

Myasthenia Gravis Hastalarında Non-Motor Semptomlar: İşitme ve Koku Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Non-Motor Symptoms in Myasthenia Gravis Patients: Evaluation of Auditory and Olfactory Functions

Özlem AKDOĞAN¹, Alene SAR¹, Tuğrul EREN², Enise AKDEMİR³, Nihal Seden BOYOĞLU², Melih TÜTÜNCÜ⁴
Ufuk Emre TOPRAK¹, Ömer UYSAL⁵

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Myasthenia gravis (MG) nöromusküler kavşakta iletim kusuru ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Son yıllarda asetilkolin nörotransmisyonunda bozulmanın sadece nöromusküler kavşakta olmadığı, aynı zamanda merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde de bazı fonksiyonel bozukluklara yol açabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda çalışmamızda MG hastalarında motor semptomlar ile birlikte non-motor semptomlar olan işitme ve koku disfonksiyonu varlığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya 30 MG hastası ve 30 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Tüm katılımcıların demografik özellikleri kaydedilerek koku fonksiyonları Connecticut Kemosensoryel Klinik Araştırma Merkezi (CCCRC) testiyle, işitme fonksiyonları ise pure tone odyometri ve timpanometrik değerlendirme ile incelenmiştir. Ek olarak hastalar Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Klinik Sınıflaması, Myasthenia gravis komposit skorlaması (MGC) ve MG-Quality of Life Questionnaire 15-item scale Turkish version (MG-QOL15-T) skalası ile değerlendirildi.

Bulgular: CCCRC testi bileşenleri olan n-Butanol threshold test skoru, identifikasyon test skoru ve total test skoru için MG ve kontrol grubu

arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hastalık başlangıç yaşı ile koku puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak, hastalık süresi ile identifikasyon puanı ve total koku puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,447$, $p=0,013$ ve $r=-0,374$, $p=0,042$). Saf ses odyometri testinde sağ kulakta 2000 Hz frekansında hastaların işitme eşiği kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,041$). Hastaların koku ve işitme fonksiyonları ile MG-QOL15-T arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, MG hastalarında non-motor semptomlar olan koku ve işitme fonksiyonlarında kısmen etkilenme olabileceğini ancak bu bulguların hastaların yaşam kalitesini etkilemediğini göstermiştir. Myasthenia gravis hastalığına yalnızca motor bulgular değil, aynı zamanda non-motor bulguların da eşlik edebileceği dikkate alınmalıdır.

Anahtar Sözcükler: işitme, koku algısı, myasthenia gravis, nöromusküler kavşak hastalıkları

ABSTRACT

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease characterized by conduction defects at the neuromuscular junction. Recent studies suggest that impairment in acetylcholine neurotransmission occurs not only at the neuromuscular junction but also in the central and peripheral nervous systems. In this context, we aimed to investigate the presence of auditory and olfactory dysfunction, which are non-motor symptoms (NMS), alongside motor symptoms in patients with MG.

Methods: A total of 30 MG patients and 30 healthy controls were enrolled in the study. Demographic characteristics of all participants were recorded. Olfactory functions were assessed using the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) test, while auditory functions were evaluated through pure tone audiometry (PTA) and tympanometric assessment. Additionally, patients were evaluated with MG Foundation of America (MGFA) Clinical Classification, MG-Composite scoring (MGC) and MG-Quality of Life Questionnaire 15-item scale Turkish version (MG-QOL15-T).

Results: No statistically significant difference was found between the MG and control groups for the n-Butanol threshold test score, identification test score, and total test score, which are components of the CCCRC test. There was no significant correlation between the age of disease onset and olfactory scores. A statistically significant moderate negative correlation was found between disease duration and both identification and total olfactory scores ($r=-0.447$, $p=0.013$ and $r=-0.374$, $p=0.042$, respectively). In the PTA test, the hearing threshold at 2000 Hz frequency in the right ear of patients was higher compared to the control group, and this difference was found to be statistically significant. No association was found between the patients' olfactory and auditory functions with the MG-QOL15-T.

Conclusion: This study suggests partial impairment in olfactory and auditory functions, NMS, in MG patients; however, these findings do not seem to affect the patients' quality of life. It should be considered that MG may be accompanied not only by motor symptoms but also by NMS.

Keywords: hearing, myasthenia gravis, neuromuscular junction diseases, olfactory perception

Cite this article as: Akdoğan Ö, Sar A, Eren T, Akdemir E, Seden Boyoğlu N, Tütüncü M et al. Non-Motor Symptoms in Myasthenia Gravis Patients: Evaluation of Auditory and Olfactory Functions. Arch Neuropsychiatry 2026;63:219–225. doi: 10.29399/npa.29067

Öne Çıkan Noktalar

- Myastenia gravis (MG)'in koku ve işitme fonksiyonu üzerindeki etkileri incelendi.
- MG ve kontrol grubu arasında koku fonksiyonları açısından anlamlı fark saptanmadı.
- Hastalık süresi arttıkça koku puanında anlamlı azalma saptandı.
- MG hastalarında saf ses odyometri testinde yüksek frekansda etkilenme saptandı.

GİRİŞ

Myastenia gravis (MG) nöromusküler kavşakta iletim kusuru ile karakterize otoimmün bir nöromusküler hastalıktır. Semptomlar başlıca iskelet kaslarında, tipik olarak da proksimal kaslarda belirgin, simetrik ve gün içinde dalgalanan güçsüzlük ile karakterizedir. Klinik bulgular fokal veya jeneralize olabilir. İlk semptomlar sıklıkla oküler kaslarda ortaya çıkar ve hastaların yaklaşık %10–15'inde bu bölgede lokalize kalır. Genellikle birkaç yıl içinde diğer kaslara da yayılır (1). MG'de klinik sınıflama iskelet kaslarının tutulumu, hastalığın klinik dağılımı (örneğin, oküler vs. jeneralize), başlangıç yaşı, timus anormalliği varlığı ve otoantikör bulgularına göre yapılır (2,3).

Hastalığın patofizyolojisinde nöromusküler bileşkede kas kontraksiyonuna yol açan olaylar kaskadının bozulması temel faktördür. Sinir terminalleri ve kas lifleri arasında bozulmuş kolinerjik transmisyon hastalığın başlıca klinik semptomlarını ortaya çıkarır (3). Ancak asetilkolin iletimindeki disfonksiyon iskelet kaslarının yanı sıra diğer sistemlerde de gözlemlenebilir (4). Bu durum, genellikle klinik olarak göz ardı edilen fakat hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen non-motor semptomların varlığını açıklamaktadır (5). Başlıca non-motor semptomlar arasında baş ağrısı, özel duyuusal bozukluklar (işitme, koku ve tat), otonom disfonksiyon, uyku bozuklukları, bilişsel işlev bozuklukları yer almaktadır (5–9). Timoma ile ilişkili MG'li hastaların yaklaşık %25'inde en az bir non-motor semptom vardır (9,10).

Koku duyusu, davranış ve duygularımızı etkileyen önemli bir uyarandır. Olfaktör duyuusal nöronların dendritleri olfaktör epitelde olup, aksonları cribriform plateden geçerek olfaktör bulba uzanır. Ardından sinyaller piriform korteks, amigdala ve entorinal korteks gibi birincil koku merkezlerine ve hipotalamus, talamus ve orbitofrontal korteks gibi ikincil koku merkezlerine iletilir (11). Benzer şekilde işitme duyusu da çevremizi algılamamızda oldukça önemlidir. Ses, madde ortamlarından geçerek ortamdaki parçacıkları hareket ettiren bir enerji türüdür. Ortaya çıkan tekrarlayıcı sıkışma ve genişleme döngülerinin bir saniyedeki tekrar sayısı Hertz (Hz) cinsinden ölçülür. İnsanlar genellikle 20 Hz ile 20.000 Hz arasındaki frekansları duyabilir. Kokleada, Corti organı tabanı baziler membranda gömülü olan mekanik reseptörlere (dış ve iç saç hücreleri) sahiptir. Saç hücresi depolarizasyonu, ses enerjisini elektrik enerjisine dönüştürerek impulsları işitme sinirine iletir (12).

Kolinerjik sistemin değiştiği bir hastalık olan MG'de nörosensoryel disfonksiyona dair kanıtlar bulunmuştur (2). Ancak bu durumun fizyolojik temelleri kesin olarak bilinmemektedir. Olası bir hipotez, santral sinir sisteminde bulunan kolinerjik reseptörlerin otoimmün mekanizmalar yoluyla bloke olmasıdır (6,8). Olfaktör bulbusdaki mitral hücrelerin koku reseptör alanlarında (odorant receptive fields, ORF) hassasiyeti artırarak benzer kokuların daha belirgin ayırt edilmesine yardımcı olur (13). Myastenia gravis hastalarının koku alma fonksiyonlarında bozulma

olduğunu ilk kez Leon-Sarmiento ve ark. raporlamıştır (2). Alfa-7 ($\alpha 7$) ekspresyonu azalmış farelerin kimyasal olarak ilişkili kokuları tespit etme veya ayırt etmede eksikliklere sahip olduğu gözlenmiştir (14). Tekeli ve ark. klinik olarak MG'de hastalık şiddetinin koku disfonksiyonu ile korele olduğunu saptanmışlardır (6). Medial olivokoklear (MOC) eferent sinyaller, kokleadaki $\alpha 9$ - $\alpha 10$ nikotinic asetilkolin reseptörler (nAChR) aracılığıyla dış tüylü hücreleri (outer hair cells, OHC) hiperpolarize ederek koklear amplifikasyonu düzenler (15–17). Myastenia gravis hastalarında saptanan koklear hasarın, OHC'lerin bazolateral AChR'lerinde meydana gelen ilerleyici kayıp ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (18).

Bu çalışmada, sinir ve kaslar arasındaki iletişimi sağlayan asetilkolin nörotransmitterinin fonksiyon bozukluğu ile karakterize edilen MG hastalarında, asetilkolinin olfaktör ve işitsel sistemlerdeki rolü göz önüne alınarak koku ve işitme fonksiyonları klinik olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca, elde edilen bulguların hastalık süresi, durumu, şiddeti ve yaşam kalitesi ile olan ilişkileri incelenmiştir.

YÖNTEM

Bu prospektif olgu-kontrol çalışmasına Aralık 2022- Aralık 2023 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran 20 kadın, 10 erkek toplam 30 MG hastası ve 30 sağlıklı kontrol alındı. Kontrol grubu olarak nöromusküler hastalık semptomları göstermeyen, nörolojik muayenesi ve kraniyal görüntülemesi normal olan bireyler arasından, potansiyel karıştırıcı faktörleri en aza indirmek için hasta grubuna yaş ve cinsiyet açısından benzer olan bireyler seçilmiştir. Katılımcıların ayrıntılı nörolojik, işitme ve nazal muayeneleri ilgili bölüm uzmanları tarafından yapıldı. Çalışma öncesi katılımcıların hiçbiri koku ve işitme fonksiyonları ile ilgili şikâyet tariflememi. Hastaların klinik ve elektrofizyolojik bulguları MG tanısını destekliyordu. Ek olarak, hastaların dosyalarında nikotinic asetilkolin reseptör antikoru (Anti-AChR) ve/veya anti-muscle-specific kinase (Anti-MuSK) antikoru incelenmiş ise, mevcut sonuçlar kaydedildi.

Septum deviasyonu, nazal polipozis, konjenital olfaktör disfonksiyon, kronik rinosinüzit ve alerjik rinit tanıları olan bireyler, nazal veya paranazal cerrahi öyküsü bulunanlar, işitme sorunları olanlar, kafa travması öyküsü olanlar, psikiyatrik veya kronik nörolojik hastalığı olanlar, kronik hastalık taşıyan ve test gününde üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Hastalık şiddetini değerlendirmek için Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA Klinik Sınıflaması) kullanıldı (19). Bu sınıflamaya göre klinik değerlendirme 5 ana alt gruba ayrılır. 0 semptomsuz; 1 oküler tutulum; 2 hafif derecede kas zaafı; 3 orta derecede kas zaafı; 4 ağır derecede kas zaafı veya entübe olmadan yoğun bakım yatışı; 5 entübasyon durumunu gösterir. MGFA 2, 3 ve 4'ün a ve b alt grupları vardır. Aksiyel ve ekstremite kaslarının ön planda tutulumu "a", bulber kasların ön planda tutulumu "b" olarak ifade edilir.

Hastalığın durumunu değerlendirmek amacıyla üç madde ile oküler semptomları, dört madde ile bulbar fonksiyonları, üç madde ile kas gücünü değerlendiren MG-Komposit skorlaması (MGC) kullanıldı (20). Her madde değerlendirilen fonksiyonlara bağlı değişiklik göstermekle birlikte 4 kategoriye göre puanlanır. Bu ölçekte yüksek puanlar hastalık ciddiyetini yansıtmaktadır.

Hastaların yaşam kalitesi Myasthenia Gravis-Quality of Life Questionnaire 15-item scale Turkish version (MG-QOL15-T) skalası ile değerlendirildi. On beş maddeden oluşan ölçekte her madde 0–4 arasında puanlanmaktadır. En düşük puan 0, en yüksek puan 60'tır. Yüksek puan kötü yaşam kalitesini göstermektedir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Taşçılar ve ark. tarafınca yapılmıştır (21).

Connecticut Kemosensoriyel Klinik Araştırma Merkezi (CCCRC) testi, hem koku alma eşiğini hem de farklı kokuların tanımlanmasını test ederek koku almanın hem nicel hem de nitel bir değerlendirilmesini sağlayan bir testtir. Bu testin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Veyseller ve ark tarafınca yapılmıştır (22). Koku eşik testinde katılımcılara gözleri kapalı halde, bir burun deliği kendi elleri ile kapalı iken diğer burun deliğinin hemen altına yerleştirdikleri görünüşleri aynı olan iki şişe içindeki madde koklatılmıştır. Bu şişelerden birinde su, diğerinde ise seyreltik butanol konsantrasyonu mevcuttu. Katılımcılar aynı butanol konsantrasyonunu arka arkaya beş kez doğru olarak tanımladığında o burun deliği için skorlanmıştır. Eğer butanol konsantrasyonunu doğru tanımlayamazlarsa daha az seyreltilmiş olarak hazırlanan butanol konsantrasyonu su içeren şişe ile karşılaştırarak test tekrarlanmıştır. Bu yöntem her iki burun deliğine de uygulanmıştır. Son olarak her iki burun deliğinin puanları ortalaması hesaplanmıştır. En güçlü butanol konsantrasyonu (şişe 0) deiyonize su içinde %4 butanol içermektedir. Sonraki her seyreltme (şişe 1–9) deiyonize su ile 1:3 oranında yapılmıştır. Olası skorlar 0 ila 9 puan arasında değişmektedir, ancak 7 ve üzeri tüm skorlar CCCRC testine göre 7 olarak skorlanmıştır. Koku identifikasyon testi karakteristik kokulara sahip toplam yedi koku uyaran (kakao, kahve, sabun, tarçın, naftalin, fıstık ezmesi ve talk pudrası) kullanılarak gerçekleştirildi. Trigeminal sinir fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla mentol içeren vicks uyarıcı olarak kullanıldı ancak bu değerlendirme koku alma fonksiyonu test skoruna dâhil edilmedi. Koku uyaranları kavanozlara yerleştirildi ve katılımcılardan, verilen bir koku listesinden algıladıkları kokunun adını seçmeleri istendi. Katılımcıların doğru olarak belirlediği koku uyaranlarının sayısı koku identifikasyon skoru olarak kaydedildi. Total CCCRC skoru eşik ve identifikasyon skorları toplamının ikiye bölünmesi ile hesaplandı. Katılımcılar ayrıca total CCCRC testi puanına göre anosmik, şiddetli hiposmik, orta derecede hiposmik, hafif hiposmik veya normosmik olarak sınıflandırıldı (23).

İşitme fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla, her bir katılımcının her iki kulağına saf ses odyometrisi ve timpanometrik değerlendirme uygulandı. Timpanometrik değerlendirme testleri, 226 Hz'lik bir probe ton kullanılarak yapıldı. Ortalama işitme eşiği değerleri 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz frekanslarında değerlendirildi. Hava iletimi (AC) ve kemik iletimi (BC) işitme eşikleri ise 500 Hz, 1000 Hz ve 2000 Hz frekanslarında ölçüldü. Tüm testler, aynı odyometri uzmanı tarafından ve aynı cihaz (Interacoustic AC40, Hybrid, Maico MA-41) kullanılarak gerçekleştirildi.

Çalışmanın etik kurul onayı, 11.11.2022 tarihinde İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca karar no: 349 ile onaylandı. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 26.0 kullanıldı. Çalışmada demografik verilerin incelenmesinde tanımlayıcı istatistik yöntemleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımı, Shapiro-Wilk testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler bağımsız örneklem t-testi ile, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenleri analiz etmek için ki-kare testi, iki değişken arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman's rho testi veya Pearson korelasyon testleri kullanıldı. Sayısal değerler için istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 20 (%66,7) kadın, 10 (%33,3) erkek 30 MG hastası ile yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Yaş ortalaması hasta grubunda 45,30±12,45, kontrol grubunda 45,27±11,82 idi ($p=0,992$). İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Beden kitle endeksi (BKİ) hasta grubunda 27,19±6,24,

kontrol grubunda 25,55±3,06 olup fark anlamlı değildi ($p=0,202$). Hastalık başlangıç yaşı 38,23±15,18 (2–60) idi. Hastalık başlangıç tipi 9(%30) hastada jeneralize, 2(%6,7) hastada bulber, 11(%36,7) hastada oküler ve 8(%26,7) hastada okülo-bulber idi. Hastalık için ilk tanıdan bu zamana kadar geçen ortalama süre 7,03±8,15(1–36) yıldır. Nikotinik asetilkolin reseptör antikorları (Anti-AChR) 19(%63,3) hastada pozitif, 8(%26,7) hastada negatif, 3(%10) hastada bilinmiyordu. Beş hastada (%16,6) anti-MuSK serum antikorları negatif, diğer 25(%83,4) hastada bilinmiyordu. Timektomi operasyonu öyküsü 8(%26,7) hastada mevcuttu. Hastalar aldıkları tedavilere göre gruplandırıldığında 16(%53,3) hasta sadece kolinesteraz inhibitörü, 5(%16,7) hasta hem kolinesteraz inhibitörü hem de glukokortikoid, 4(%13,3) hasta hem kolinesteraz inhibitörü hem de glukokortikoid dışındaki diğer immünsüpresifler ile, 5(%16,7) hasta kolinesteraz inhibitörü, glukokortikoid ve diğer immünsüpresiflerle birlikte tedavi edilmişti (Tablo 1).

MGFA Klinik Sınıflamasına göre 8(%26,7) hasta sınıf 1, 20(%66,7) hasta sınıf 2, 2(%6,7) hasta sınıf 3 idi. MG-Kompozit (MGC) ölçeğinin ortalama puanı 5,97±5,18 (0–20) olarak saptandı. Myastenia Gravis Yaşam Kalitesi Anketi-15 (MG Quality of Life-15) ortalama puanı 19,73±11,72 (0–41)

Tablo 1. Myastenia gravis hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Değişken	n (%) / (Ort ± SS)
MG hasta sayısı	30
Erkek (n)	10
Kadın (n)	20
BKİ (Ort ± SS)	27,19±6,24
Yaş, yıl (Ort ± SS)	45,30±12,45
Başlangıç yaşı, yıl (Ort ± SS)	38,23±15,18
Hastalık süresi, yıl (Ort ± SS)	7,03±8,15
Başlangıç semptomu, n (%)	
Jeneralize	9 (30)
Bulbar	2 (6,7)
Ocular	11 (36,7)
Oculo-bulbar	8 (26,7)
Antikor, n (%)	
Anti-AChR (pozitif, negatif, bilinmiyor)	19 (63,3), 8 (26,7), 3 (10)
Anti-MuSK (pozitif, negatif, bilinmiyor)	0 (0), 5 (16,6), 25 (83,4)
Timektomi, n (%)	
Evet	8 (26,7)
Hayır	22 (73,3)
Tedavi, n (%)	
ChEIs (sadece)	16 (53,3)
ChEIs + kortikosteroidler	5 (16,7)
ChEIs + diğer	4 (13,3)
ChEIs + kortikosteroidler + diğer	5 (16,7)
MGC skoru (Ort ± SS)	5,97±5,18
MGFA sınıflaması (hasta sayısı, %)	
Sınıf 1	8 (26,7)
Sınıf 2	20 (66,7)
Sınıf 3	2 (6,7)
MG-QOL15-T (Ort ± SS)	19,73±11,72

Anti-AChR: anti-asetilkolin reseptör; Anti-MuSK: anti-kas spesifik kinaz; BKİ: beden kitle endeksi; ChEIs: kolinesteraz inhibitörleri; MG: myastenia gravis; MGC: MG-kompozit; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-QOL15-T: MG yaşam kalitesi anketi 15 - Türkçe; diğer: azotioprin, intravenöz immünglobulin, plazma değişimi; Ort: ortalama; SS: standart sapma.

idi. MGC skoru ile MG-QoL-15 arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,377$). MGFA sınıflaması ve MG-QoL-15 arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,113$).

Myastenia gravis grubunda n-Butanol threshold test skor ortalaması $6,00\pm 1,43$ iken kontrol grubunda $6,07\pm 1,43$ idi. Myastenia gravis grubunda identifikasyon test skor ortalaması $2,87\pm 1,65$, kontrol grubunda $3,60\pm 1,63$ idi. Total CCRC test skor ise MG grubunda $4,43\pm 1,30$, kontrol grubunda $4,83\pm 1,28$ idi. Her üç test skoru için MG ve kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2). CCCRC test skorlarına göre 2 hasta ve 1 kontrol anosmi, 2 hasta ve 3 kontrol ciddi hiposmi, 13 hasta ve 8 kontrol orta hiposmi, 10 hasta ve 11 kontrol hafif hiposmi, 3 hasta ve 7 kontrol normosmi olarak kategorize edildi (Şekil 1). CCCRC test skoru kategorik değişken olarak değerlendirildiğinde hasta

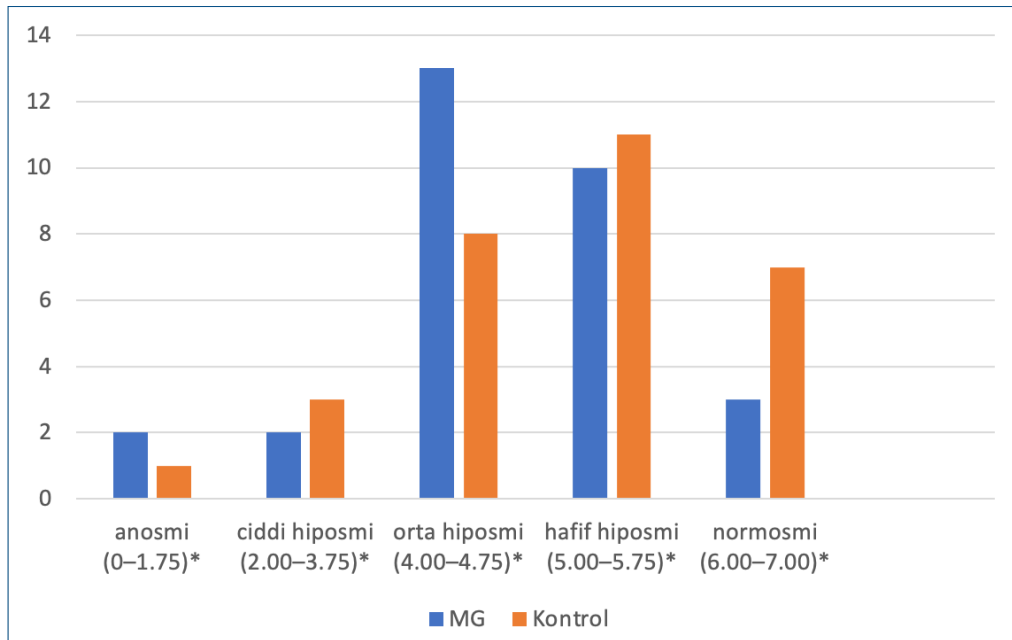
ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Fisher's Exact Test, $p=0,504$). Koku puanları her iki grupta da cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 3). İdentifikasyon koku puanı ve total CCCRC test skoru hasta grubunda hem yaş ve hem de BKİ ile anlamlı negatif korelasyon gösterirken, kontrol grubunda sadece yaş ile anlamlı negatif korelasyon gösteriyordu. Hastalık başlangıç yaşı ile koku puanları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak hastalık süresi ile identifikasyon puanı ve total koku puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif korelasyon saptandı (Spearman's Rho testi, sırasıyla $r=-0,447$, $p=0,013$ ve $r=-0,374$, $p=0,042$).

Yaptığımız ölçümlerle tüm deneklerde tip A timpanogramı tespit edildi. Sağ kulakta 2000 Hz'deki ortalama işitme eşiği değeri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı.

Tablo 2. Kontrol ve MG gruplarında CCCRC test skorlarının karşılaştırılması

	MG (Ort ± SS) medyan (Min-Max)	Kontrol (Ort ± SS) medyan (Min-Max)	p
n-Butanol eşik test skoru	6,00±1,43 6(1-7)	6,07±1,43 7(2-7)	0,648
İdentifikasyon test skoru	2,87±1,65 3(0-6)	3,60±1,63 3,5(0-7)	0,115
Total CCRC test skoru	4,43±1,30 4,5(0,5-6,5)	4,83±1,28 5(1-7)	0,173

CCCRC: Connecticut Kemosensoryel Klinik Araştırma Merkezi; MG: myastenia gravis; analiz için Mann-Whitney U testi uygulandı.



Şekil 1. CCCRC Skorlarına Göre Koku Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

CCCRC:Connecticut Kemosensoryel Klinik Araştırma Merkezi; MG: Myastenia Gravis; *=CCCRC test skoru

Tablo 3. Kontrol ve MG gruplarında cinsiyete göre CCCRC test skorlarının karşılaştırılması

		Kadın		Erkek		p
		Ort ± SS	Medyan (Min-Max)	Ort ± SS	Medyan (Min-Max)	
Kontrol	n-Butanol eşik test skoru	6,05±1,39	6,5(2-7)	6,10±1,59	7(2-7)	0,717
	İdentifikasyon test skoru	3,65±1,53	3,5(1-7)	3,50±1,90	3,5(0-6)	0,946
	Total CCRC test skoru	4,85±1,18	5,0(2-7)	4,80±1,54	5(1-6,5)	0,824
MG	n-Butanol eşik test skoru	5,90±1,37	6(1-7)	6,20±1,61	7(2-7)	0,178
	İdentifikasyon test skoru	3,05±1,60	3(0-6)	2,50±1,78	2,5(0-5)	0,409
	Total CCRC test skoru	4,47±1,26	4,5(0,5-6,5)	4,35±1,45	4,5(1,5-6)	0,911

CCCRC: Connecticut Kemosensoryel Klinik Araştırma Merkezi; MG: myastenia gravis; analiz için Mann-Whitney U testi uygulandı.

Tablo 4. Gruplar arasında saf ses odyometri test sonuçlarının karşılaştırılması

Frekans (Hz)	Sağ (dB HL)		p	Sol (dB HL)		p
	MG Median (IQR)	Kontrol Median (IQR)		MG Median (IQR)	Kontrol Median (IQR)	
250	10,00[5,00–15,00]	10,00[10,00–15,00]	0,503	10,00[5,00–10,00]	10,00[5,00–15,00]	0,858
500	5,00[5,00–11,25]	10,00[5,00–15,00]	0,520	10,00[5,00–11,25]	10,00[5,00–15,00]	0,746
1000	10,00[5,00–16,25]	10,00[5,00–10,00]	0,560	10,00[5,00–16,25]	10,00[5,00–11,25]	0,723
2000	10,00[5,00–26,25]	10,00[5,00–10,00]	0,041	10,00[5,00–16,25]	10,00[5,00–10,00]	0,563
4000	15,00[8,75–30,00]	10,00[5,00–21,25]	0,138	15,00[5,00–25,00]	12,50[10,00–21,25]	0,994
8000	20,00[8,75–40,00]	10,00[5,00–15,00]	0,108	17,50[5,00–31,25]	15,00[5,00–21,25]	0,546

MG: myastenia gravis; veriler medyan (IQR) olarak sunulmuş ve analiz için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo 5. Gruplar arasında hava ve kemik iletim özelliklerinin karşılaştırılması

	MG (n=30) median (IQR)	Kontrol (n=30) median (IQR)	p
AC-sağ	10,00 [8,00–20,25]	9,00 [6,00–13,00]	0,279
BC-sağ	3,00 [0,00–13,25]	1,00 [0,00–4,00]	0,242
AC-sol	10,50 [5,75–14,25]	9,00 [8,00–14,00]	0,876
BC-sol	3,00 [0,00–8,25]	1,00 [0,00–4,25]	0,374

AC: hava iletimi; BC: kemik iletimi; MG: myastenia gravis; veriler medyan (IQR) olarak sunulmuş ve analiz için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grupları arasında akustik refleks özelliklerinin karşılaştırılması

	MG median (IQR)	Kontrol median (IQR)	p
Sağ			
500 Hz	105,00 [100,00–105,00]	102,50 [95,00–105,00]	0,345
1000 Hz	100,00 [95,00–110,00]	100,00 [95,00–105,00]	0,243
2000 Hz	100,00 [95,00–105,00]	100,00 [95,00–105,00]	0,741
Sol			
500 Hz	100,00 [95,00–105,00]	95,00 [95,00–105,00]	0,586
1000 Hz	100,00 [95,00–110,00]	100,00[95,00–107,50]	0,339
2000 Hz	105,00 [95,00–105,00]	95,00 [95,00–105,00]	0,166

Veriler medyan (IQR) olarak sunulmuş ve analiz için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

İncelenen diğer frekanslarda (tek frekanslar) ise ortalama işitme eşiği değerleri her iki grup için istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi (Tablo 4). Hasta ve kontrol grupları arasında, her iki kulakta da hem hava iletimi (AC) hem de kemik iletimi (BC) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (AC-sağ p=0,279, BC-sağ p=0,242, AC-sol p=0,876, BC-sol p=0,374) (Tablo 5). Her iki grupta da bilateral akustik refleksler 500–2000 Hz aralığında kontrol edilmiş olup, gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 6).

Timektomi operasyonu geçirmiş olma ile koku testi skorları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (p >0,05). Ayrıca timektomi operasyonu varlığı ile her iki kulağa ait saf ses odyometrik test sonuçları (250,500,1000,2000,4000 ve 8000 Hz) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p >0,05).

Myastenia gravis kompozit skorlaması, MGFA ve MG-QoL-15 ile hem koku testi skorları (eşik, identifikasyon ve total) hem de saf ses odyometri sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p >0,05).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları, MG hastalarında non-motor semptomlar olan koku ve işitme fonksiyonlarının normal popülasyona göre küçük farklılıklar gösterdiğini ancak belirgin bir şekilde etkilenmediğini

göstermiştir. Hastalık süresinin ilerlemesiyle birlikte koku algısının zayıflama eğiliminde olduğu saptandı. Ayrıca bulgularımız işitme ile ilgili belirgin farklılıkların yalnızca yüksek frekanslarda ortaya çıkabileceğini göstermiştir.

Asetilkolin, hem koku hem de işitme fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli bir nörotransmitterdir. Myastenia gravis hastalarında koku fonksiyonundaki azalmanın temelinde kolinerjik sistem disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir. Vaka raporları koku disfonksiyonunun motor semptomlardan yıllar önce ortaya çıkabileceğini raporlamıştır (8,24). Ancak koku duyusuna etki eden kolinerjik sistem disfonksiyonunun periferik mi yoksa merkezi mi olduğu net değildir (1,25). Bulgular $\alpha 7$ nAChR'lerinin kokuları tanıma ve algılanan kokuyu anlamlandırma aşamasında önemli olduğunu göstermektedir (26). Çalışmamızda, MG ve kontrol gruplarının koku test skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, koku fonksiyonu nitel olarak değerlendirildiğinde, normosmik bireylerin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha az sayıda olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgu, MG hastalarının koku fonksiyonlarının, istatistiksel anlamlılık göstermese de, kısmen etkilenebileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda, hastalık başlangıç yaşı ile koku puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu, hastalığın başlangıç yaşının koku fonksiyonu üzerinde doğrudan bir etkisi olmadığını gösterebilir. Bununla birlikte, hastalık süresi ile

koku fonksiyonu arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunması, hastalığın ilerlemesiyle birlikte koku duyusunun zayıflayabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımız hastalık süresinin, MG hastalarında koku fonksiyonunu etkileyen önemli bir faktör olabileceğini ortaya koymaktadır.

Dış tüylü hücrelerin sağlıklı işlevini gösteren otoakustik emisyonların, MG hastalarında düşük amplitüde sahip olduğu bildirilmiştir (17). Bu bulgular, OHC üzerindeki nAChR'lerdeki fonksiyon kaybının klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce başladığını işaret etmektedir (14). Çalışmamızda gruplar işitme eşikleri açısından değerlendirildiğinde, yalnızca sağ kulakta 2000 Hz frekansda anlamlı bir fark bulunması, hastalığın etkilerinin yüksek frekanslarda lokalize ve sınırlı olduğunu düşündürülebilir. MG'de özellikle yüksek frekanslarda koklear dış tüy hücreleri işlevinin belirgin şekilde etkilendiği düşünülmektedir (27). Koklear fonksiyonlar üzerindeki bu etkinin, hastalığın ilerlemesiyle ortaya çıkan geri dönüşü olmayan hasarlarla ilişkili olduğu raporlanmıştır (18). Bu bulgumuz, klinik semptomların ilerleyen evrelerinde işitme fonksiyonunun daha düşük frekanslarda da etkilenebileceğine işaret ediyor olabilir. MG hastalarında otoakustik emisyon (OAE) ölçümleri ile koklear dış tüy hücrelerinin kolinerjik nörotransmisyonunda subklinik işlev bozukluğu olduğu raporlanmıştır. Bulguların Anti-AChR antikor titresini ve elektrofizyolojik bulgular ile korelasyonu OAE'lerin MG hastalarında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini destekler (27). Çalışmamızda, her iki kulakta akustik refleksler ile hava ve kemik iletimleri açısından gruplar arasında fark gözlemlenmemiştir.

Nüfus temelli bir çalışmada, MG hastalarının %51'inin izole oküler tutulum ile başvurduğu, bu hastaların %55'inin de hastalıklarının bir noktasında jeneralize MG'ye dönüştüğü tespit edilmiştir (28). Hastalık başlangıç tipine göre değerlendirdiğimizde literatür ile uyumlu olarak hastalarımızda en sık oküler, ikinci sıklıkla jeneralize tutulum gözlenmiştir. Belirgin oküler semptomlar olmadan bulber tutulum vakaların yaklaşık %15'inde, özellikle de ileri yaşta başlangıç semptomu olarak görülebilir (29). Hastalarımızda bulber tutulum oranının %6,7 olarak saptanması, hastalık başlangıç yaş ortalamasının dördüncü dekada bulunması ile açıklanabilir. Hastalarımızın çoğunluğunun MGFA sınıf 2 ile uyumlu olarak hafif kas zaafına sahip olması, nispeten genç yaşta olmaları ile açıklanabilir. Ayrıca, hastalık şiddetini değerlendiren MGC skoru ortalaması, hasta grubunun klinik özellikleriyle uyumlu bulunmuştur. Yaşam kalitesi ile hem hastalık şiddeti hem de klinik sınıflaması arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hem örneklem sayımızın az olması hem de çalışmaya katılan hastaların semptomlarının ileri düzeyde olmaması bu sonucu etkileyen faktörler olabilir.

Myastenia gravisli hastalarda en sık AChR antikorları (yaklaşık %70) gözlenirken ikinci sıklıkta MuSK antikorları (%1-10) saptanmakta olup, literatürle uyumlu olarak hastalarımızın %63,3'ünde AChR antikor varlığı saptandı (30). Timoma ile ilişkili MG'nin genellikle daha genç yaşta başlayarak daha ciddi bir klinik tablo ve daha kötü bir prognoz ile seyrettiği, ayrıca bu hastaların MGFA sınıflandırmasına göre başlangıçta daha şiddetli klinik formlara sahip olduğu raporlanmıştır (31). Çalışmamızda timektomi operasyonu geçirmiş olma ile hem koku hem de işitme fonksiyonları arasında ilişki saptamadık. Bu durum ileri yaş ve ciddi klinik tabloda olan hastaların çalışmamıza dâhil olmaması ile ilişkili olabilir.

Myastenia gravis hastalarının hem fiziksel hem de kognitif bozukluklara bağlı olarak yaşam kalitesinde kötüleşme yaşadığı gözlemlenmiştir (32). Çalışmamızda koku fonksiyonları ile yaşam kalitesi arasında ilişki saptamadık. Ek olarak, hastaların koku fonksiyonlarının hastalık şiddeti ve klinik sınıflamasına göre farklılık göstermediğini tespit ettik. Ayrıca, hastaların yaşam kalitesi ile işitme fonksiyonları arasında da ilişki saptamadık. MG-QoL-15 ile koku ve işitme fonksiyonlarının

sorgulanmaması, hastalığın başlıca klinik özelliğinin de nöromusküler semptomlarla karakterize olması hastaların olası duyuşal bozuklukları gözardı etmesine sebep olabilir. Ayrıca, koku ve işitme fonksiyonlarındaki olası subklinik değişiklikler, hastaların duyuşal bozukluklarını fark etmelerini engelliyor olabilir. MG'de non-motor semptomlar, hastalık klasik olarak motor semptomlarla karakterize olduğundan genellikle farkedilmez ancak hastaların yaşam kalitelerini oldukça etkileyebilir (5). Alopesi areata ve tat alma bozukluğu timoma ile ilişkili MG'li hastalarda genel popülasyona göre daha sık gözlenmiştir (33). Son yıllarda özellikle bilişsel bozuklukların MG hastalarında daha sık gözlemlendiği raporlanmıştır (34).

Çalışmamız MG hastalarında koku ve işitme fonksiyonları açısından sınırlı değişiklikler olduğunu göstermiştir. Yine de MG hastalarında hem koku hem de işitme fonksiyonlarındaki bozulmaların klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce başlayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Koku fonksiyonu değerlendirildiğinde gruplar arasında nicel olarak fark saptanmazken, nitel olarak kısmen de olsa fark gözlenmesi örneklem büyüklüğünün küçük olması ile ilişkili olabilir. Ek olarak çalışmaya katılan hastaların genç olması ve hastalığın ileri döneminde olmamaları, koku ve işitme fonksiyonlarını değerlendirmede elde edilen bulguların istatistiksel anlamlılık açısından sınırlı kalmasına neden olmuş olabilir.

Son yıllarda MG hastalarında non-motor semptomların varlığının fark edilmesiyle, hastalığın sistemik etkileri olduğu görüşü önem kazanmaktadır. Bu hastalarda bizi dış dünyadaki tehlikelerden koruyan koku ve işitme duyularında kısmen de olsa etkilenme olması MG'in sadece kasları etkileyen bir hastalık olmadığını düşündürmektedir. Günümüzde bu hastalığın hem tanı hem de tedavi sürecinde multidisipliner bir yaklaşımın önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Etik Komite Onayı: Çalışmanın etik kurul onayı, 11.11.2022 tarihinde İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından karar no: 349 ile onaylandı.

Bilgilendirilmiş Onam: Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- ÖA, UET; Tasarım- ÖA; Denetleme- ÖA, UET; Kaynaklar- ÖA, AS; Malzemeler- ÖA; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- AS, TE, EA, ÖU; Analiz ve/veya Yorum- ÖA, UE, ÖU; Literatür Taraması- ÖA, NSB, UET, MT; Yazıyı Yazan- ÖA, NSB; Eleştirel İnceleme- UET, NSB, MT.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışmada, herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Jayam Trouth A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Dis.* 2012;1-10. [Crossref]
- Leon-Sarmiento FE, Bayona EA, Bayona-Prieto J, Osman A, Doty RL. Profound olfactory dysfunction in myasthenia gravis. *PLoS One.* 2012;7:e45544. [Crossref]
- Dresser L, Wlodarski R, Reznica K, Soliven B. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *J Clin Med.* 2021;10(11):2235. [Crossref]
- Gotti C, Clementi F, Zoli M. Special issue: the multifaceted activities of nervous and non-nervous neuronal nicotinic acetylcholine receptors in physiology and pathology. *Pharmacol Res.* 2024;205:107239. [Crossref]
- Jones SM, Gwathmey KG, Burns TM. Quality of life measures for myasthenia gravis and evaluation of non-motor symptoms. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2015;6:32-39. [Crossref]
- Tekeli H, Senol MG, Altundag A, Yalcinkaya E, Kendirli MT, Yaşar H, et al. Olfactory and gustatory dysfunction in myasthenia gravis: a study in Turkish patients. *J Neurol Sci.* 2015;356:188-192. [Crossref]

7. Tong O, Delfiner L, Herskovitz S. Pain, headache, and other non-motor symptoms in myasthenia gravis. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22:1–8. [\[Crossref\]](#)
8. Leon-Sarmiento FE, Leon-Ariza DS, Doty RL. Dysfunctional chemosensation in myasthenia gravis: a systematic review. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2013;15:1–6. [\[Crossref\]](#)
9. Tajima Y, Yaguchi H, Mito Y. Non-motor comorbidity of myasthenia gravis: myasthenia gravis as a systemic immunological disorder involving non-motor systems. *Intern Med.* 2019;58:1341–1347. [\[Crossref\]](#)
10. Suzuki S, Utsugisawa K, Suzuki N. Overlooked non-motor symptoms in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(9):989–994. [\[Crossref\]](#)
11. Patel RM, Pinto JM. Olfaction: anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat.* 2014;27:54–60. [\[Crossref\]](#)
12. Peterson DC, Reddy V, Launico MV, Hamel RN. Neuroanatomy, auditory pathway. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023. p.1-12.
13. Chaudhury D, Escanilla O, Linster C. Bulbar acetylcholine enhances neural and perceptual odor discrimination. *J Neurosci.* 2009;29:52–60. [\[Crossref\]](#)
14. Hellier JL, Arevalo NL, Blatner MJ, Dang AK, Clevenger AC, Adams CE, et al. Olfactory discrimination varies in mice with different levels of α -7-nicotinic acetylcholine receptor expression. *Brain Res.* 2010;1358:140–150. [\[Crossref\]](#)
15. Elgoyhen AB, Johnson DS, Boulter J, Vetter DE, Heinemann S. α 9: an acetylcholine receptor with novel pharmacological properties expressed in rat cochlear hair cells. *Cell.* 1994;79:705–715. [\[Crossref\]](#)
16. Elgoyhen AB, Vetter DE, Katz E, Rothlin CV, Heinemann SF, Boulter J. α 10: a determinant of nicotinic cholinergic receptor function in mammalian vestibular and cochlear mechanosensory hair cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:3501–3506. [\[Crossref\]](#)
17. Guinan Jr JJ. Physiology of olivocochlear efferents. In: Dallos P, Popper AN, Fay RR, editors. *Springer Handbook of Auditory Research*, vol 8. The Cochlea. New York, NY: Springer; 1996. p. 435-502. [\[Crossref\]](#)
18. Hamed S, Elattar A, Hamed E. Irreversible cochlear damage in myasthenia gravis-otoacoustic emission analysis. *Acta Neurol Scand.* 2006;113:46–54. [\[Crossref\]](#)
19. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:327–334. [\[Crossref\]](#)
20. Burns TM, Conaway M, Sanders DB. The MG Composite: a valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology.* 2010;74:1434–1440. [\[Crossref\]](#)
21. Taşçılar NF, Saraçlı Ö, Kurçer MA, Ankaralı H, Emre U. Reliability and validity of the Turkish version of myastheniagravis-quality of life questionnaire-15 item. *Turk J Med Sci.* 2016;46:1107–1113. [\[Crossref\]](#)
22. Veyseller B, Ozucer B, Karaaltın AB, Yıldırım Y, Degirmenci N, Aksoy F, et al. Connecticut (CCCRC) olfactory test: normative values in 426 healthy volunteers. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;66:31–34. [\[Crossref\]](#)
23. Cain WS, Gent J, Catalanotto FA, Goodspeed RB. Clinical evaluation of olfaction. *Am J Otolaryngol.* 1983;4:252–256. [\[Crossref\]](#)
24. Ying C, Li W, Li Z, Ying G. Ocular myasthenia gravis accompanied by anosmia. *J Tradit Chin Med.* 2016;36:125–130. [\[Crossref\]](#)
25. Jaretzki 3rd A, 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;55:16–23. [\[Crossref\]](#)
26. Hellier JL, Arevalo NL, Smith L, Xiong K-N, Restrepo D. α 7-Nicotinic acetylcholine receptor: role in early odor learning preference in mice. *PLoS One.* 2012;7:e35251. [\[Crossref\]](#)
27. Choi J, Kim N-H, Park S-H, Cho CG, Lee H-J, Kim SU, et al. Abnormalities of otoacoustic emissions in myasthenia gravis: association with serological and electrophysiological features. *Front Neurol.* 2018;9:1124. [\[Crossref\]](#)
28. Hendricks TM, Bhatti MT, Hodge DO, Chen JJ. Incidence, epidemiology, and transformation of ocular myasthenia gravis: a population-based study. *Am J Ophthalmol.* 2019;205:99–105. [\[Crossref\]](#)
29. Estephan EdP, Baima JPS, Zambon AA. Myasthenia gravis in clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80:257-265. [\[Crossref\]](#)
30. Gillhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis-autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:259–268. [\[Crossref\]](#)
31. Álvarez-Velasco R, Gutiérrez-Gutiérrez G, Trujillo JC, Martínez E, Segovia S, Arribas-Velasco M, et al. Clinical characteristics and outcomes of thymoma-associated myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2021;28:2083–2091. [\[Crossref\]](#)
32. Basta IZ, Pekmezović TD, Perić SZ, Kisić-Tepavčević DB, Rakočević-Stojanović VM, Stević ZD, et al. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). *Neurol Sci.* 2012;33:1375–1381. [\[Crossref\]](#)
33. Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, et al. Taste disorders and alopecia in myasthenia gravis. *BMC Neurol.* 2024;24:139. [\[Crossref\]](#)
34. Zhou X, Cao S, Hou J, Gui T, Zhu F, Xue Q. Association between myasthenia gravis and cognitive disorders: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2023;133:987–998. [\[Crossref\]](#)