG'li hastaları için COVID-19 aşılarının güvenli olduğunu düşünüyoruz.

Viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonları MG'de kötüleşme veya kriz için yaygın tetikleyicilerdir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu da MG alevlenme için bir tetikleyici olarak tanımlanmıştır (13,14); ancak MG kötüleşmesi COVID-19'da nadir görülür ve hastaların yalnızca %10-15'ini etkiler (15,16). Öte yandan, COVID-19'un teröpatik gelişmeler

Tablo 3. Myasthenia gravis hastalarında COVID-19 pozitif veya negatif gruplarının karşılaştırılması

	COVID-19(+) MG (n=60)	COVID-19(-) MG (n=81)	p*
Kadın/Erkek	34/26	45/36	0,895
Yaş (± ss) (yıl)	58,37 (±15,38)	61,26 (±14,58)	0,257
VKİ (kg/m ²)(± ss)	28,03 (±4,03)	28,58 (±4,29)	0,723
Sigara kullanımı			
Evet	18 (30)	21 (25,9)	0,593
Hayır	42 (70)	60 (74,1)	0,364
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	48,70 (±15,88)	49,68 (±16,75)	0,726
EOMG (<50)	29	39	0,983
LOMG (≥50)	31	42	0,559
Anti-AchR antikor durumu			
Seropozitif (≥0,49 nM)	39	51	0,803
Seronegatif (<0,49 nM)	21	30	
Hastalık başlangıcındaki semptomları			
Oküler güçsüzlük	49	58	0,801
Bulber güçsüzlük	14	20	0,802
Ekstremitte güçsüzlük	28	33	0,982
MG tipi			
Oküler MG	16	28	0,272
Jeneralize MG	44	53	0,327
Timektomi			
Evet	27	27	0,203
Hayır	33	52	
Timik patolojisi			
Timoma (+)	7	10	0,310
Timoma (-)	20	17	
Komorbid Hastalıklar			
Hipertansiyon	15 (25)	38 (46,9)	0,008
Diabetes mellitus	6 (10)	20 (24,7)	0,026
KAH	6 (10)	8 (9,9)	0,981
Atrial fibrilasyon	3 (5,0)	2 (2,5)	0,360
KOAH	4 (6,7)	8 (9,9)	0,499
Serebrovasküler hastalık	1 (1,7)	0	0,244
Malignite	3 (5,0)	6 (7,4)	0,416
Kronik enfeksiyon	1 (1,7)	5 (6,2)	0,190
Otoimmün hastalık	10 (16,7)	16 (19,8)	0,640
COVID-19 öncesi hastalık durumu			
Stabil	45 (72,8)	60 (74,1)	0,920
MGFA I	11 (18,3)	15 (14,9)	0,431
MGFA IIA	4 (6,7)	6 (7,4)	0,324
İmmüsupresyon (IS) protolü			
Steroid monoterapisi	15 (25)	20 (24,7)	0,967
IS monoterapisi	6 (10,0)	3 (3,7)	0,653
Steroid + IS	15 (25)	23 (28,4)	0,123
Tedavi yok	24 (40)	35 (43,2)	0,712
İmmüsupresif ilaç türleri			
Azatioprin	16 (26,7)	23 (28,4)	0,821
Mikofenolat mofetil	5 (8,3)	3 (3,7)	0,209

*Sürekli olmayan değişkenler için ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. Sürekli değişkenler için Student-t testi kullanılarak gruplar karşılaştırıldı. p <0,05 değeri anlamlı kabul edildi ve tabloda kalın olarak gösterildi.

AchR: Asetilkolin reseptörü; EOMG: Erken başlangıçlı myasthenia gravis; KAH: Koroner arter hastalığı; KOAH: Kronik obstrüktif Akciğer Hastalığı; LOMG: Geç başlangıçlı myasthenia gravis; MG: Myasthenia gravis; MGFA: Myasthenia Gravis Amerikan Vakfı; MV: Mekanik ventilasyon; n: Hastalar; ss: standard sapma; VKİ: Vücut kitle indeksi; YBU: Yoğun bakım ünitesi.

Tablo 4. Şiddetli COVID-19 için risk faktörlerini değerlendiren çok değişkenli regresyon modeli

	Çok Değişkenli Analiz (n=141)	p
	OR (%95 CI)	
Yaş (yıl)	1,014 (0,961-1,069)	0,610
Cinsiyet (Erkek&Kadın)	0,326 (0,034-3,124)	0,331
Sigara (Kullanıyor&Kullanmıyor)	0,613 (0,116-3,237)	0,565
VKİ (kg/m ²)	1,012 (0,853-1,201)	0,889
Hastalık başlangıç yaşı (EOMG&LOMG)	0,454 (0,86-2,403)	0,353
Anti-AchR antikoru (Seropozitif&Seronegatif)	0,958 (0,248-3,697)	0,950
Timektomi (Var&Yok)	1,413 (0,307-6,50)	0,657
Tedavi		
Tedavi yok	Referans	Referans
Steroid	0,612 (0,39-9,729)	0,728
IS monoterapisi	0,280 (0,19-4,129)	0,354
Steroid + IS	0,808 (0,68-9,527)	0,865

*Şiddetli Covid-19:Yoğun bakım veya MV ihtiyacı.

AchR: Asetilkolin reseptörü; EOMG: Erken başlangıçlı myastenia gravis; IS: İmmünsüpresif; LOMG: Geç başlangıçlı myastenia gravis; n: Hastalar; VKİ: Vücut kitle indeksi.

Tablo 5. COVID-19 aşılı sonrası görülen yan etkiler

	Toplam	İnaktive (Sinovac)	mRNA (Pfizer/BioNTech)	p*
Yan etkiler, n (%)	67 (34,7)	19 (17,9)	48 (55,2)	<0,0001
Lokal kol hassasiyeti, n (%)	31 (16,1)	7 (6,6)	24 (27,6)	<0,0001
Baş ağrısı, n (%)	4 (2,1)	2 (1,9)	2 (2,3)	0,612
Kas ağrısı, n (%)	10 (5,2)	6 (5,7)	4 (4,6)	0,512
Tükenmişlik, n (%)	10 (5,2)	1 (0,9)	9 (10,3)	0,004
Güçsüzlük, n (%)	5 (2,6)	1 (0,9)	4 (4,6)	0,129
Ateş, n (%)	5 (2,6)	1 (0,9)	4 (4,6)	0,129
Kusma, n (%)	1 (0,5)	0	1 (1,1)	0,451
Metalik tat, n (%)	1 (0,5)	1 (0,9)	0	0,549

* Sürekli olmayan değişkenler için ki-kare (χ^2) testi kullanıldı. p <0,05 değeri anlamlı kabul edildi ve tabloda kalın olarak gösterildi.**Tablo 6.** COVID-19 aşılı sonrası kötüleşen mg hastalarının özellikleri

Hastalar	1	2	3	4	5
Cinsiyet	K	E	E	E	K
Yaş	74	38	72	49	67
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	69	23	65	37	52
Komorbid hastalıkları	KOAH, HT, DM	-	HT	DM, HT, KBY	HT
MGFA	Stabil	I	Stabil	IIA	I
Timektomi	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Evet
Antikor durumu	AchR	AchR	AchR	Seronegatif	AchR
MG tedavisi	PYR+PR	PYR+	PYR+PR	PYR+PR	PYR+AZA
Aşı tipi	Pfizer/BioNTech	Pfizer/BioNTech	Pfizer/BioNTech	Pfizer/BioNTech	Sinovac
MG tedavisi	Pitoz, diplopi	Ekstremitte güçsüzlüğü	Pitoz, ekstremitte güçsüzlüğü, bulber güçsüzlük	Pitoz, diplopi	Pitoz, diplopi
MG kötüleşme tedavisi	PYR doz artırımı +PR+	PYR doz artırımı +PR+	PYR doz artırımı +PR+ IVIG	PYR doz artırımı +PR+	PYR doz artırımı +PR+

AchR: Asetilkolin reseptörü; AZA: Azatioprin; DM: Diabetes mellitus; E: Erkek; HT: Hipertansiyon; IVIG: İntravenöz immünglobulin; K: Kadın; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; MG: Myastenia gravis; MGFA: Myastenia Gravis Amerikan Vakfı; Musk: Kas spesifik kinase; PD: Plazma değişim; PR: Prednisone; PYR: Piridostigmin.

ile daha iyi anlaşıldığı için ölüm oranları azalmaya devam etmektedir. Literatürde ilk kez bir Brezilya kohortunda, COVID-19 ile hastaneye yatırılan MG hastalarından %87'sinin YBÜ'e kabul edildiği, %73,2'sinin MV'ye ihtiyacı olduğu ve %30'da ölüm görüldüğü bildirilmiştir (13). COVID-19 pandemisinin başlangıcında gelen veriler MG hastalarında ciddi COVID-19 enfeksiyonu geçirme riskinin artabileceğini ve bu hastalarda daha fazla yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyabileceğini göstermiştir. CARE-MG çalışmasının ara verilerinde, Muppidi ve ark., 91 MG hastasından 36'sının (%40) MG kötüleşme veya krizi için ek tedaviye (örneğin, intravenöz immüno globulin, plazma değişimi veya steroidler) ihtiyaç duyduğunu ve hastaların 22'sinin (%24) COVID-19 nedeniyle öldüğünü bildirmiştir (17). Takibinde, bir Fransız kohortunda, Solé ve ark. Fransa nadir hastalıklar veritabanını kullanarak 3,558 MG hastasını incelemişler ve sadece 34(%0,96)'ünde kesinleşmiş COVID-19 vakası bulmuştur. İzlem periyodu sonunda bu hastalardan 28'inin tam iyileştiğini ve beşinin (%14,7) ise öldüğünü bildirmiştir (18). COVID-19 ile enfekte 93 MG hastasının dâhil edildiği başka bir çalışmada, 34 hastanın hastaneye yatırılması gerekmiş ve bu hastaların hiçbirinde COVID-19 enfeksiyonu sırasında veya sonrasında myastenik kriz görülmemiştir (15). Tuncer ve ark. yaptığı çalışmaya göre MG'li 140 hastanın 19'unda (%13,5) SARS-CoV-2 enfeksiyonu saptanmıştır. Bu çalışmada ağır COVID-19 geçiren ve YBÜ'de takip edilen üç yaşlı MG hastasının ikisinde myastenik durumu değerlendirmenin imkânsız olduğu, üçüncü hastada ise MG kötüleşmesi ile birlikte COVID-19'un iyileştiğini bildirmiştir. Ayrıca orta şiddette COVID-19 semptomları yaşayan üç hastasında kortikosteroid dozu artırılarak hastalık kontrol altına alınmıştır. Kalan 13 hastada ise hafif COVID-19 vardı ve myastenik klinik durumları değişmedi. Bu nedenle bu çalışmada COVID-19'un MG hastalarında anlamlı bir etki göstermediği öne sürülmüştür (8). Businaro ve ark. COVID-19 pozitif 11 MG hastasının üçünün MV'ye ihtiyacı olduğunu, bu hastalardan kortikosteroid dozu artırılan bir hastanın izlemde öldüğünü bildirdi (16). Benzer şekilde, gerçek dünya verilerinin kullanıldığı bir çalışmada, Digala ve ark., 91 MG hastasının 24'ünde COVID-19'u doğruladı ve sadece dört (%4,4) hastada MG kötüleşme vardı (19). Bizim çalışmamızda, 60 (%42,5) hastada COVID-19 enfeksiyonu saptanırken, bu hastalardan 20'sinin (%33,3) hastaneye yatışı, 12'sinin (%20) YBÜ'e yatışı olmuştur. Ayrıca, literatüre benzer olarak altı (%10) hastada MG kötüleşme, üç (%5) hastada MG kriz tablosu izledik. Bu hastalardan ikisinde (%3,3) ölüm gözlenirken, diğer hastalarda IVIG ve/veya kortikosteroid tedavisi ile klinik stabilizasyon sağlandı. Bunlara ek olarak, bu iki hastanın ileri yaşları, potansiyel olarak COVID-19 ile ilişkili ölüm olasılığını artırmış olabilir.

Önceki çalışmalar, MG semptomlarının yetersiz kontrolünün, uzun süreli kortikosteroid tedavisinin, ileri yaşın, kanserlerin ve rituksimab kullanımının COVID-19 ile ilişkili mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir (15). Ancak, birkaç hastada MG kötüleşme bildirilmiş ve mortalite çoğunlukla viral veya sekonder pnömoni ile ilişkilendirilmiştir. Rodrigues CL ve ark.'nın olgu serisinde COVID-19 sonrası MG kriz olan hastalarda mortalite oranı %50 olarak bildirilmiştir (20). Öte yandan, Abbas ve ark. 19 çalışmayı içeren bir metaanalizde COVID-19 ile enfekte MG hastalarında ölüm oranını %11,8 olarak bildirmiştir (21). Çalışmamızda MG kriz ve ölüm oranları görece düşük bulundu. COVID-19 öncesinde klinik olarak stabil olan üç (%5) hastada MG kriz, iki (%3,3) hasta da sekonder pnömoni ve septik şok nedeniyle ölüm görüldü. Çalışmamızdaki mortalite oranının düşük olması, hastaların büyük çoğunluğunun düşük MGFA sınıfına sahip olmasına ve COVID-19 enfeksiyonu öncesinde klinik olarak stabil olmasına bağlanabilir.

Cinsiyetten bağımsız olarak MG hastalarının 65 yaş üstü insidansı daha yüksektir (22). Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 60,03±14,96 ve ortalama MG başlangıç yaşı 49,2±16,3 idi. Myasthenia gravis ve COVID-19 hastalarımızda herhangi bir yaş aralığında yüksek bir insidans gözlemlenmedi. Ek olarak, literatürle uyumlu olarak COVID-

19'lu MG hastalarında en sık görülen semptomlar yorgunluk, ateş ve öksürük idi (23,24). Kardiyovasküler hastalıklar, HT, DM ve solunum yolu hastalıkları gibi komorbiditeler COVID-19 hastalarında komplikasyon riskini artırabilir (6,25). Çalışmamızda, önceki çalışma bulgularına benzer şekilde, HT ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hasta oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak, çok değişkenli analiz, komorbiditelerin varlığı ile COVID-19 ile ilişkili hastane ve/veya YBÜ yatışı ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ortaya çıkardı.

Bununla birlikte, MG'de kronik immünsüpresif tedavi için kullanılan ilaçlar da COVID-19 hastalık seyrini etkileyebilir. Literatürde, bir çalışmada yüksek doz kortikosteroidlerin ve rituksimabın mortaliteyi bir miktar artırabileceği, azatioprin, mikofenolat mofetil ve siklosporinin ise mortaliteye etkisinin olmadığı gösterilmiştir (15). Ne yazık ki bu çalışmada çok değişkenli analiz yapılmamıştır. Bu nedenle, enfeksiyondan önce MG'nin şiddetinin veya kortikosteroid dozunun MG'li hastalarda COVID-19'un seyri üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olup olmadığını tam olarak ayırt etmek mümkün değildir. Bizim çalışmamızda, takipte ölen iki hastadan biri azatioprin alırken, diğeri herhangi bir immünsüpresan tedavi almıyordu. Seronegatif olan bu hastanın MG kriz öyküsü yoktu ve birden fazla komorbid hastalığı vardı. Çok değişkenli analizde, kortikosteroid kullanımı ve immünsüpresif tedavi ile COVID-19 enfeksiyonuna bağlı kötüleşen MG ve/veya miyastenik kriz arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Literatürde, COVID-19 aşılının MG üzerindeki etkinliğini ve güvenliğini spesifik olarak araştıran bir klinik çalışma henüz bulunmamaktadır. Ancak, COVID-19 aşılardan sonra MG'de kötüleşme birkaç olgu raporunda bildirilmiştir (2). Bununla birlikte, aşıyla ilişkili yan etkilerin arttığını ve MG'nin kötüleştiğini gösteren hiçbir yayın mevcut değildir (26,27). İnaktive COVID-19 aşısının güvenliğini araştıran tek merkezli bir çalışmada, Ruan ve ark. iki doz aşından sonra 22 MG hastasının 20'sinde MG'nin kötüleşmediğini bildirdi (27). Bu iki hasta aşının ilk dozundan sonra MG kötüleşmesi (hafif boyun kası zayıflığı) yaşadı ve artan piridostigmin dozu ile semptomları düzeldi. Çok merkezli başka bir çalışmada, Farina ve ark. mRNA COVID-19 aşısı uygulamasından sonra 104 MG hastasının sekizinde (%7,7) MG kötüleşme bildirdi. Bu hastalardan altısının semptomlarında spontan gerileme gözlemlendi (28). Çalışmamızda COVID-19 aşılardan sonra 48 (%4,8) hastada MG'de kötüleşme gözlemlendi ve ölüm izlenmedi. MG'de kötüleşme, tüm olgularda dört veya altı hafta sonra uygulanan ikinci doz aşılardan sonra ortaya çıktı. Bu hastalardan dördünde (%80) BNT162b2 aşısı uygulanımı sonrasında MG'de kötüleşme gözlenirken tüm hastalarda kortikosteroid ve/veya IVIG tedavileri sonrasında hastalığın stabilizasyonu sağlandı.

mRNA veya inaktive aşılının lokal ve sistemik yan etkileri ile ilgili çeşitli yayınlar mevcuttur (29-31). Bizim geniş MG kohortumuzda, COVID-19 aşılardan sonra %34,7 oranında yan etkiler gözlenirken, izlemde semptomatik tedaviler ile yan etkilerin tamamı geriledi. Dikkat çekici bir şekilde, BNT162b2 olan hastalarda yan etki oranı inaktive CoronaVac olanlara göre daha yüksekti. En sık görülen yan etkilerden olan hem lokal kol ağrısı (%16,1) hem de kas ağrısı (%5,2) sıklığı her iki grupta da önceki çalışmalar ile benzer bulundu. Hiçbir hastada, literatürle uyumlu olarak ciddi yan etkiler görülmedi (27,31).

Bununla birlikte, bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. İlk olarak, hastane veri tabanını kullanıp hasta verilerini kontrol ederek önyargıyı azaltmaya çalışmamıza rağmen, çalışmanın COVID-19 semptomlarını ve ciddiyetini bildirmede yanlılığa yol açmış olabilecek tek merkezli, retrospektif bir tasarımı vardı. İkincisi, hastanede yatan hastaların çoğunda veriler hastane kayıtlarından alındı; ancak, hastanede yatmayan hastalar için yanılıcı bilgiler olabilir. Üçüncü olarak, bu çalışmada COVID-19 aşılardan sonra hiçbir etkinlik verisi toplanamadı ve serolojik testler yapılmadı.

Ancak, çalışmanın örneklem büyüklüğünün literatürde bu konudaki bilgi birikimine ek katkı sağlayacağı kanaatindeyiz. Bununla birlikte, MG hastalarının hiçbirinin, hatta yüksek komplikasyon riski taşıyanların bile, COVID-19 enfeksiyonu sonrası ciddi yan etkiler yaşamamış olması, bu hasta popülasyonunda olumlu bir tolere edilebilirlik profili ile COVID-19 aşılmasının etkinliğini ve güvenliğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışma sonuçlarımız COVID-19 enfeksiyonunun MG'nin klinik seyirini kötüleştirmediğini veya kötü prognoza neden olmadığını göstermiştir. Ek olarak, immünsüpresif tedavi, bu hastalarda COVID-19'un klinik şiddetini veya sonuçlarını değiştirmedir. Bulgularımıza dayanarak, hem mRNA hem de inaktive COVID-19 aşılarının bu hasta popülasyonu için güvenli olduğunu ve MG hastalarının pandemi sırasında ve sonrasında aşılmasını öneriyoruz. İleride, MG'nin klinik semptomları ile COVID-19 enfeksiyonu ve aşıları arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için çok merkezli, büyük ölçekli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Açıklama: Bu makale 12-15 Mayıs 2022 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 12. Nöroimmünoloji Sempozyumunda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma İzmir Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 2022/01-23 Onay No ile onaylandı.

Hasta Onamı: Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- LÖ, TDÖ, UŞ; Tasarım- LÖ, TDÖ, ÖÖ, UŞ; Denetleme- LÖ, TDÖ, ÖÖ, AS, UŞ; Kaynaklar- LÖ, TDÖ, UŞ; Malzemeler- (-); Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- LÖ, TDÖ, ÖÖ, AS; Analiz ve/veya Yorum- LÖ, ÖÖ; Literatür Taraması- LÖ, TDÖ, ÖÖ; Yazılı Yazan- LÖ, TDÖ, ÖÖ; Eleştirel İnceleme- LÖ, ÖÖ, AS, UŞ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki herhangi bir finansman kuruluşundan özel bir hibe almamıştır.

KAYNAKLAR

- Gilhus NE, Romi F, Hong Y, Skeie GO. Myasthenia gravis and infectious disease. *J Neurol*. 2018;265(6):1251–1258. [Crossref]
- Singh S, Govindarajan R. COVID-19 and generalized myasthenia gravis exacerbation: a case report. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;196:106045. [Crossref]
- Delly F, Syed MJ, Lisak RP, Zutshi D. Myasthenic crisis in COVID-19. *J Neurol Sci*. 2020;414:116888. [Crossref]
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. [Crossref]
- Ramaswamy SB, Govindarajan R. COVID-19 in refractory myasthenia gravis - a case report of successful outcome. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(3):361–364. [Crossref]
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–95. [Crossref]
- Parrotta E, Kister I, Charvet L, Sammarco C, Saha V, Charlson RE, et al. COVID-19 outcomes in MS. Observational study of early experience from NYU Multiple Sclerosis Comprehensive Care Center. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5):835. [Crossref]
- Gungor Tuncer O, Deymeer F. Clinical course and outcome of an outpatient clinic population with myasthenia gravis and COVID-19. *Muscle Nerve*. 2022;65(4):447–452. [Crossref]
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–2615. [Crossref]
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al; COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403–416. [Crossref]
- Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2320–2332. [Crossref]

- Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 2000;55(1):16–23. [Crossref]
- Camelo-Filho AE, Silva AMS, Estephan EP, Zambon AA, Mendonça RH, Souza PVS, et al. Myasthenia gravis and COVID-19: clinical characteristics and outcomes. *Front Neurol*. 2020;11:1053. [Crossref]
- Anand P, Slama MCC, Kaku M, Ong C, Cervantes-Arslanian AM, Zhou L, et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2020;62(2):254–258. [Crossref]
- Jakubíková M, Týblová M, Tesař A, Horáková M, Vlažná D, Ryšánková I, et al. Predictive factors for a severe course of COVID-19 infection in myasthenia gravis patients with an overall impact on myasthenic outcome status and survival. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3418–3425. [Crossref]
- Businaro P, Vaghi G, Marchioni E, Diamanti L, Arceri S, Bini P, et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis: Epidemiology and disease course. *Muscle Nerve*. 2021;64(2):206–211. [Crossref]
- Muppidi S, Gupta JT, Jacob S, Li Y, Farrugia ME, Guidon AC, et al; CARE-MG Study Group. COVID-19-associated risks and effects in myasthenia gravis (CARE-MG). *Lancet Neurol*. 2020;19(12):970–971. [Crossref]
- Solé G, Mathis S, Friedman D, Salort-Campana E, Tard C, Bouhour F, et al. Impact of coronavirus disease 2019 in a French Cohort of Myasthenia Gravis. *Neurology*. 2021;96(16):2109–2120. [Crossref]
- Digala LP, Prasanna S, Rao P, Qureshi AI, Govindarajan R. Impact of COVID-19 infection among myasthenia gravis patients - a Cerner Real-World DataTM study. *BMC Neurol*. 2022;22(1):38. [Crossref]
- Rodrigues CL, de Freitas HC, Lima PRO, de Oliveira Junior PH, Fernandes JMA, D'Almeida JAC, et al. Myasthenia gravis exacerbation and myasthenic crisis associated with COVID-19: case series and literature review. *Neurol Sci*. 2022;43(4):2271–2276. [Crossref]
- Abbas AS, Hardy N, Ghazy S, Dibas M, Paranjape G, Evanson KW, et al. Characteristics, treatment, and outcomes of myasthenia gravis in COVID-19 patients: a systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022;213:107140. [Crossref]
- Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2010;10:46. [Crossref]
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. [Crossref]
- Yue H, Bai X, Wang J, Yu Q, Liu W, Pu J, et al; Gansu Provincial Medical Treatment Expert Group of COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Gansu province, China. *Ann Palliat Med*. 2020;9(4):1404–1412. [Crossref]
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. [Crossref]
- Živković SA, Gruener G, Narayanaswami P; AANEM Quality and Patient Safety Committee. Doctor-Should I get the COVID-19 vaccine? Infection and immunization in individuals with neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2021;63(3):294–303. [Crossref]
- Ruan Z, Tang Y, Li C, Sun C, Zhu Y, Li Z, et al. COVID-19 vaccination in patients with myasthenia gravis: a single-center case series. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(10):1112. [Crossref]
- Farina A, Falso S, Cornacchini S, Spagni G, Monte G, Mariottini A, et al. Safety and tolerability of SARS-Cov-2 vaccination in patients with myasthenia gravis: a multicenter experience. *Eur J Neurol*. 2022;29(8):2505–2510. [Crossref]
- Shimabukuro T. COVID-19 vaccine safety update. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) meeting. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/108329>
- Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, Langley G, Su JR, Oster ME, et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the advisory committee on immunization practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(27):977–982. [Crossref]
- Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID symptom study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(7):939–949. [Crossref]