

MYASTENİA GRAVİS'Lİ 10 HASTANIN TİMEKTOMİ İLE TEDAVİ SONUÇLARI

Koray Dural* • Ünal Sakıncı* • Serdar Han* • Erkan Yıldırım*
Neslihan Ulaşan* • Hamidiye Saygın*

ÖZET

Giriş: Myasthenia Gravis'li (MG) hastalarda antikolinesteraz ilaçlar, immunsupresif ilaçlar, plazmaferez gibi yöntemlerle yapılan medikal tedavilerde komplet remisyon oranı düşüktür. Timektomi sonrası yüksek oranlarda komplet remisyon ve fayda görme oranları bildirilmesi nedeniyle, MG'li hastalarda timektomi yaygın olarak kullanılmaktadır.

Yöntem: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi bölümünde MG teşhisi ile timektomi yapılan 10 hastanın operasyon öncesi dönemleri ve timektomiye verdikleri cevaplar incelendi.

Sonuçlar: Timektomi yapılan hastalar yüksek oranda (%70) belirgin klinik düzelme gösterdiler. Sonuçlar ile hastaların yaş, cinsiyet, çıkartılan materyalin patolojisi, hastanın klinik derecesi arasında paralellik kuramadık. Tanı ve operasyon arasındaki süreleri kısa olan hastalarda yararlanma oranı daha yüksekti (%87.5).

Yorum: Timektomi MG'li hastalarda yüksek oranlarda fayda sağladığı için tedavide yararlı bir uygulamadır. Hastalık öykü süresinin kısa olması hastanın, timektomiden fayda görme şansını artırır.

Anahtar Kelimeler: Myasthenia Gravis, Timektomi

SUMMARY

Thymectomy in Patients with Myasthenia Gravis

Background: Complete remission rate at Myasthenia Gravis (MG) patients who are treated medically with anticholinesterase and immunosuppressive drugs and plasmapheresis is low: Because of reported high complete remission rate and improvement after thymectomy, thymectomy is performed frequently at MG patients.

Method: In the Department of Chest Surgery at Ankara Numune Training Hospital 10 patients with MG were observed preoperatively and for response to thymectomy.

Results: Thymectomized patients (70%) got definite clinical improvement. We couldn't determine any direct relation between age, sex, pathologic reports of the specimen, clinical degree of patients and the results. The improvement rates at the patients, whom the duration between the diagnosis and operation was short, were high (87.5%).

Conclusion: Thymectomy is a useful method because of supplying high improvement rates at MG patients. The shortness of the duration of the history increases the improvement rate.

Key words: Myasthenia Gravis, Thymectomy

Myasthenia gravis (MG) asetilkolin reseptörlerine antikol gelişmesi ile oluşan kronik otoimmün bir hastalıktır. Medikal tedavisinde antikolinesteraz ilaçlar, immunsupresif ilaçlar, plazmaferez gibi yöntemler kullanılmasına rağmen sadece medikal tedavi ile hastalığın tamamen geçme oranı düşüktür (1,2,3,4). Timektomi, MG'li hastalarda alınan olumlu cevaplar nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Timektominin MG'li hastalarda faydası üzerinde görüş birliği sağlanmasına rağmen, cerrahi yaklaşım şekli, operasyona alınacak hastaların klinik sınıflama dereceleri, hastanın yaşı, timik histoloji, semptomların süresi gibi hastanın timektomiye cevabını etkileyen değişik faktörler halen tartışılmaktadır.

YÖNTEM

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi bölümünde 1995 – 2000 yılları arasında timektomi yapılmış 10 MG'li hastanın operasyon öncesi dönemlerini ve operasyona alınan cevabı araştırdık. Hastaların hepsine değişik hastanelerin Nöroloji klinikleri tarafından MG teşhisi konulmuş ve timektomi için sevk edilmişlerdi. Operasyon öncesi dönemde hastalar Osserman sınıflamasına göre sınıflandırıldılar, operasyon öncesi uygulanan medikal tedavi yöntemleri ve süresi, operasyon sonrası hastalığın seyri araştırıldı.

Tüm hastalarda mediansternal yaklaşım ile timus dokusunu içeren anterior mediastinal yağ dokusu, yu-

* Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahi Bölümü

karıda troid bezlerine, yanlarda frenik sinirlere, arkada perikarda kadar total çıkartıldı. Operasyon sonrası dönemde Nöroloji ve Anestezi klinikleri ile birlikte hastalar takip edildi, medikal tedavi düzenlendi.

Operasyon sonrası uzun dönem takiplerinde hastalar klinik bulguları ve kullandıkları medikal tedaviye göre A.Komplet remisyona (ilaç kullanmıyor, semptom yok), B.Belirgin klinik düzelme (Semptomlarda belirgin düzelme, ilaç dozunda düşme), C.Orta derecede klinik düzelme (Semptomlarda operasyon öncesine göre gerileme, ilaç kullanımında değişiklik yok), D.Değişiklik yok (Semptomlar ve ilaç kullanımı aynı), E.Kötüleşme şeklinde sınıflandırıldılar. Hastaların cinsiyet, yaş, operasyon öncesi medikal tedavi süreleri, timik histolojileri ve operasyon sonrası komplikasyon ve uzun dönem takiplerinde timektomiye cevaplarının dökümü yapıldı.

SONUÇLAR

Hastalarımızın 5'i (%50) kadın, 5'i (%50) erkek olmak üzere en yaşlısı 47, en genci 14 (Ortalama 31.3) yaşında idi. Osserman sınıflamasına göre hastalar gruplara ayrıldı; 1'i class I (%10), 6'sı class II (%60), 2'si class III (%20), 1'i class IV (%10) idi (Tablo 1).

Timektomi öncesi 4 hasta sadece antikolinesteraz, 2 hasta antikolinesteraz + immunsupressif, 3 hasta antikolinesteraz + immunsupressif + plazmaferez, 1 hasta antikolinesteraz + plazmaferez tedavisi alıyordu (Tablo 2).

Takip süreleri ortalama 25 ay (eksitus hariç) (en uzun 61, en kısa 5 ay) idi. 4 hastada (%40) (eksitus

Tablo 1. Hastaların klinik sınıflaması

Hastalığın derecesi	Hasta Sayısı	Oran (%)
I. derece	1	10
II. derece	6	60
III. derece	2	10
IV. derece	1	10

Tablo 2. Timektomi öncesi uygulanan medikal tedavi

Medikal Tedavi Şekli	Hasta Sayısı	Oran(%)
Antikolinesteraz İlaç (A)	4	40
A + Immunsupressif (I)	2	20
A + I + Plazmaferez	3	30
A + Plazmaferez	1	10

olan hasta dahil) operasyon esnasında pnömotoraks gelişti ve tüp torokostomi ile tedavi edildi, 1 hasta (%10) 14. gününde solunum yetmezliği nedeniyle eksitus oldu, bunun dışında komplikasyon olmadı. Operasyon sonrası 2 hasta solunum yetmezliğinden dolayı ekstübe edilemedi, plazmaferez ve mekanik solunum desteği uygulandı, diğer hastalar nöroloji ve anestezi ile birlikte değerlendirilerek kliniğe göre medikal tedavi başlandı. Operasyon sonrası plazmaferez uygulanan hastalardan biri eksitus olan hasta idi, operasyon öncesinde de solunum problemi olan hasta operasyon sonrası ekstübe edilemedi ve mekanik solunum desteğine alındı. Aralıklı olarak solunum desteğinden ayrılan hasta kan gazlarının bozulması nedeniyle tekrar solunum desteğine alındı, metabolik tablosu bozulan ve kardiyak problemleri ortaya çıkan hasta 14. günde eksitus oldu. Diğer operasyon sonrası erken dönemde solunum desteğine alınan hasta, yaklaşık 24 saat solunum desteğinde kaldıktan sonra solunumu düzeldi ve ekstübe edildi.

Uzun dönem takip sonuçlarında 2 hastada komplet remisyona, 5 hastada belirgin klinik düzelme, 2 hastada orta derecede klinik düzelme, 1 hastada kötüleşme gözlemlendi (Tablo 3).

Hastalar ameliyat öncesi medikal tedavi kullanma sürelerine göre ayrıldıklarında eksitus olan (24 ay) ve orta derecede klinik düzelme saptanan bir hastamız (16 ay) dışında kalan 8 (%80) hastanın hepsinde ilaç alma süreleri 10 aydan azdı. Bu 8 hastanın 7'sinde (%87.5) tam düzelme veya belirgin klinik düzelme mevcuttu

Eksitus olan hastamız stage IV'de idi, Stage III'deki iki hastanın ise birinde orta düzeyde iyileşme diğerinde belirgin klinik düzelme mevcuttu. Stage I ve II'deki 7 hastanın 6 tanesinde (%86) komplet remisyona veya belirgin klinik düzelme saptandı.

Operasyon sonrası patolojik değerlendirmede 3 hastada (%30) timolipoma, 4 hastada (%40) hiperplazi, 2 hastada (%20) timus dokusuna rastlanmadı, 1

Tablo 3. Timektomi sonrası uzun dönem takip sonuçları

Timektomi sonrası	Hasta sayısı	Oran (%)
Komplet remisyona	2	20
Belirgin klinik düzelme	5	50
Orta derece düzelme	2	20
Kötüleşme	1	10

hastada (%10) kortikal timoma saptandı (Tablo 4). Komplet remisyona sağlanan hastaların operasyon sonrası patolojik incelemelerinde birinde hiperplazi, birinde timolipoma saptandı.

TARTIŞMA

MG asetilkolin reseptörlerine antikor gelişmesi sonucu güçsüzlük, istemli kaslarda zayıflık ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (1,2,3,4). MG hastalarının büyük çoğunluğu (%90) 35 yaş öncesinde hastalıkla karşılaşmaktadırlar. Kadınlarda 30-40 yaşlarında erkeklerde 60-70 arasında hastalık pik yapar, kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla görülür. İlk belirtiler genelde adalelerde zayıflık güçsüzlük şikayetidir, kraniyal kas grubunun tutulmasıyla pitosiz, diplopi, disfaji, dizartri gibi bulgular, ileri devrelerde ise solunum adalelerinin tutulması nedeniyle solunum güçlüğü görülür. Bu şikayetler stres, egzersiz ve menstrüasyonda artma gösterir, uykuda ve istirahatte azalır. Üst solunum yolu enfeksiyonları ve gebelik hastalığı uyaran faktörler arasındadır (3,4).

MG teşhisi, klinik bulgular, edrophonium chloride testi ve EMG ile konulabilir. Bu bulguların pozitifliği %85 hastada asetilkolin reseptör antikorlarının varlığını gösterebilir klinik ile tam bir korelasyon göstermez (4,5,6).

MG'nin medikal tedavisinde antikolinesteraz ajanlar, immunsupresif ilaçlar, plazmaferez ve gammaglobülin kullanılır, ancak komplet klinik remisyona oranı %15'den azdır (1,2). Medikal tedavi uygulanan hastalarda komplet remisyona oranlarının düşüklüğüne karşılık timektomi yapılmış birçok seride komplet remisyona oranı %40-45, klinik iyileşme oranı %90 civarındadır (1,3,5,6,7). Mayo klinikte 160 hasta için yapılan bir çalışmada (8) hastaların yarısına sadece medikal tedavi uygulanmış diğer yarısına ise timektomi yapılmıştır. Timektomi uygulanan hastalardan 27 tanesinde (%34) komplet remisyona görülürken, sadece medikal tedavi uygulanan hastalarda bu sayı 6'da (% 7.5) kalmıştır. MG'de timektomi sonrası klinik düzelmeyi

açıklayan değişik teoriler mevcuttur, bunlardan birisi timusun kendisinin asetilkolin reseptör antikorları ürettiğidir, çünkü timusun çevresindeki musküler doku yüzey hücreleride asetilkolin reseptörü içermektedir. Bu hastalarda T_4/T_8 fraksiyonu yüksek olarak bulunmuş ve aynı hastalarda thymopoyetin hormon seviyeside yükselmiştir (4,9).

Timektomi yapılacak hastalarda muhakkak iyi operasyon öncesi hazırlanma şarttır. Hastalık medikal tedavi ile olabildiğince kontrol altında olmalı, hasta stres, enfeksiyon gibi kötü etkenlerden mümkün olduğunca arındırılmalıdır. Aynı özen operasyon sonrası dönemde gösterilmeli hastanın ekstübasyonu ve medikal tedavisi cerrah, nöroloji ve anestezi doktorlarından oluşan bir ekip tarafından düzenlenmelidir. Hastalarda uyandırma döneminde yoğun bakım şartları ve solunum desteğine ihtiyaç olabileceği düşünülerek operasyondan önce bu ortam sağlanmalıdır. Bizim hastalarımızın 2 tanesi hariç hepsi uyandırma döneminde ekstübe edilebildi, operasyon öncesi erken dönemde plazmaferez yapılarak operasyona hazırlanan hastalar diğer hastalara göre daha iyi erken operasyon sonrası dönemi geçirdiler, erken ekstübe edildiler. Timektomi için değişik cerrahi yaklaşımlar uygulanmaktadır. Bazı serilerde (10,11,12) transservikal timektomi düşük mortalite ve komplikasyon oranı nedeniyle tavsiye edilmiştir. Bununla birlikte Blalock (13) transsternal yaklaşımda çevre yağ dokularının daha kolay çıkartılabildiği için komplet iyileşme ve klinik düzelmeye oranının daha yüksek olduğunu savunmuştur. Bu tartışmada dikkate değer konu anterior mediastende çevre yağ dokularının %72 oranında ektopik timik doku içerdiğidir ve önemli prognostik faktörlerden biri olarak da çevre yağ dokularının tam çıkartılmasının olduğu düşünülmektedir, birçok cerrahda iyi görüş açısı sağladığı ve anterior mediastinal yağ dokusunun tam çıkartılmasına müsaade ettiği için median sternotomi tercih etmektedir (1,4,6,7). Biz bütün hastalarımızda median sternotomi uyguladık. Bu yaklaşım şekli ile timus ve çevre yağ dokusunun daha kolay ve geniş olarak çıkartılabileceğine inanıyoruz. Operasyon sırasında 4 hastamızda plevral yaralanma nedeniyle pnötraks gelişti, bu yüksek oranın cerrahi sırasında rezidü çevre yağ dokusu kalabileceği endişesi ile geniş rezeksiyon yapma isteğimizden kaynaklandığını düşünüyoruz. Bu hastaların hepsine operasyon esnasında göğüs tüpü yerleştirdik ve erken dönemde sorun olmadan çektik.

Tablo 4. Operasyon sonrası patoloji sonuçları

Patoloji Sonucu	Hasta Sayısı	Oran (%)
Timik hiperplazi	4	40
Timolipoma	3	30
Timus dokusu yok	2	20
Kortikal timoma	1	10

İlk defa Blalock'un (13) 1939 yılında MG'de timektominin faydalı olduğunu bildirmesinden beri yapılan timektomi serilerinin büyük çoğunluğunda MG'de timektomi yapılması üzerinde ortak görüş saptanmıştır. Tartışılan ise hangi hastalarda timektominin daha başarılı olduğudur. Timektominin MG'de başarısında çeşitli faktörlerin etken olduğu ileri sürülmektedir. Bazı yayınlarda (6), 40 yaşın altında komplet remisyon oranı daha yüksek olarak rapor edilmesine rağmen pek çok bildiride yaş ve seks istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ancak genç hastalarda komplikasyon oranı daha düşük olarak bildirilmiştir (1,3,8,12). Timektomi sonrası patoloji bulguları timektomiye alınan cevapla ilişkilidir. Hiperplastik timus en yüksek komplet remisyon oranına sahipken timomalı hastalarda bu oran en düşüktür (1,6,14). Hangi stagedeki hastaların timektomiden daha fazla fayda gördüğü hakkında görüş birliği yoktur, bazı serilerde Osserman sınıflamasına göre (15) stage I ve stage II hastalarda daha iyi neticeler rapor edilmesine rağmen bazı yazarlarda stage I ve stage III'de daha yüksek komplet remisyon oranı saptanmıştır (5,12). Stage I'de medikal tedavininde çok başarılı olduğu bir gerçektir, sadece oküler tutulum gösteren hastalarda timektomi için başarısız sonuçlarda (4,7,14) bildirilmiş olmasına rağmen bu hastaların

2/3'ünün generalize tipe dönüştüğü düşünülürse, bu hastalarda timektomi yapılması gerektiğini savunanlar vardır (1,6). Bizim serimizde hastaların timektomiye cevapları ile yaş ve seks arasında bağlantı yoktu, stage I ve II'deki hastaların timektomiden fayda görme oranları (%86) genel toplama göre daha yüksekti. Timektominin MG'de başarısını etkileyen en etkili prognostik faktörlerden biri; Tanı konulması ile hastaya cerrahi uygulanması arasında geçen süredir. Tanı ve operasyon arasındaki sürenin uzun olmaması timektomiye cevabı olumlu etkileyen bir faktördür. Nieto ve arkadaşları (1) timektomi öncesi tanı süreleri kısa olan (8 aydan az) hastalarda timektominin daha iyi sonuç verdiğini rapor etmiş ve bunun en önemli prognostik faktörlerden biri olduğunu belirtmiştir. Bizim 2 hastamız dışında tüm hastalarda tanı konma ve medikal tedavi alma süreleri 10 aydan azdı. Bu 8 hastanın timektomiden fayda görme oranları (%87.5) genel ortalamaya göre daha yüksekti.

Bize göre timektomi MG'li tüm hastalarda yararlı bir uygulamadır. Seks, yaş ve hastalığın klinik derecesi belirgin prognoza sahip değildir. Tanı ve operasyon arasındaki sürenin kısalığı en önemli prognostik faktördür, bu nedenle MG teşhisi konulan tüm hastalara en kısa sürede cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Nieto I, Robledo JP, Pajuelo MC, Montes JA, Giron JG, Alonso JG. Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: Review of 61 cases. *Ann. Thorac Surg.* 1999; 67:1568-71
- Tsuchida M, Yamato Y, Souma T, Yoshiya K, Watanabe T, Aoki T. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1563-7
- Trastek VF, Shields TW. Surgery of the thymus gland, In; Shields WT (ed) *General Thoracic Surgery*, 4 th ed., Philadelphia: William & Wilkins 1995; 1770-1801
- Blossom GB, Ernstoff RM, Howell GA, Bendick PJ, Glover JL. Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 1993; 128:855-62
- Nussbaum M, Rosenthal G, Samaha F, Grivalsky H, Qian J, Schmerler M. Management of myasthenia gravis by extended dissection. *Surgery* 1992; 112:681-8
- Frist WH, Thirumalai S, Doehring CB, Merrill WH. Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factors influencing outcome. *Ann. Thorac Surg* 1994; 57:334-8
- Hatton PD, Diehl JT, Daly BDT, Rheinlander HF. Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15 year review. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:838-40
- Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE, Payne WS. The value of thymectomy in myasthenia gravis: A computer-assisted matched study. *Ann Surg* 1976; 184:453-58
- Wakata N, Fujioka T, Nishina M, Kawamura Y, Kobayashi M, Kinoshia M. Myasthenia gravis and invasive thymoma. *Eur. Neurol* 1993; 33:115-20
- Bril V, Kojic J, Ilse WK, Cooper JD. Long-Term clinical outcome after transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1520-2
- Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann. Thorac Surg* 1996; 62:853-9
- Papatestas AE, Genkis G, Kornfeld P, Eisenkraft JB. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann. Surg.* 1987; 206:79-88
- Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: Report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939; 110:544
- Mulder DG, Graves M, Herrman C. Thymectomy for myasthenia gravis: recent observations and comparisons with past experience. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:551-5
- Osserman KE, Genkis G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971; 38:497-537