

Myastenia Gravis'te Timektomi: Sonucu Etkileyen Faktörler

Op. Dr. Semih Barlas, Op. Dr. Emin Tireli, Dr. Türkan E İmacı, Doç. Dr. Feza Deymeer,
Doç. Dr. Piraye Serdaroğlu, Prof. Dr. Coşkun Özdemir, Prof. Dr. Ertan Onursal, Prof. Dr. Cemil Barlas

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi ve Nöroloji A.B.D, İstanbul

Myastenie Gravis hayatı tehdit eden ve yaşamı zorlaştıran bir hastalıktır. Myastenia Gravis'in etiyolojisi ve timektominin etkileri henüz tam açıklanamamasına karşın, patofizyoloji konusundaki çalışmalarda elde edilen sonuçlar cerrahi yaklaşımı etkilemiş ve günümüzde elde edilen yüksek remisyon oranını olanaklı kılmıştır. Biz bu çalışmada, retrospektif olarak incelenen 128 olguda yaş, cinsiyet, preoperatif sınıflama ve semptomların sürelerinin prognoz üzerine etkilerini araştırdık. Sonuçta preoperatif sınıflama ile yaş ve cinsiyetin remisyon üzerine etkisinin olmadığı, öte yandan ameliyat sonrasında erken dönemde %44.6, geç dönemde %73, total %90'a varan remisyon sağlandığı belirlendi.

GKD Cer. Derg. 1994; 2:395-397

Thymectomy in Myasthenia Gravis: Factors Effecting the Outcome

Myasthenia Gravis with its activity-restricting symptoms that may reach to life-threatening stages, is a notable entity. Although its etiology and the value of thymectomy has not been clearly defined, the results that have been achieved by pathophysiological studies effected the surgical indications positively and thus led to high remission rates. We have retrospectively studied 128 cases on the basis of age, sex, preoperative classification and symptoms as well as their relations to the prognosis along with the role of surgery. We have concluded that the preoperative classification, age and sex have no effects on remission. Surgery, with a 44.6% early, 73 % late and 90% total remission rate, has proven to be highly curative.

Myastenia Gravis (MG), patogenezinde timus dokusunun temel rol oynadığı otoimmün bir hastalıktır. İlk kez bundan 300 yıl önce fizyolog Thomas Willis tarafından kliniğin tanımlanmasına rağmen, ancak 20 yıldır MG'li hastalarda nöromusküler bileşkedeki asetilkolin (Ach) reseptörlerinde defisit olduğu bilinmektedir⁽¹⁾.

MG'deki kas güçsüzlüğü ve halsizliğin nöromusküler bileşkedeki Ach reseptörlerine karşı gelişen antikora (AB) bağlı olduğu, hayvan modellerinde, hayvanların Ach reseptörleri ile immünizasyonu sağlanarak gösterilmiştir. Tanıdaki gelişmelerle birlikte, tedavide de aşamalar kaydedilmiştir.

1939'da Blalock tarafından jeneralize MG'li bir hastada nekrotik timik tümörün alınmasının ardından remisyon sağlandığının bildirilmesinden bu yana timektomi, MG'nin tedavisinde önemli bir yer tutmuştur. Timektominin standart tedavi yaklaşımı olmasının yanında, cerrahi tekniklerde gelişme, anestezi ve respiratuar desteklerde ve medikal yaklaşımdaki ilerlemeler operatif mortalite ve morbiditeyi sıfır düzeylerine indirmektedir.

Cerrahi yaklaşım şekilleri, semptomların süresinin, cinsiyetin prognoz üzerine etkileri konusu halen tartışmalıdır. Biz retrospektif olarak yaptığımız bu çalışmada 128 nontimoma myastenik hastada prognozu etkileyen faktörleri inceledik.

Materyal ve Metod-

1980 - 1993 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, 128 saf myastenik (nontimoma) hastaya timektomi uygulanmıştır. Kliniğimize başvuran hastalar, öncelikle "Modifiye Osserman Sınıflandırması"na⁽²⁾ göre gruplandırıldılar (Tablo 1). Ameliyata alınan hastalardan ikisine preoperatif plazmaferез uygulandı. 2 hastanın preoperatif solunum desteğine ihtiyacı oldu; bunlardan biri ventilatöre bağlı iken operasyona alındı. Hastaların tümünde parsiyel (%94.1) ya da total (%5.9) median sternotomi yapıldı. Timus dokusuna ek olarak anterior mediastinal yağ dokusu ve tüm peritrik doku çıkarıldı. Çıkarılan timus dokuları patolojik incelemeye gönderildi.

Postoperatif değerlendirme 10. gün, 1. ay, 6. ay, 1. yıl ve son takip bulgularına göre yapıldı.

Bulgular

Hastalarımızın 94'ü (%74) kadın, 34'ü (%26) erkek olup, kadın-erkek oranı 2.8'di. Kadınların yaş dağılımı 9-61 iken, erkeklerde 19-70'di. 30 yaş altındaki kadınların oranı %69, aynı gruptaki erkeklerin oranı %45 olarak bu-

Tablo 1. Modifiye Osserman Sınıflaması

Grup	Tutulum Yeri
I Sadece oküler kaslar (oküler myasthenia)	
IIa (hafif derece jeneralize)	Oküler ve İskelet kasları (ilaca cevap iyi, mortalite düşük)
IIb (orta derece jeneralize)	Oküler iskelet kasları ve bulber tutulum (ilaca cevap az, mortalite düşük)
IIc1 (ciddi derecede erken ve hızlı tutulum jeneralize-akud fulminan)	Bulber, iskelet ve solunum kaslarında (ilaca cevap az, mortalite düşük)
IIc2 (ciddi derecede jeneralize-geç fulminan)	Myastenik semptomların ani progresyonu (ilaca cevap az, mortalite yüksek)

Tablo 2. Hastalarımızın ameliyat sonrası erken dönem sonuçları

Osserman	İyileşme N (%)	Kısmi Düzleme N (%)	Değişme yok N (%)	Kötüleşme N (%)
I	6 (4.7)	2 (1.61)	-	-
IIa	28 (21.9)	18 (1.4)	7 (5.4)	2 (1.6)
IIb	12 (9.4)	12 (9.4)	18 (14)	3 (2.4)
IIc1	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)
IIc2	8 (6.3)	5 (3.9)	-	-
TOPLAM	57 (44.6)	38 (30)	26 (20)	7 (5.5)

lundu. Semptomların başlangıcı ile timektomi arasında geçen süre ortalama 2 yıldır. 8 (%6.3) hasta Grup I, 55 (%43) hasta GrupIIa, 45 (%35.4) hasta Grup IIb, 7 (%5.4) hasta Grup IIc1, 13 (%1) hasta Grup IIc2'deydi.

32 (%25) hasta antikolinesteraz, 16 (%12.5) hasta kortikosteroid, 67 (%52.4) hasta antikolinesteraz ve kortikosteroid, 7 (%5.4) hasta antikolinesteraz, kortikosteroid ve immunosupresif kullanırken, 6 (%4.7) hasta herhangi bir ilaç kullanmıyordu.

121 (%94.5) hasta ilk 24 saatte ekstübe edildi. 7 hasta ise 1 hafta ile 3 ay arasında entübe kalmıştır. Uzun süre entübasyon gerektiren hastaların sınıflamasına bakıldığında 1 olgunun Grup IIa, 2 hastanın Grup IIb, 2 hastanın Grup IIc1, son 2 hastanın da Grup IIc2'de oldukları belirlendi.

Patolojik inceleme sonucunda %55 oranında timik hiperplazi, %41 oranında normal timus dokusu, %4'ünde ise kistik timus saptanmıştır. Reentübasyon gerektiren myastenik hastaların 4'ünde patolojik inceleme normal timus dokusu lehine gelmiştir.

Ameliyat ettiğimiz hastalarda per ve postop mortalite yoktu, 1 ve 5 yıllık survi %100 iken, 10 yıllık survi %98.4'dü. Uzun süre entübe kalan hastaların tümünde remisyon sağlanmıştır. Hastaların ikisi ilk 10 yıl içinde kaybedilmiştir. Bunlardan biri pnömoni diğeri de MG'e bağlı olmayan bir nedenle kaybedilmiştir.

ilk 6 ay sonunda erken dönemde %44.5 oranında bir remisyon sağlanırken, hastaların %30'unda hafif düzelme gözlenmiş, %20'sinde bulgulara değişiklik olmamış, %5.4 hastada ise bulgulara artış ortaya çıkmıştır. Hastaların geç dönem izlenmesinde ise %73 tam remisyon sağlanırken, hastaların %17.5'unda hafif düzelme gözlenmiş, %3.9'unda bulgulara değişiklik olmamış, %4.7'sinde ise bulgulara artış ortaya çıkmıştır. Bu hastaların preoperatif sınıflamaları ile remisyon oranı arasındaki ilişkiye

Tablo 3. Hastalarımızın ameliyat sonrası geç dönem sonuçları

Osserman	İyileşme N (%)	Kısmi Düzleme N (%)	Değişme yok N (%)	Kötüleşme N (%)
I	7 (5.4)	1 (0.8)	-	-
IIa	34 (27)	15 (11.9)	3 (2.4)	3 (2.4)
IIb	36 (28.8)	3 (2.4)	2 (1.6)	2 (1.6)
IIc1	4 (3.2)	2 (1.6)	-	1 (0.8)
IIc2	12 (9.4)	1 (0.8)	-	-
TOPLAM	73	2 (17.5)	5 (4)	6 (4.8)

bakıldığında erken dönemde en iyi sonuçların I ve IIc2 Gruplarında sağlandığı, diğer Gruplarda ise remisyon ile sınıflama arasında bir korrelasyon olmadığı gözlenmektedir (Tablo 2). Geç dönemde en iyi sonuçların I, IIc1 ve IIc2'de alındığı, diğer Gruplar arasında remisyon ile sınıflama arasında bir korrelasyon olmadığı görülmektedir (Tablo 3).

Cinsiyet ile remisyon oranı arasındaki ilişki araştırıldığında, geç dönem remisyon oranının kadınlarda %74.5, erkeklerde %73.5 olduğu görülmüştür.

Parsiyel ve total sternotominin sonucu etkileyebilecek biçimde bir etki yapmadığı belirlenmiştir.

Tartışma

MG 1/750000 oranında görülen nadir bir patolojidir. Klasik olarak kadınlarda daha sık görülmektedir ve bu durum bizim serimizle de paralellik taşımaktadır. Olguların %80-90'ında postsinaptik Ach reseptörlerine karşı spesifik AB'lerin tespit edilmiş olması, MG'deki nöromusküler anomali'nin AB'a bağlı otoimmün bir olay olduğu izlenimi vermektedir. %10 hastada bu AB'ların olmaması ve timektominin bu hastalarda dramatik klinik iyilik sağlaması, Ach reseptör AB'larının etyolojideki etkisini şüpheye düşürmektedir. Ayrıca Ach reseptör AB'larının reseptör üzerindeki mücadelesi, postsinaptik membrandaki Ach reseptörlerinin kompleman sisteminin aktivasyonu ile haraplanması, Ach reseptör sentezinin azalması, sorumlu tutulan etkenlerdir^(1,3)

Yapılan çok sayıda çalışmaya karşın, MG ile timus arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmamıştır. Fakat bu hastaların %80'inde timik anomali bulunması, timus bezinin patolojide rolü olduğunu düşündürmektedir. Klasik olarak myastenik hastaların %85'inde timik hiperplazi, %15'inde timoma bulunduğu bildirilmektedir ve timektomi bu hastalarda iyileşme sağlamaktadır. Bu iyilik hali, cerrahiden aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir⁽⁴⁾

Timus dokusunun alınması ile remisyon sağlanabilmesi, bazı mekanizmalarla açıklanabilir; a) timusun alınması, eğer timik myoid hücreler otoantijen kaynağı ise, antijenik stimülasyon için kaynağın yok edilmesini sağlar ve İmmün cevabın kaybına neden olur⁽⁵⁾; b) timik lenfositlerin Ach reseptör AB'ları salgılayabilme yeteneğine sahip olduklarını kantlayan in vitro çalışmaya göre, timektomi uygulandığında, bu B lenfositlerin orijini ortadan kaldırılmaktadır⁽⁶⁾; c) timektomi ile, bilinmeyen bir şekilde, myastenik hastalardaki immün regülasyon bozukluğu düzeltilmektedir⁽⁷⁾.

MG'in cerrahi tedavisindeki temel amaç timus dokusunun tamamen çıkarılmasıdır. Timektominin ilk uygulanışından bu yana tartışılan konu timektomi olgusu değil, işlemin nasıl yapılmadığı gerektirir. Bu tartışmalardaki temel çıkış noktası, timus dokusunun boyun ve anterior mediastinum'da değişen oranlarda bulunabilmesinin gösterilmiş olmasıdır^(3,8,9). Bu olgudan yola çıkılarak timektomi yaklaşım şekilleri tartışıldığında bazı yazarlar, myastenik hastalarda postoperatif morbidite düşüklüğü ve kozmetik üstünlüğü açısından, transservikal girişimi savunmaktadırlar⁽¹⁰⁾. Fakat buna karşın, transservikal timektomi ile girişimin parsiyel kalması söz konusu olmakta, semptomlar devam ederken Timoma gelişebilmektedir⁽¹¹⁾. Masaoka ve ark., timik dokunun mediastinal dağılımı ile ilgili yaptıkları çalışmalar sonucunda, operasyonun transsternal yoldan uygulanmasını savunmaktadırlar⁽³⁾. Buna ek olarak, Jaretzki ve ark.'ı da cerrahi anatomiye irdeleyip, maksimal timektomi tanımlamışlardır^(9,12,13). Burada median sternotomi ve servikal insizyon (T insizyonu) beraberce uygulanmaktadır. Öte yandan maksimal timektomi ile total timektomi halen daha tartışılmakla beraber, sonuçlarının benzer olduğu görülmektedir^(9,12,14).

Kliniğimizde parsiyel veya total sternotomi ile total timektomi uygulanmaktadır. Timus dokusu, peri timik doku ile birlikte tüm anterior mediastinal yağ dokusu, yumuşak dokular tamamen çıkarılmakta, gerektiğinde radikal mediastinal diseksiyon uygulanmaktadır.

MG'e timoma dışında hipertiroidi, hipotiroidi ve diğer otoimmun hastalıklar eşlik edebilmektedir. Otoimmun hastalıklar immun disregülasyon ile tedaviyi daha komplike hale getirerek prognozu kötü yönde etkilemektedir. Bunun dışında prognozu kötü yönde etkileyen faktörler arasında myastenik semptomların preoperatif süresi, cinsiyet, yaş ve preoperatif sınıflama konusunda çeşitli çalışmalar mevcuttur. Semptomların süresinin kısalığının timektomi sonrası remisyon üzerine pozitif etkili olduğu bazı yazarlarca savunulmaktadır^(15,16). Buna karşın, Jaretzki ve Frist, semptomların süresinin prognoz üzerine etkili olmadığını göstermişlerdir. Bizim serimizde de aynı özellik kaydedilmiştir^(13,14).

Cinsiyet ve yaşın prognoz üzerine etkileri üzerine yapılan çalışmalarda Frist ve Hatton, kadın hastalarda daha yüksek remisyon oranı saptamışlardır^(14,17). Jaretzki ve Papestas ise olgularında böyle bir ilişki bulamamışlardır^(13,16). Bizim çalışmamızda da cinsiyet, yaş ve remisyon arasında ilişki gösterilememiştir.

Son 20 yılda MG'in patogenezi, immünoloji ve moleküler biyolojisi ile ilgili çok şey öğrenilmesi ile tanı ve tedavide aşamalar kaydedilmiştir. Ayrıca anestezide, cerrahi tekniklerdeki, per ve postop bakımdaki ilerlemeler morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak azaltmıştır. Bunların yanında, postoperatif dönemde prognozu etkileyen faktörlerin kontrol altına alınmasıyla, timektomiden faydalanma oranı %90'lara yükselmiştir.

Sonuç olarak, bizim bulgularımıza göre, kadın sayısı ve genç popülasyonun erkeklerdeki oranlara göre yük-

sek olmasına karşın, bu durumun ve preoperatif sınıflamanın remisyon üzerinde bir etkisinin olmadığı; jeneralize myastenik hastalarda erken dönemdeki kötüleşmenin geç dönemde tümüyle düzeldiği söylenebilir.

Kaynaklar

1. Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S: Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 182:293-5,1973.
2. Qlanow CW Wechsler AS: The surgical management of myasthenia gravis. Sabiston Jr DC; *The Biological Basis of Modern Surgical Practice 13th ed.*, Philadelphia, WB Saunders p .2110,1986.
3. Masaoka A, Nagaoka Y, Kotake Y: Distribution of thymic tissue at the anterior mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70:747-54,1975.
4. Lindenberg C Anderson O, Larsson S Oden A: Remission rate after thymectomy in myasthenia gravis when the bias of immunosuppressive therapy is eliminated. *Acta Neurol Scand* 86:323-8,1992.
5. Weatley LM, Urso D, Tamas K, Maltzman J, Loh E, Levinson A: Molecular evidence for the expression of nicotinic acetylcholine receptor α -chain in mouse thymus. *J Immunol* 148:3105-9,1992.
6. Scadding GK, Vincent A, Newson-Davis J, Monry K: Acetylcholine receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes correlation with thymic histology. *Neurology* 31:935-43,1981.
7. Drachman DB: Medical progress: Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 330 (25): 1797-810,1994.
8. Fukai J Funato Y, Mizuno T, Hashimoto T, Masaoka A: Distribution of thymic tissue in the mediastinal adipose tissue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:1099-102,1991.
9. Jaretzki A III, Wolff M: "Maksimal" thymectomy for myasthenia gravis; surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96: 711-6,1988.
10. Cooper JD, Al Wilaihawi AN, Pearson FG, Humprey JG, Humprey I IE: An improved technique for transcervical thy-mectomy in myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 45:243-7,1988.
11. Austin EH Olanow CW, Wechsler AS: Thymoma following transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 35:548-50,1983.
12. Jaretzki A III, Bethea M, Wolf M, Olarte M R, Lovelae RE, Lenn AS, Kovvland L: A rational approach to total thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 24(2): 120-30,1977.
13. Jaretzki A III, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Olarte MR, Lovebe RE, Penn AS, Rowland L: "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis; results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 95:747-57,1988.
14. Frist WH Thirumalai S, Doehring CB, Merrill WH, Steward JR, Fenichel GM, Bonder HW: Thymectomy for myasthenia gravis patient: Factor influencing outcome. *Ann Thorac Surg* 57:334-8,1994.
15. Mulder DC, Graves M, Herrmann C: Thymectomy for myasthenia gravis: recent observation and comparisons with past experience. *Ann Thorac Surg* 48:551 -5,1989.
16. Papestas AE, Cenking G, Kornfeld P: Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 206:79-88,1987.
17. Hatton PD, Dihl Jt, Daly BDT: Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: A 15 year review. *Ann Thorac Surg* 47:838-40,1989.