**T.C.**
**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**
**GÖĞÜS CERRAHİSİ**
**ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Yener YÖRÜK

# TİMOMA OLAN VE OLMAYAN MYASTENİK OLGULARDA TİMEKTOMİ SONUÇLARI

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. İlkay ALBAYRAK**

**EDİRNE-2009**

## TEŞEKKÜR

Göğüs Cerrahisi asistanlık dönemim süresince eğitimime sağladığı sınırsız imkanlar, verdiği emek, her konuda destek ve yolgöstericiliği ile beni yetiştiren, öğrencisi olmakla her zaman gurur duyacağım değerli hocam Prof.Dr.Yener YÖRÜK'e, bizlere duyduğu güven ile sahip olduğu sonsuz cerrahi birikimini bizlerle paylaşan ve yetişmemde çok büyük emeği olan değerli hocam Yrd.Doç.Dr.Rüstem MEMEDOV'a, kısa bir süreçte yetişmemde büyük katkıları olan değerli ağabeyim Yrd.Doç.Dr.Altemur KARAMUSTAFAOĞLU'na, birlikte çalıştığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, tüm fedakarlıklarla beni bugünlere getiren ve desteklerini hiç esirgemeyen aileme, varlıklarıyla bana güç veren eşim Op.Dr.Doğan Albayrak'a ve oğluma teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER


**GİRİŞ VE AMAÇ** ..... **..1**

**GENEL BİLGİLER** ..... **..3**

- **TİMUS MORFOLOJİSİ** ..... **..3**
- **TİMUS FONKSİYONLARI** ..... **..4**
- **TİMUS TÜMÖRLERİ** ..... **..4**
- **TİMOMA-MYASTENİA GRAVİS İLİŞKİSİ** ..... **..6**
- **MYASTENİA GRAVİS** ..... **..7**
- **MYASTENİA GRAVİS TEDAVİSİNDE CERRAHİ** ..... **13**

**GEREÇ VE YÖNTEM** ..... **19**

**BULGULAR** ..... **26**

**TARTIŞMA** ..... **33**

**SONUÇLAR** ..... **39**

**ÖZET** ..... **41**

**SUMMARY** ..... **43**

**KAYNAKLAR** ..... **45**

# SİMGE VE KISALTMALAR

**AchR** **:** Asetilkolin reseptörü

**AKE** **:** Antikolinesteraz

**BT** **:** Bilgisayarlı Tomografi

**EMG** **:** Elektromyelografi

**IVIG** **:** İntravenöz İmmunglobulin

**MG** **:** Myastenia Gravis

**PE** **:** Plasma Exchange

**VATS** **:** Video Assisted Thoracoscopic Surgery

# GİRİŞ VE AMAÇ

Myastenia Gravis (MG), nöromuskuler kavşağın postsinaptik membranındaki nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı oluşan antikorlar ile karakterize otoimmun bir hastalıktır. Hastalık ile timus glandı arasında ilişki 1900'lü yılların başından itibaren bilinmekle birlikte, Blalock 1940'lı yılların başından itibaren MG tedavisinde timektomiyi rutin hale getirmiştir (1). Günümüzde medikal tedavilerdeki gelişmelere rağmen MG'de timektominin yeri konusunda tam bir görüş birliği mevcuttur. Ancak hastaların seçimi, operasyonun zamanlaması ve özellikle minimal invaziv yaklaşımların gelişiminden sonra en uygun operasyon tekniğinin belirlenmesi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Timektominin hastalığın hangi evresinde daha yararlı olduğu ve operasyona yanıt açısından prognozu belirleyen faktörlerin tespiti de hastalığın tedavisinde üzerinde tartışılan diğer noktalardır (2).

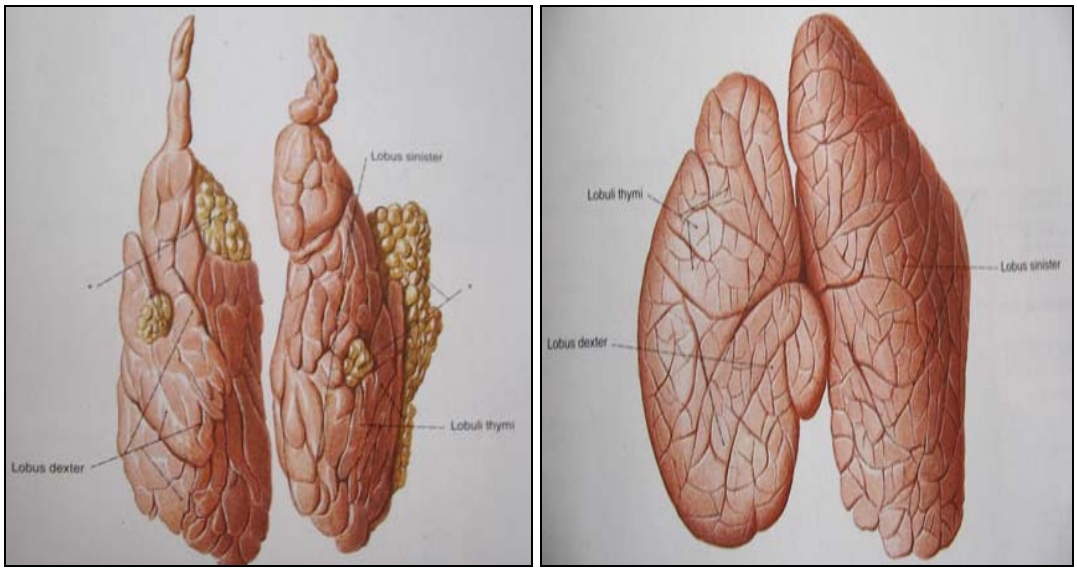
Bizim çalışmamızda amaç; uyguladığımız standart cerrahi teknik olan genişletilmiş transsternal timektomi sonrasında elde ettiğimiz klinik yanıtın, yanıtı etkileyen faktörlerin ve operasyon için en uygun zamanın belirlenmesidir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların timektominin başarısını önceden belirlemeyi sağlayan etmenlerin aydınlatılmasına katkıda bulunacağına inanılmaktadır.

# GENEL BİLGİLER

## TİMUS MORFOLOJİSİ

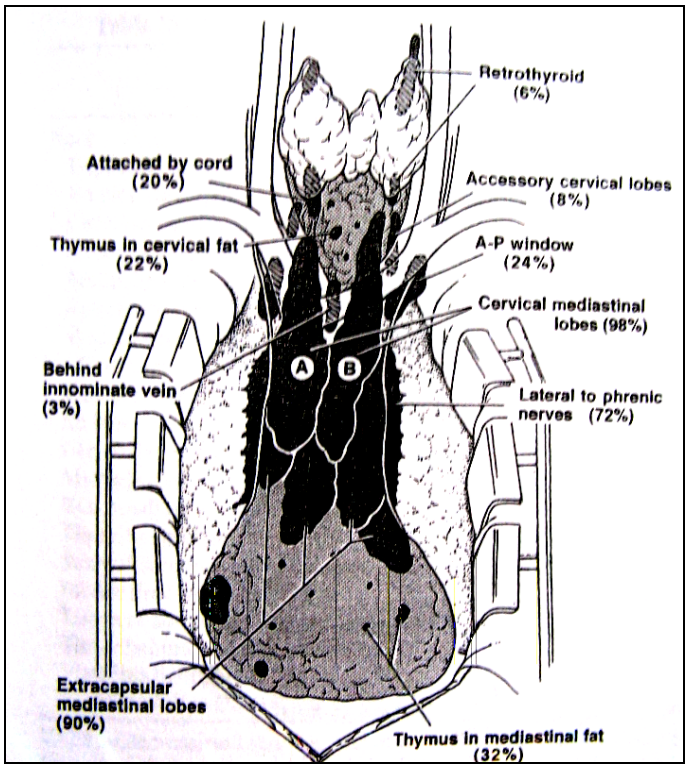
### Anatomi

Timus, ön mediastende yerleşmiş olan, birbirine gevşek bağdoku ile bağlı asimetrik iki lobdan oluşan bir bezdir. Alt sınırı 4. kıkırdak kostaya kadar ulaşır. Önde sternum, üst dört kıkırdak kosta, sternohyoideus ve sternothyroideus kasları ile, arkada trakea, sol v.brachiocephalica, arcus aorta ve pericardium ile komşuluk yapar. Anatomik olarak kabaca 'H' harfi şeklindedir (Şekil 1).




**Şekil 1. Timusun genel anatomik görünümü (3)**

Alt uçları perikard üzerine uzanırken, üst uçları ise boyuna uzanarak tirotimik ligamana tutunur. Buna ek olarak değişik boyutlarda ve şekillerde timik yapılara boyundan diafragmaya kadar bütün mediastinal doku içinde rastlanabilir (4,5). Bez dışı timik dokunun yerleşim varyasyonları Jaretzki ve Wolft tarafından yayımlanmıştır ve timik dokunun lokalizasyonundaki servikal ve mediastinal varyasyonlar şematik olarak gösterilmiştir (Şekil 2) (6).




**Şekil 2. Ektopik timik doku lokalizasyonları (6)**

Arterleri; a. thoracica interna ve a.thyroidea inferior'un dallarıdır. Venleri arterleri takip ederler, vv.thymicae adını alırlar ve v.brachiocephalica sinistra, v. thoracica interna, v. thyroidea inferior'a açılırlar. Timus lenfatik drenajında afferent sistem bulunmamakta, efferentler ise parasternal lenf nodları ve trakeobronşial lenf nodlarına drene olmaktadır (4,5).

**Embriyoloji**

Timus 3. ve daha az oranda da 4. farengeal keselerden gelişmiştir. Her üç germinal yapraktan da elemanlar içerir. Endoderm kaynaklı epitel hücreleri timusun gevşek fibröz retiküler çatısını oluşturur. Çevreleyen mezenkimal hücreler de kapsülü meydana getirir. Kapsülün içeri doğru yaptığı girintilerle lobulasyon ve trabekülasyonlar meydana gelir.

Onuncu gebelik haftasında lenfoid hücreler timusta toplanır ve böylece korteks-medulla diferansiyasyonu oluşur (7).

**Histoloji**

Timusun temel yapı ünitesi lobüldür. Her lobül dışta korteks, içte medulla denilen farklı yapıdaki iki bölümden oluşur. Korteksde bol lenfosit ve seyrek epiteliyal hücre varken, medullada epiteliyal hücreler daha fazla, lenfositler ise daha azdır. Epitelyal hücrelerin medullada meydana getirdikleri özel yapılara ise Hassal Cisimcikleri adı verilir (4,5,7).

Timus puberteye kadar progresif olarak büyür ve daha sonra involusyona başlar. Yaşla birlikte timik parankim, yağ dokusu ile yer değiştirir. İleri yaşlarda atrofiye uğrar ve yağ dokusu içinde büzüşmüş, fusiform şekilli epitelyal hücre adacıkları halinde görülür (4,5,7).

## TİMUSUN FONKSİYONLARI

Lenfosit yapan lenfoepitelial bir organ olmasına karşılık, endokrin organlar ile yakın ilişkisi vardır. Hipofiz ön lobu somatotrop hormonu ve tiroksin, timusun gelişmesini uyarır; cinsiyet hormonları ise inhibe eder. Bugüne kadar özel bir hormonu elde edilememiştir. Gelişim çağında timus, lenfatik sistemin normal gelişmesi ve antikorların oluşmasında etkilidir. Ayrıca neonatal devrede lenfoid dokuların normal gelişmesi ile de ilgilidir. Timusun çıkarılması sonucunda lenfatik dokuda gelişim geriler, kanda lenfositler kaybolur ve antikorlar da yapılamaz. Medulladaki epitel hücrelerinin humoral faktörleri salgıladığı sanılmaktadır. Bunlardan biri olan lenfopoetin hem timus korteksindeki hem de diğer lenfoid organlardaki lenfosit yapımını uyarır. Kortekstekı lenfositler; kemik iliğinden kan yoluyla timusa geçerek çoğalmaya devam eden ana hücrelerden oluşur. Timus antikor yapımı ile ilgili hücrelerin farklılaştığı ilk merkez olarak da kabul edilmektedir. Hücresel bağışıklıktan sorumlu T-lenfositlerin yapım yeridir. Kan yoluyla timusa gelen farklılaşmamış lenfositler burada çoğalarak farklılaşırlar. Timus özellikle C vitamini olmak üzere, bir vitamin deposudur. İmmunizasyonun oluşmasında bu depodan vitamin harcanmakta ve sonra tekrar depo edilmektedir (4,5).

## TİMUS TÜMÖRLERİ

Timik tümörler neredeyse tamamen anterior mediastende yerleşimlidirler ve erişkinlerde anterior mediasten tümörlerinin %47'sini oluşturdukları bildirilmiştir. Timik epitelyal hücrelerden köken alan timomalar bunların içerisinde büyük bir çoğunluğu

oluşturmaktadır. Timik tümörlerin sınıflandırılması çok çeşitli tümör tipleri görülmesi nedeniyle tartışılmış olsada en çok kabul gören Rosai ve Levine'nin sınıflaması olmuştur (Tablo 1) (8).

**Tablo 1. Timik tümörlerin histopatolojik sınıflaması (8)**

| |
|---|
| **Timoma** |
| **Timik Karsinom** |
| Yassı Hücreli Karsinom |
| Lenfoepitelyoma Benzeri Karsinom |
| Bazaloid Karsinom |
| Mukoepidermoid Karsinom |
| Sarkomatoid Karsinom |
| Mikst Yassı Ve Küçük Hücreli Karsinom |
| Berrak Hücreli Karsinom |
| Diğer Epitelyal Karsinomlar |
| **Nöroendokrin Hücre Kaynaklı Tümörler** |
| Karsinoid Tümör |
| Küçük Hücreli Karsinom |
| **Germ Hücre Kaynaklı Tümörler** |
| Seminom |
| Embriyonel Karsinom |
| Endodremal Sinüs Tümörü |
| Teratom |
| Koryokarsinom |
| Kombine Germ Hücreli Tümörler |
| **Lenfoid Hücre Kaynaklı Tümörler** |
| Hodgkin Lenfoma |
| Non-Hodgkin Lenfoma |
| **Timolipoma** |
| **Timusun Metastatik Tümörleri** |

**Timoma**

Timoma timik epitelyal hücrelerin en sık görülen tümörüdür. İnsidansı 100.000'de 0.15 olup, hastaların çoğu tanı sırasında 40-60 yaş arasındadır ve cinsiyet dağılımı eşittir (9). Timomalar benign sitolojik yapılarına karşın lokal invazyon gösterebilen veya metastaz yapabilen tümörlerdir. Bu nedenle tüm timomaların malignite potansiyeline sahip olabileceği gözönünde tutulmalıdır (10). Genel olarak timomalar için pek çok sınıflama tanımlanmıştır. Bernatz'ın geniş kullanım alanı bulan histolojik timoma sınıflamasının ardından, Levine ve Rosai 1978'de klinik olarak daha kullanışlı klinikopatolojik bir sınıflama tanımlamışlardır (11,12).

Dünya Sağlık Örgütü 1999'da morfoloji ve lenfosit/epitel hücre oranına dayanan bir histolojik sınıflama için konsensus sağlamış ve bunu 2003' te güncellemiştir (13).

1981'de Masaoka kapsül invazyonu, çevre dokulara invazyon ve uzak metastaz kriterlerini ortaya koyan anatomik bir sınıflama önermiştir. Pek çok çalışmada morfolojik evreleme sistemleriyle tümör invazyon ve prognozunun korele edilmesine çaba harcanmıştır, ancak 1994' te revize edilen Masaoka evreleme sistemi günümüzdeki tedavi yaklaşımlarına göre en yaygın kabul gören evreleme sistemidir (14-17).

En modern cerrahi serileri evre I ve II timomalarda yaşam süresi açısından kapsül invazyonuna rağmen, fark göstermemiştir. Evre I ve II arasında patolojik farklılık olsa da tam rezeksiyon sonrası çok az klinik fark vardır. Toraksın bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri ile Masaoka evre I ve II' yi ayırmak imkansız olmasa da çok zor olduğundan preoperatif ayırma değersizdir ve her iki evre için tam cerrahi rezeksiyon önerilir. Cerrahinin temelinde tam (en-bloc) tümör rezeksiyonu ve üst servikal uçların ve çevre mediastinal yağın çıkartılmasıyla komplet timektomi ve frenik sinir hasarı veya intraplevral dağılımdan kaçınma bulunur (18). Patolojik evre I timomanın tam cerrahi eksizyonunu takiben mükemmel uzun yaşam süresi beklenir ve ankapsüle noninvaziv tümörlerin rezeksiyonundan sonra adjuvan kemoterapinin ek yarar sağlamadığı görülmüştür. Patolojik olarak kapsüler invazyon saptanmış evre II timomalar için tam cerrahi eksizyon sonrası adjuvan radyoterapi, prospektif klinik çalışmalar olmasa da, standart tedavi olarak kabul ediliyordu (19). Ancak yeni yapılmış retrospektif çalışmalar evre II timomalarda tam rezeksiyon sonrası adjuvan radyoterapi yapılmasının sonuçta anlamlı fark oluşturmadığını göstermiştir (20-25). Modern serilerde en sık karşılaşılan problem olan plevral nüksler adjuvan mediasten radyoterapisiyle engellenememektedir. Torasik radyasyona bağlı potansiyel morbidite ve maliyetten kaçınmak için postoperatif radyoterapi kararı vermede tümör histolojisi ve cerrahın görüşü dikkate alınmalıdır (10).

Hastaların çoğunda iyi bir uzun vadeli prognoz beklense de, timoma tedavisi başarıyla yapılmış hastaların %28' inde ikinci primer kanser gelişmektedir (26,27). Bu ilişkinin nedeni bilinmemekle birlikte timoma hastalarında ikincil kanser gelişimi ve 5 yıldan sonra nüks oluşturma riskine karşı dikkatli ve uzun vadeli takip gerekmektedir (10).

## TİMOMA – MYASTENİA GRAVİS İLİŞKİSİ

Pek çok immun bozukluk timoma ile ilişkilidir. Timustaki lenfositlerin anormal düzenlenmesi otoimmunite ve/veya immun yetmezlikle sonlanabilir. Otoimmunite diğer

dokulardaki antijenlerin timomayla ilişkili antijenlerle çapraz immunitesi ile de görülebilir. Sonuç olarak çoğu uç organ etkilenebilir ve timoma tanılı her hangi bir hastada birden fazla immunolojik bozukluk saptanabilir. Timomayla en sık birliktelik gösteren otoimmun hastalık MG'tir. Bildirilen serilerde timomalı hastaların yaklaşık %30-65' inde MG saptanmıştır (10). Buna karşılık, MG'li hastaların %10-15' inde timoma vardır. Timomayla ilişkili MG olan hastalar değişik nöromuskuler antijenlere karşı, özellikle asetilkolin reseptörü (AchR) ve çizgili kas antijeni titin'e karşı, otoantikorlar oluşturabilirler (28,29). Timoma hastalarının %28' inde MG dışında bir immun hastalık görülür. En sık olarak saptananlar ise saf eritrosit aplazisi, sistemik lupus eritematozus ve hipogammaglobulinemidir (10).

Myastenia Gravis, eritrosit aplazisi veya hipogamaglobulinemi gibi hastalıklarda asemptomatik timoma olasılığını uzaklaştırmak için Toraks BT taraması yapılmalıdır. Buna karşılık kolay yorulma, kas güçsüzlüğü, diplopi, ptozis ve dizartri gibi MG ile uyumlu semptomlar, anterior mediastinal kompartmanda kitlesi olan hastalarda araştırılmalıdır. Özellikle cerrahiye alınacak hastada eğer MG şüphesi varsa nörolojik konsultasyon istenmelidir. Çünkü uygun perioperatif yaklaşımla ciddi respiratuar morbidite minimalize edilebilir (10).

**MYASTENİA GRAVİS**

Myastenia Gravis, nöromuskuler kavşağın postsinaptik membranındaki nikotinik AchR'ne karşı oluşan antikorlar ile karakterize otoimmun bir hastalıktır (30). İlk kez 1672' de Willis tarafından 'değişken kas güçsüzlüğü' olarak tanımlanmıştır. Hastalık için MG ismini ilk kullanan ise 1895'de Jolly olmuştur (31).

Hastalığın esas özelliği, özellikle beyin sapı motor nükleusları tarafından innerve edilen belli istemli kasların değişkenlik gösteren zaafıdır. Süregelen aktivite sırasında güçsüzlüğün ortaya çıkması, istirahatle gücün çabucak yerine gelmesi ve antikolinesteraz (AKE) ilaçların verilmesi sonrasında kas gücünün dramatik olarak düzelmesi zaafın diğer özellikleridir (31).

Myastenia Gravis insidansı 4-15/ milyon/ yıl, prevalansı ise 45-150/ milyon arasında değişmektedir. Genç kadınlarda erkeklere oranla 4-5 kat daha sık rastlanırken, yaş ilerledikçe kadın erkek oranı eşitlenmektedir. En sık ortaya çıkış yaşı kadınlarda 20-30 yaş arası ve 50 yaş üzeri, erkeklerde ise 50 yaş üzeridir. Myastenia Gravis bir yaşın altında görülmez (32).

**Myastenia Gravis Fizyopatolojisi**

Myastenia Gravis'de hedef, iskelet kaslarının nikotinik AchR'dir. Myastenia Gravis hastalarının %80-90'ında AchR'e karşı antikor tespit edilmektedir. Anti-AChR antikorları birkaç yoldan reseptör sayısının azalmasına neden olur. Bunlardan en önemli iki yol kompleman aracılığıyla postsinaptik membran harabiyeti ve antikorların birleştirdiği (cross-linking) reseptörlerin daha hızlı harabolmasıdır. Daha az önemli olmakla birlikte asetilkolin birleşme yerlerinin fonksiyonel olarak blokajı da sözkonusudur. Bazı hastalarda anti-AChR antikorları gösterilemez, ancak pasif transfer ile hastalığın geçirilebilmesi bu hastalarda da otoantikorların varlığına kanıttır (31,32).

Anti-AChR antikorları B lenfositleri tarafından yapılır, ancak otoimmun cevabın oluşmasında yardımcı T lenfositlerinin de katkısı gerekmektedir (T hücresine bağımlı humoral immun cevap). Otoimmun yanıtın nasıl başladığı bilinmemektedir. Myastenia Gravis'li hastaların yaklaşık %10'unda timoma, %70 kadarında timus hiperplazisi bulunması ve hastaların önemli bir kısmının timektomiden yararlanması dikkatleri timus üzerine çekmiştir. İmmunolojik olarak kendi antijenlerine cevap veren zararlı T hücrelerinin elimine edildiği yerin timus olması, burada yüzeylerinde AChR taşıyan myoid hücrelerin bulunması, timik lenfositlerin anti-AChR antikoru sentez edebilmeleri, timomalarda AChR veya bazı subünitelerine benzeyen bir protein ekspresyonu olması gibi özellikler timusun önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (31,32).

Myastenik bir kavşakta birçok reseptör harabolmuş ve birleşen asetilkolin-AChR miktarı azalmıştır. Bunun sonucu bu kavşaklarda son plak potansiyeli düşer ve bunların bir kısmında son plak potansiyelleri aksiyon potansiyeli oluşturacak amplitüde erişemez. Birçok kavşakta aksiyon potansiyeli oluşamazsa kas zaafı ortaya çıkar. Myastenia Gravis'de görülen yorulma fenomenini ise patolojik postsinaptik durumun fizyolojik presinaptik durumla birleşmesi ile açıklayabiliriz. Gelen ilk impulsta bol miktarda asetilkolin salgılanacağından birçok reseptör harabolmuş olsa bile yine de salgılanan asetilkolinin sağlam kalmış reseptörlerle birleşme olasılığı yüksektir; dolayısıyla, yeterli sayıda kas lifinde aksiyon potansiyeli oluştuğundan ilk impulsta kas zaafı olmaz. Fizyolojik olarak her yeni gelen impulsta serbest kalan asetilkolin miktarı azalacağından son plak potansiyeli artık birçok kavşakta aksiyon potansiyeli oluşturacak düzeye erişemez ve zaaf ortaya çıkar (31,32).

**Myastenia Gravis Kliniği**

Hastalık çoğu zaman oküler belirtilerle, en sık da ptozisle başlar. Buna diplopi eşlik eder ya da birkaç gün veya hafta içinde eklenir. Olguların küçük bir bölümünde (%10) hastalık oküler kaslara sınırlı kalır (33). İki yıl sadece oküler belirtilerle seyreden MG'in artık oküler dışı kaslarda belirti verme olasılığı çok azdır ve Oküler MG'den sözedilir. Hastaların çoğunda ise oküler bulgulara kısa zamanda bulber (orofarengeal) kaslar ve ektremite kaslarına ait belirtiler eklenir. Bu durumda ise hastalık Jeneralize MG adını alır. Bulber belirtiler konuşma, yutma ve çiğneme güçlüğü, hastalığın en ağır halinde de solunum zorluğudur. Ağır bulber tutulumu olan hastalarda solunum kaslarının etkilenmesine bağlı olarak solunum sıkıntısı ortaya çıkması 'myastenik kriz' olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın klinik bulguları Osserman tarafından geliştirilen bir skala ile derecelendirilmiştir. Osserman sınıflandırılması modifiye edilerek Osserman ve Genkins sınıflandırması elde edilmiştir (Tablo 2) (31,32).

**Tablo 2. Osserman ve Genkins Sınıflandırması (32)**

| ERİŞKİN MG | |
|---|---|
| Grup I: Oküler MG. | -Sadece oküler kaslar ile sınırlı<br>-%40 hastada jeneralize gruba geçiş<br>-Periferik kas gruplarında elektromyelografi sonuçlarının (+) olabildiği |
| Grup IIa: Hafif jeneralize MG | -Kranial, ekstremite ve gövde kaslarını tutan<br>-Solunum kaslarının korunduğu<br>-AKE tedaviye iyi yanıt alınan<br>-Düşük mortalite |
| Grup IIb: Orta derecede ciddi jeneralize MG. | -Belirgin diplopi ve ptozis<br>-Bulber kas tutulumu olan; disartri, disfaji, beslenme zorluğu<br>-Ekstremitelerde zayıflık<br>-Egzersiz intoleransı |
| GrupIII: Akut fulminan MG. | -Hastalığın aniden ortaya çıkması<br>-En ciddi semptomların 6 ay içinde görülmesi<br>-Erken dönemde solunum kasları tutulumu<br>-Bulber, ekstremite ve gövde kaslarında ciddi zayıflık<br>-AKE tedaviye düşük yanıt<br>-Sık tekrarlayan krizler<br>-Yüksek mortalite<br>-Diğer gruplardan daha sık timoma görülme insidansı |
| Grup IV: Geç ciddi hastalık | -Hafif hastalıktan ciddi tabloya 2 yıl içinde geçiş<br>-Yüksek timoma insidansı<br>-Rölatif olarak kötü prognoz |

Ptozis çoğu kez unilateraldir, bilateral olduğu zaman da asimetrik olması dikkati çeker. Ekstraoküler kas tutulumu genellikle bilateraldir ve belli bir paterne uymaz. Genellikle bilateral olan yüz zaafı hastalarda ağzın horizontal yerine vertikal yönde kayması şeklinde tipik bir gülüşe neden olur (myastenik 'snarl'). Bulber tutulumu olanlarda dil, yumuşak damak, masseter ve boyun kaslarında zaaf görülür, nazone konuşma dikkat çekicidir. Ekstremite kaslarındaki zaaf kollarda proksimal ve distal, bacaklarda ise daha çok proksimal kasların tutulması şeklindedir. En çok zaaf bulunan kaslar triceps, el parmak ekstansörleri ve iliopsoastır. Deltoid ve hamstringler de sık tutulan kaslardandır. Bu kaslardaki zaafı ortaya çıkarmak için hastalara yukarda anlatılan bitkinliği ortaya çıkarıcı testler (bir süre yukarıya bakmak ya da kolları havada tutmak gibi) yaptırmak gerekebilir. Muayene bulguları motor alana sınırlıdır (31,32,34).

**Myastenia Gravis Tanısı**

Tanıda kısa etkili edrophonium chloride veya daha uzun etkili neostigmin bromide kullanılır. Edrophonium chloride etkisi birkaç saniyede başlar ve birkaç dakikada sona erer. Neostigmin bromide etkisi ise 20 dakika kadar sonra başlar ve 2 saat sürer. Bu testler motor nöron hastalığı ve poliyomiyelit gibi bazı hastalıklarda hafif pozitif olabilir ama genellikle cevap MG'de olduğu gibi net ve tekrarlanabilir değildir (31,32).

Tanıda elektromyelografi (EMG) ve anti-AChR tayini de çok yararlıdır, ancak bunların negatif sonuç vermesi MG tanısını reddettirmez. Tanıda en çok zorluk çıkaran oküler MG'dir. Bunlarda bazen ptozis ve göz hareket bozukluğu AKE ilaçlara cevap vermez; sıklıkla ardışık sinir uyarım testlerinde kas aksiyon potansiyel amplitüdündeki tipik düşme (myastenik dekrement) saptanmaz ve yine olguların yarısında anti-AChR antikoru gösterilemez. Bu durumda tek destekleyici test tek lif EMG'sidir ki ender olarak o da normal sonuç verebilir. Öykü MG'yi kuvvetle düşündürüyorsa bu tanıdan kesinlikle vazgeçmemek gerekir. Tek lif EMG'si ile 'jitter' ölçümü MG tanısında kullanılan bütün testlerin en duyarlı olanıdır. Hemen bütün myasteniklerde artmış 'jitter' bulunur. Tek lif EMG'si, ardışık sinir uyarımı ile dekrement bulma olasılığının oldukça düşük olduğu oküler MG ve çok az bulguları olan hafif jeneralize olgularda özellikle çok yararlıdır. Anti-AChR antikorları da MG için oldukça özgündür. Bu antikorlar jeneralize MG'lilerin %85 kadarının serumunda saptanabilir. Timomalı hastaların hemen tümünde pozitif bulunur. Oküler MG'te pozitiflik oranı sadece %50'dir. Bazı hastalarda ise bir keresinde negatif olduğu halde daha sonra pozitif bulunabilir. Bu nedenle antikor negatif olan hastalarda daha sonra birkez daha testi yinelemek yerinde

olur. Anti-AChR antikorları hep negatif kalanlara ‘sero-negatif MG’ denir. Bazı çizgili kas antikorlarının MG’in alt gruplarının tanımlanmasında işe yarıyabileceğini düşündüren çalışmalar vardır (31,32).

**Myastenia Gravis Tedavisi**

AKE’lar, timektomi ve immunsüpresif ilaçlar, eskiden %30 mortalitesi olan MG’in prognozunu tamamen değiştirmiş, hastalara normal bir yaşam sürme şansını vermiştir. Hastalığın relaps ve remisyonlarla gitmesi, ayrıca ağırlık derecesinin her hastada farklı olması tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Kontrollü klinik çalışmaların azlığı da gözönüne alınırsa ilaçların hangi kombinasyon halinde ve hangi dozda kullanılacağı hakkında kesin formüller öne sürmenin mümkün olmadığı kolayca anlaşılır. Tedavinin doktora ve hastaya göre bazı değişiklikler göstermesi kaçınılmazdır (31,32,35).

**Antikolinesterazlar:** AKE’lar, asetilkolinin yıkılmasını engelleyerek sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasını sağlar. Günlük tedavide en sık kullanılan piridostigmin bromid’in 60 mg’lık oral formudur. Etkisi 15-30 dakikada başlar, 1-2 saatte maksimuma erişir ve 3-4 saat sürer. Oral olarak kullanılabilen ve piridostigmin bromid’den çok az farkları olan diğer preparatlar neostigmin bromide ve ambenonium klorid’dir. AKE’ı belirtiler ortaya çıkmaya başladığı zaman almak gerekir. İlacı aldıktan 1-2 saat sonra belirtilerin azalması veya kaybolması beklenir. Hastalığın ağırlığına göre günde 1-8 draje arası almak çoğu zaman yeterlidir. İmmünsüpresif başlanmışsa amaç, immünsüpresif ajan etkisini gösterdikçe AKE’ı azaltmak ve hasta remisyona girdiğinde kesmektir. Hastanın kliniği bozulduğunda AKE’a yeniden başlanabilir. AKE dozunun dinamik olarak değiştirilmesi gerekmektedir (31,32).

**Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler hastaların büyük çoğunluğunda tamamen düzelme sağlar. Bu düzelme 4-6 hafta içinde görülür, ayrıca düzelme süreci daha da uzayabilir. En çok prednizolon kullanılır. Hastaların bir bölümünde prednizolon başlanıldıktan 7-10 gün sonra kas zaafı geçici olarak artabilir. Özellikle bulber zaafı olan hastada bu nedenle denge tümüyle bozulabilir ve solunum güçlüğü belirebilir. Bu bakımdan prednizolonu düşük dozda başlayıp birkaç günde bir yükselterek istenilen düzeye çıkmak daha emniyetli bir yoldur. Amaçlanan doz 1 mg/kg/gün civarındadır. Prednizolon başlandıktan sonra hastada bariz bir iyileşme elde edilince ilaç dozu düşürülmeye başlanır. Doz düşürme ilacı günaşırı vermeye yönelik olarak yapılır ve doz azaldıkça düşürme temposu da yavaşlatılır. Prednizolon günaşırı 10-20 mg gibi bir idame dozunda sürekli olarak tutulur.

Prednizolon düşürülürken ya da kestikten sonra alevlenme olursa yeniden yüksekçe bir doza çıkarak vermek ve yeni bir immunsüpresif ilaç eklemeyi düşünmek gerekir (31,32).

**Diğer immunsupresif ilaçlar:** Azathioprine, kortikosteroid alamayan hastalarda, kortikosteroid dozu düşürülürken alevlenme olduğunda, kortikosteroid dozu hızlıca düşürülmek istendiğinde tedaviye eklenebilir. Bazı durumlarda (özellikle yaşlılarda) azathioprine prednizolon ile eşzamanlı başlamanın avantajları olabilmektedir. Doz 2.5 mg/kg/gün olarak hesaplanır. Etkisi geç (en az 6 ay sonra) çıktığından verildiği ilk aylarda yararı beklenmemelidir. Cevap alındıktan sonra yavaş olarak düşürülür ve genellikle düşük bir dozda tutulur. Azathioprin'e göre daha az kullanılan Cyclophosphamide ve Cyclosporine-A, etkileri daha çabuk ortaya çıkan ancak yan etkileri daha çok olan immunsüpresiflerdir (31,32).

**İntravenöz immünglobulin ve plazmaferez:** Myastenia Gravis tedavisinde intravenöz immunoglobulin (IVIG) 1984 yılından beri kullanılmaktadır. IVIG'in etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte immun yanıtı modüle ettiği düşünülmektedir. Myastenia Gravis'de IVIG ile olan klinik düzelme, dolaşımdaki AchR'e karşı gelişen otoantikor seviyesinin azalmasıyla uyumlu değildir. Antikorların asetilkolin reseptörlerine bağlanmasını engellediği ve bu sayede geçici olarak klinik düzelme sağladığı öne sürülmektedir. Günümüzde plazmaferez; myastenik krizde, klasik tedaviye yanıt vermeyen, kortikosteroid kullanımına bağlı olarak ciddi yan etki görülen, hızlı düzelmenin istendiği olgularda ve ağır neonatal MG'te seçilmektedir. Plasma exchange (PE) yöntemiyle plazmaferez 1976'dan beri MG'li olgularda hastalığın akut alevlenmeleri sırasında kullanılmaktadır. Fakat PE'in spesifite eksikliği ve ek kolloid verilmesine bağlı gelişen ciddi yan etkileri nedeniyle son yıllarda myastenik krizde, sadece immunoglobulinleri ortadan kaldıran selektif bir yöntem olan immunoadsorbsiyon plazmaferez (IAPP) kullanılmaya başlanmıştır (36). Birinin diğerine üstünlüğü kanıtlanmamış olmakla birlikte IVIG'in etkili olmayıp plazmaferezin etkili olduğu olgular bildirilmiştir. Diğer taraftan plazmaferezin yan etkileri (enfeksiyon, hipovolemi) IVIG'e göre daha çoktur. Bunlar, ani bozulmalarda kısa süreli olarak ya da diğer immunsüpresiflerle iyi kontrol altına alınamayan durumlarda uzun süreli olarak kullanılabilen tedavi şekilleridir. Birkaç gün içinde başlayan olumlu etki birkaç haftada sona ereceğinden bunların tek başına kullanılması sözkonusu değildir (31,32).

## MYASTENİA GRAVİS TEDAVİSİNDE CERRAHİ

Myastenia Gravİs ve timus glandı arasında ilişki ilk olarak, 1901 yılında Weigert tarafından yapılan otopsi çalışmalarında gösterilmiştir. 1912 yılında Sauerbruch 21 yaşında MG'li bir hastada genişlemiş timus bezini rezeke ederek hastanın bu rezeksiyondan fayda sağladığını bildirmiştir. Daha sonra 1939'da Blalock 24 yaşındaki bir hastada timus rezeksiyonu sonrasi MG'de tam iyileşme gözlediğini bildirmiştir. Bunlardan hereketle Blalock 1941'de MG'li bir hastada normal timus glandını rezeke ederek MG'nin klinik olarak düzeldiğini gözlemiş ve daha sonra 6 vakalık bir seri yayınlamıştır. Böylelikle timektomi, Blalock ve arkadaşları tarafından MG tedavisinde rutin hale getirilmiştir. Bu çalışmalardan sonra bütün dikkatler timus glandı üzerine yoğunlaşmıştır. Bugün için MG'de timektomi konusunda tam bir görüş birliği mevcuttur (1,2,37).

Embriyolojik olarak timusun myoid hücreleri, embriyolojik kas hücrelerine ileri derecede benzerlik gösterirler. Bu nedenle oluşan antikorlar kas dokusu üzerinde etki ederler. Myastenia Gravis'li hastalara timektomi uygulanması ile amaçlanan;

1.Antijen kaynağını ortadan kaldırmak,

2.Antikor üretimini yok etmek,

3. Nöromüsküler kavşağa sensitize olan 'killer-T' hücrelerini yok etmek

4. Periferal lenfositlerde antikor üretimini kolaylaştıran 'helper-T' hücrelerini ortadan kaldırmak,

5. Timik faktörün aktive ettiği kompleman reaksiyonunu durdurmak, olarak sıralanabilir (38).

Timus dokusunun alınması ile remisyon sağlanabilmesi, bazı mekanizmalarla açıklanabilir: a) timusun alınması, eğer timik myoid hücreler otoantijen kaynağı ise, antijenik stimulasyon için kaynağın yokedilmesini sağlar ve immun cevabın kaybına neden olur; b) timik lenfositlerin AchR antikorları salgılayabilme yeteneğine sahip olduklarını kanıtlayan in vitro çalışmaya göre, timektomi uygulandığında, bu B lenfositlerin orijini ortadan kaldırılmaktadır; c) timektomi ile, bilinmeyen bir şekilde, myastenik hastalardaki immün regülasyon bozukluğu düzelmektedir (39).

Myastenia Gravis'de timektominin hastalık başladıktan sonra 2 yıl içinde yapılması önerilmektedir. Eğer 2 yıl geçirilecek olursa nöromusküler kavşakta reseptör harabiyeti kalıcı olacağından bu aşamadan sonra yapılacak tedavinin pratik bir değeri kalmayacaktır. Ameliyat kararı hastalığın başladığı tarihten itibaren iki yıl içinde alınmalıdır. Bununla birlikte operasyonu hastalığın ciddi bir hal aldığı durumlarda öneren otörler de mevcuttur. Bunların

operasyonu oldukça geç önermelerinin nedeni timektominin yüksek mortalitesidir. Ancak bugün için timektomi büyük merkezlerde anestezi ve cerrahi tekniklerin ulaştığı düzey sayesinde mortalitesi düşük operasyonlar grubuna girmiştir. Ameliyat öncesi, ameliyat sırasında ve sonrasında nörolog, anestezi ve göğüs cerrahının tam bir işbirliği içinde olması hastalığın başarılı tedavisinde en önemli faktörlerden biridir (39,40).

**Myastenia Gravisli Hastada Anestezi Uygulaması**

**Preoperatif değerlendirme ve premedikasyon:** Myastenia Gravis'li hastaların preoperatif değerlendirmesinde hastalığın son dönemdeki seyri, etkilenen kas grubu, uygulanan ilaç tedavisi ve yandaş hastalıklara odaklanılmalı, solunum fonksiyon testleri incelenmelidir. Solunum kası veya bulber tutulum olan hastalarda aspirasyon riski yüksektir. Metoklopromid veya bir H2 reseptör blokeri ile premedikasyon yapılması bu riski azaltabilir, fakat bu konuda yapılmış kontrollü çalışmalar yoktur. Bazı MG'li hastalar solunum depresanlarına karşı çok duyarlı olduklarından opioid, benzodiazepin ve benzeri ilaçlar ile premedikasyon yapılmamalıdır (41,42).

**Anestetik ilaçların kullanımı:** Nöromusküler bloke edici ilaçlar motor son plaktaki nikotinik AchR'nde nöromusküler iletimi bloke ederek antagonist (nondepolarizan) veya agonist (depolarizan) olarak blokaj oluştururlar. Myastenik hasta tipik olarak nondepolarizan nöromusküler blokerlere duyarlıdır. Fasikülasyonu azaltmak veya hazırlık için düşük doz kullanımı bile uygun değildir, çünkü havayolunun devamlılığının kaybı veya solunum güçlüğü ile sonuçlanabilir. Bu hastalarda, D-tubokürarin, pankuronyum, pipekuronyum ve doksakurium gibi uzun etkili kas gevşeticilerden özellikle kaçınılmalıdır (41,42).

İnhaler anestezikler normal insanlarda kas gevşemesine neden olabilir. Myastenik hastalarda birbirlerinden farklılık gösterebilmekle birlikte isofluran, halotan ve enfluran, EMG incelemelerinde stimulus yanıtında azalmaya neden olabilmektedir. Sevofluran, EMG yanıtlarını deprese etmektedir. Myastenik hastada timektomi uygulaması için sevofluranın tek başına uygun kas gevşemesi sağlayabildiği bildirilmiştir (41,42).

Myastenia Gravis'li hastalarda barbitürat veya opioidlerin düşük dozlarıyla bile belirgin solunum depresyonu gözlenebilir. Etki süresinin kısa olması nedeniyle propofol tercih edilebilir. Genellikle uçucu ajanlara dayalı anestezi uygulaması tercih edilir. Uçucu bir ajanın tek başına kullanılması ile sağlanan derin anestezi trakeal entübasyon ve çoğu cerrahi işlemde gerekli relaksasyonu sağlamak için yeterli olabilir (41,42).

**Postoperatif değerlendirme:** Hastanın preoperatif durumu, cerrahi teknik ve rezidüel anestezik etkilere dayanarak ekstubasyon dikkatli bir şekilde planlanarak uygulanabilir. Postoperatif olarak MG'li tüm hastalar postanestezi bakım ünitelerinde veya cerrahi yoğun bakım ünitelerinde dikkatli izlenmelidir ve gerektiğinde solunum desteği yeniden sağlanmalıdır. Myastenia Gravis'li hastalarda en büyük risk postoperatif solunum yetmezliğidir. Altı yıldan daha uzun hastalık süresi, kronik solunum sistemi hastalığı, peak inspiratuar basıncın -25 cmH2O'dan az olması, vital kapasitenin 4 ml/kg'dan az olması ve pridostigmin dozunun 750 mg/gün'den fazla olması postoperatif ventilatör gereksinimi için risk faktörleridir (41,42).

**Timektomi İçin Uygulanan Cerrahi Teknikler**

**Standart timektomi:** Timoma şüphesi olmayan hastalarda tercih edilebilen bir tekniktir. Hasta sırtüstü ve kolları iki yana açık olarak yatırılır. Sternal çentikten 4. interkostal aralığa kadar cilt insizyonu yapılır. Bu insizyon ile timusun mediastinal parçası ve servikal uzanımı görülebilir. Mediastene ulaşınca bezin anterior yüzeyi ayırt edilir. Künt ve keskin diseksiyonla timus, perikard ve mediastinal plevradan serbestleştirilir. Sağ alt kutup, künt ve keskin diseksiyonla ayrılır ve kafaya doğru kaldırılır. Bir kez alt kutup mobilize edildiğinde ipsilateral üst kutup da tirotimik ligamana doğru serbestleştirilir, bağlanır ve kesilir. Daha sonra üst ve alt kutuplar mediale doğru çekilir ve internal mammarian arterden gelen yan dallar tespit edilerek bağlanır. Aynı manevralar sol taraftaki kutuplara da uygulanır. Dört kutubun mobilizasyonu ve perikard etrafındaki yağlı doku çıkarıldıktan sonra sol innominat vene dökülen veni bulunur ve bağlanır. Total timektomiyi takiben eğer plevra açıldıysa toraks dreni konulması gerekmektedir. (34).

**Genişletilmiş transsternal timektomi:** Masaoka 1975 yılında genişletilmiş transsternal timektomiyi tarif etmiştir (43). Genişletilmiş transsternal timektomi operasyonunun amacı timus ve tüm çevre mediastinal yağlı dokunun mümkün olduğunca geniş ve güvenli bir biçimde çıkarılmasıdır. Hasta sırtüstü ve kolları iki yana açık olarak yatırılır. Orta hat sternotomi insizyonu yapılarak komplet sternotomiyle mediastinuma ulaşılır. Diseksiyonun genişliği yukarda tiroidin alt pollerine, altta diafragmaya ve posteriorda bilateral frenik sinire kadardır.

Genellikle diseksiyon anterior mediastinal adipoz dokunun alt ucundan başlar ki bu doku diafragmanın üst yüzeyine lokalize olmuştur. Adipoz dokunun diyafragma ve

perikarddan künt diseksiyon ile ayrılması kolayca uygulanabilir. Daha sonra, bilateral olarak adipoz dokudan ayrımı yapılır ve frenik sinirler izlenir böylece posterior sınır tanımlanır. Plevranın arkasında bazen mediastinal yağlı doku intraplevral adipoz doku ile birleşir. Bu tip vakalarda her iki bölgenin yağlı dokusu bitişik plevra ile beraber çıkartılmalıdır.

Her iki taraftaki adipoz dokular yukarı doğru diseke edildiğinde, bunlar timusla birleşir. Akciğer hilusundaki adipoz doku genellikle rezeke edilmez. Mediastenin üst tarafında timusun lateralindeki yağlı doku dikkatlice diseke edilmelidir. Bu dokulara traksiyon uygulanmamalıdır, çünkü traksiyon uygulandığında frenik sinirler kolaylıkla hasar görebilir. Mediastenin ortasındaki veya posteriordaki yağlı doku (aortapulmuner pencere) rezeke edilmez. İnternal torasik arterden kaynaklanan timik arterler bulunduğunda diseke edilip, bağlanıp, kesilmelidir. Böylece timus ve mediastinal yağlı doku yukarı doğru blok halinde döndürülür ve timik ven veya çoğunlukla birden çok ven brakiosefalik venden diseke edilerek ayrılır. Timusun üst polleri enkapsüle edilince çevre dokudan ayırmak kolaydır. Üst poller tiroide doğru çekilir ve tiroidden diseke edilir (34).

**Transservikal timektomi:** Transservikal timektomi tekniğinin amacı timus dokusunun komplet olarak ve postoperatif dönemde solunum fonksiyonlarının korunarak çıkarılmasıdır. Hasta sırtüstü yatar pozisyonda kollar yanda ve başı hiperekstansiyonda olacak şekilde masaya alınır. Servikal ekstansiyonu arttırmak için hastanın omuzlarının altına destek konulması gereklidir. Ayrıca gerektiğinde sternotomi yapılacakmış gibi hazırlıklı olunmalıdır. Sternal çentiğin 1 cm üzerinden yaklaşık 5-6 cm'lik cilt insizyonu yapılır. Subplatizmal planda ilerleyerek, üstte tiroidin altından, altta sternal çukurun altına girebilecek diseksiyon planı oluşturulur. Manibriumun altında interklavikuler ligaman divize edilir. Orta hatta strap kaslar ayrılarak, timus bezinin üst kutupları bulunur ve ekstrakapsüler planda prepare edilerek tirotimik ligaman seviyesinde ayrı ayrı divize edilir. Üst kutuplar askı iplikleriyle bağlanarak ekartmanda kullanılır. Timus, manibriumun arka yüzeyinden künt ve keskin diseksiyonla ayrılır. Timus öne doğru eleve edilerek, sol brakiosefalik ven ile ilişkisi ortaya konulur. Operasyonun bu aşamasında transservikal timektomi için geliştirilen özel timektomi ekartörü (Cooper timektomi ekartörü) yerleştirilir. Omuz altındaki destekler alınarak, askıda olan manibrium sayesinde operasyon sahası tam olarak görüntülenebilir. Timik ven divize edilir ve timus posteriorundan yapılan künt diseksiyonla perikarddan sıyrılır. Her iki tarafta timus mediastinal plevradan dikkatlice ayrılır fakat frenik sinire özen gösterilir. Bezin alt kutupları artık seçilebilir ve perikardiofrenik oluk içindeki perikardial yapışıklıkları

diseke edilebilir. Böylece timus tamamen serbestleşmiş olur ve çıkartılabilir. Ancak çıkartılan bez dikkatlice gözlenmeli ve kapsülünün intakt olduğu tespit edilip tamamen çıkartıldığından emin olunmalıdır. Plevra ve perikardiofrenik üçgendeki mediastinal yağlı doku artık daha kolay tespit edilir ve ayrı parçalar olarak rezeke edilir. Eğer cerrah komplet timektominin uygulandığından emin değilse veya timoma tespit etmişse sternotomi yapılmalıdır (34).

**Transservikal-transsternal maksimal timektomi:** Timus bezi, şüpheli timus benzeri doku ve tüm servikomediastinal yağ dokusunun çıkarıldığı bu teknikte, timus dokusuna malign bir tümör gibi davranmak, rezeksiyonu en blok olarak yapmak ve timus dokusunun parçalanarak mediastinuma ekilmesini önlemek esastır. Hastaya sırtüstü yatar pozisyon verilerek, boyun insizyonu ve komplet median sternotomi ile mediastinuma girilir. İnsizyonlar birleştirilerek 'T' insizyon haline getirilebilir, böylece operasyon sahasının geniş ekspojuru sağlanır. Platizma flepleri kaldırılır, strap kaslar mobilize edilir. Boyun eksplorasyonunun devamı, mediastinum diseksiyonu sonrasına bırakılır. Median sternotomi sonrasında, sternotomi ekartörü yerleştirilmeden önce, sternum altındaki yağlı doku alınır, mediastinal plevraların retrosternal kısımları ortaya konur. İki taraflı olarak aşağıdan yukarıya doğru sternumun hemen altından mediastinal plevralar alınır. Sternotomi ekartörü yerleştirildikten sonra mediastinal plevraların timus ile bütünlüğünün bozulmaması için her iki posterior mediastinal plevra frenik sinirin 1 cm önünden insize edilir. Timus dokusu posterior mediastinal plevradan künt bir şekilde ayrılır. Diafragmadan sol brakiosefalik vene kadar bir hilustan diğerine keskin diseksiyonla perikard üzerindeki timus ve yağ dokusu kaldırılır. Diseksiyon sırasında brakiosefalik ven arkası, aortapulmoner pencere ve aortakaval boşlukta bulunan tüm yağlı dokular temizlenir. Timus brakiosefalik venden ayrılırken timik ven bağlanır. Boyuna uzanan diseksiyonda innominat arter üzerinden strap kaslar ayrılarak devam edilir. Boyun diseksiyonunda rekürren sinir hasarından kaçınmak ve paratiroid bezleri korumak gerekmektedir. Strap kasların posteriorunda, rekürren sinirlerin medialinde ve trakeanın anteriorunda çalışılır. Paratiroid bezlerin inferior kısımları mümkünse açığa çıkartılmalıdır. Tiroid isthmusu genellikle trakea halkasını görmek için rezeke edilir. Böylece gerektiğinde trakeostomi kolayca yapılabilir (34).

**Video yardımlı torakoskopik timektomi:** Myastenia Gravis'li hastalarda tedavide kullanılan invaziv timektomi tekniklerine alternatif olarak 1992 yılında geliştirilmeye ve kullanılmaya başlanan video yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS) tekniğiyle timektomi

operasyonu son yıllarda popüler olmuştur (44). Yim ve arkadaşları sağ hemitoraks yaklaşımla torakoskopik timektomiyi tarif etmişlerdir. Total sternotomi ile karşılaştırıldığında estetik faktörleri, hastanede kısa kalış süresini ve daha az ağrıyı tanımlamışlardır. Bu tekniğin majör avantajı olarak az ağrıyı tariflemişlerdir (45).

Bu teknikte genellikle 4 trokar kullanılmaktadır. İlk 3 trokar ters üçgen oluşturacak şekilde yerleştirilmektedir. Üçgenin apeksi orta aksiller hatta 5. interkostal aralığa, 2. ve 3. torakarlar ters üçgenin tabanına denk gelecek şekilde yaklaşık olarak ön aksiller hatta 3. ve 6. interkostal aralığa yerleştirilir. Timik dokunun retraksiyonu gerektiğinde 4. torakar orta aksiller hatta 7. interkostal aralığa yerleştirilir. Cerrahi teknikte genellikle 5 mm' lik delikli torakarlar kullanılmaktadır. Sol frenik sinirin inferolateral parçasının diseksiyonu sırasında 8-10 cmH2O'luk CO2 insufilasyonu rutin olarak kullanılmaktadır. Böylece operasyon sahasında insufilasyon kollabe akciğerin retraksiyonunu sağlamakta, oluşan pozitif basınç sayesinde mediasten açılarak diseksiyon ve görüntü adına daha fazla alan sağlanmakta, mediasten içindeki pozitif basınç ile diseksiyon sonrası oluşabilecek minör kanamalar minimalize edilmekte ve en önemlisi diseksiyon servikal bölgeye taşındıkça doku planları açılmakta ve görüntü alanı genişlemektedir. Cerrahi teknik uygulaması sırasında timik diseksiyon aşaması ipsilateral akciğerde ventilasyon durdurulunca 5 mm'lik torakar yerleştirilmesi ile başlar. Torasik kaviteye girilir ve daha önce tarif edildiği gibi bölgeye 2 torakar yerleştirilir. Toraks boşluğunun genel değerlendirilmesi sonrasında uygun olan tüm yapılar ve işaret noktaları (timus bezi, frenik sinir, süperior vena kava, internal mammarian arter) belirlenir. Tüm anterior mediastinal dokular, timik dokular veya mediastinal yağlı dokular rutin olarak çıkartılır. Diseksiyon frenik sinir anteriorundan, inferior ve posteriora doğru ilerletilir ve süperior vena kava ile innominant ven bileşkesine kadar taşınır. Diseksiyon daha sonra sternumun posterior parçasına, internal mammarian arter çıkışına doğru ilerletilir. Diseksiyonun dönüş noktası perikardial yansıma noktasındadır ve diseksiyonun başlangıç noktasıyla birleştirilir (34).

# GEREÇ VE YÖNTEM

Aralık 1996- Aralık 2008 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde toplam 31 hastaya farklı timik patolojiler nedeniyle timektomi operasyonu uygulandı. Hastalarımızın 15'inde patoloji sonucu timoma olarak rapor edildi ve bunların 10'u MG'li idi. Onaltı hastada sonuç timoma dışı patolojilerle uyumluydu ve bunlarında 12'si MG'li idi. Bu hastalardan timoma ve timoma dışı nedenlerle timektomi operasyonu uygulanmış toplam 22 MG'li hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Hastaların klinik verileri arşiv dosyalarına ulaşılarak elde edilirken, uzun dönem takiplerinde klinik muayene ve telefon görüşmeleri kullanıldı. Son görüşme tarihi 31 Aralık 2008 olarak belirlendi.

Çalışma grubumuzu oluşturan 22 MG'li hastanın 13'ü ( %59.1) kadın, 9'u (%40.9) ise erkekti. Hastaların yaş aralığı 14-68 iken, yaş ortalaması 40.36$\pm$16.372 idi. Cinsiyete göre yaş dağılımına bakıldığında, kadın hastaların yaş aralığının 14-68, yaş ortalamasının ise 37.85$\pm$18.894 olduğu görüldü. Erkek hastalarda ise yaş aralığı 20-60, yaş ortalaması ise 44.00$\pm$11.958 idi. Hastalar yaş gruplarına göre sınıflandırıldığında 20 yaş altında 2, 20-30 yaş aralığında 6, 30-40 yaş aralığında 1, 40-50 yaş aralığında 4, 50-60 yaş aralığında 6 ve 60 yaş üzerinde 3 hasta olduğu görüldü. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

**Tablo 3. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı**

| CİNSİYET | 20 yaş altı | 20-30 yaş | 30-40 yaş | 40-50 yaş | 50-60 yaş | 60 yaş üzeri | TOPLAM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Erkek** | - | 1 (%4.5) | 1 (%4.5) | 3 (%13.6) | 3 (%13.6) | 1 (%4.5) | 9 (%40.9) |
| **Kadın** | 2 (%9.0) | 5 (%22.7) | - | 1 (%4.5) | 3 (%13.6) | 2 (%9.0) | 13 (%59.0) |
| **TOPLAM** | 2 (%9.0) | 6 (%27.2) | 1 (%4.5) | 4 (%18.1) | 6 (%27.2) | 3 (%13.6) | 22 (%100) |

Yirmibir hastada önceden konulmuş MG teşhisi mevcuttu. Bir hastaya ise patolojisinin timoma olarak rapor edilmesi nedeniyle, postoperatif dönemde yapılan ayrıntılı nörolojik değerlendirmede MG tanısı konuldu.

Hastaların preoperatif nörolojik semptomları incelendiğinde, 19'unda ptozis mevcut olduğu ve ptozisin en çok görülen semptom olduğu tespit edildi. Diğer semptomlar ise sıklık sırasına göre kas güçsüzlüğü, disfaji, diplopi ve solunum sıkıntısı idi. Tüm hastaların 17'sinde ilk ortaya çıkan ve postoperatif dönemde ilk düzelen şikayet ptozisdi. Bir hastada ise hastalık yutma güçlüğü ile ortaya çıkmıştı, ancak bu hastanın da postoperatif dönemde ilk düzelen şikayeti ptozis olmuştu. Tablo 4'de hastaların preoperatif semptomları gösterilmiştir. Tüm hastalar Modifiye Osserman Sınıflaması kullanılarak MG semptomları yönünden evrelendi. Buna göre 5 hasta (%22.7) Evre I, 7 hasta (%31.8 ) Evre IIa, 7 hasta (%31.8 ) Evre IIb ve 3 (%13.6) hasta Evre III MG idi. Evre IV hastamız yoktu.

**Tablo 4. Hastaların preoperatif semptomları**

| PREOPERATİF SEMPTOMLAR | HASTA SAYISI |
|---|---|
| Ptozis | 19 |
| Kas güçsüzlüğü | 11 |
| Yutma güçlüğü | 10 |
| Diplopi | 5 |
| Solunum sıkıntısı | 3 |

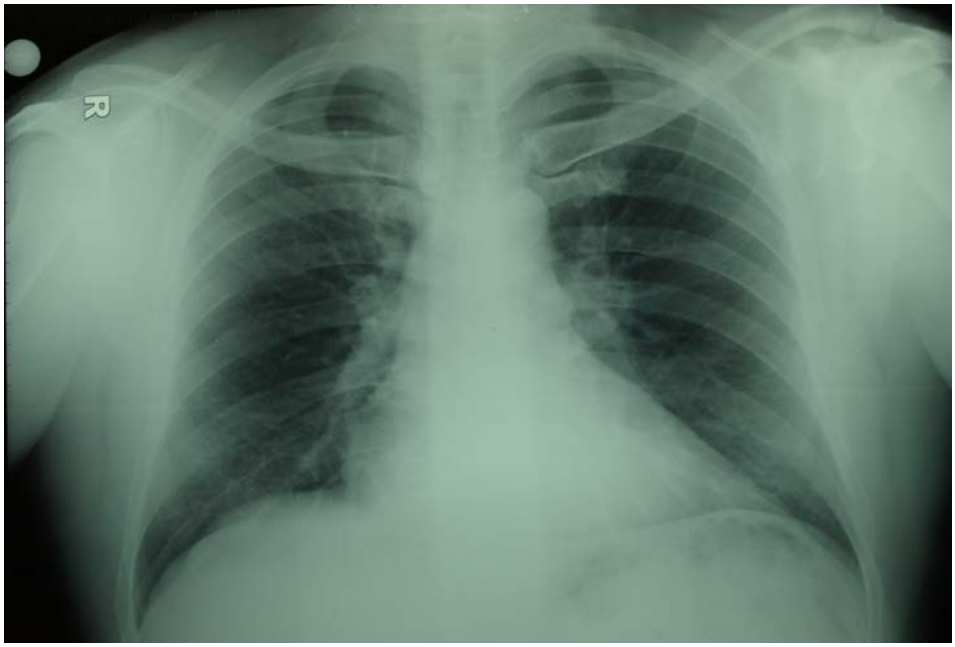
Hastaların preoperatif dönemde aldıkları medikal tedaviler incelendiğinde 14 hastanın yalnızca AKE, 5 hastanın AKE ve steroid, 2 hastanın AKE, steroid ve IVIg kullandığı, bir hastanın ise tedavi almadığı görüldü. Operasyon öncesi medikal tedaviler Nöroloji kliniklerinin protokollerine göre belirlendi. Tablo 5'de kullanılan medikal tedaviler verilmiştir.

**Tablo 5. Hastaların preoperatif medikal tedavileri**

| MEDİKAL TEDAVİ | HASTA SAYISI | % |
|---|---|---|
| Antikolinesteraz | 14 | 63.5 |
| Antikolinesteraz + Steroid | 5 | 22.7 |
| Antikolinesteraz + Steroid + IVIg | 2 | 9.0 |
| İlaç Kullanmayan | 1 | 4.5 |

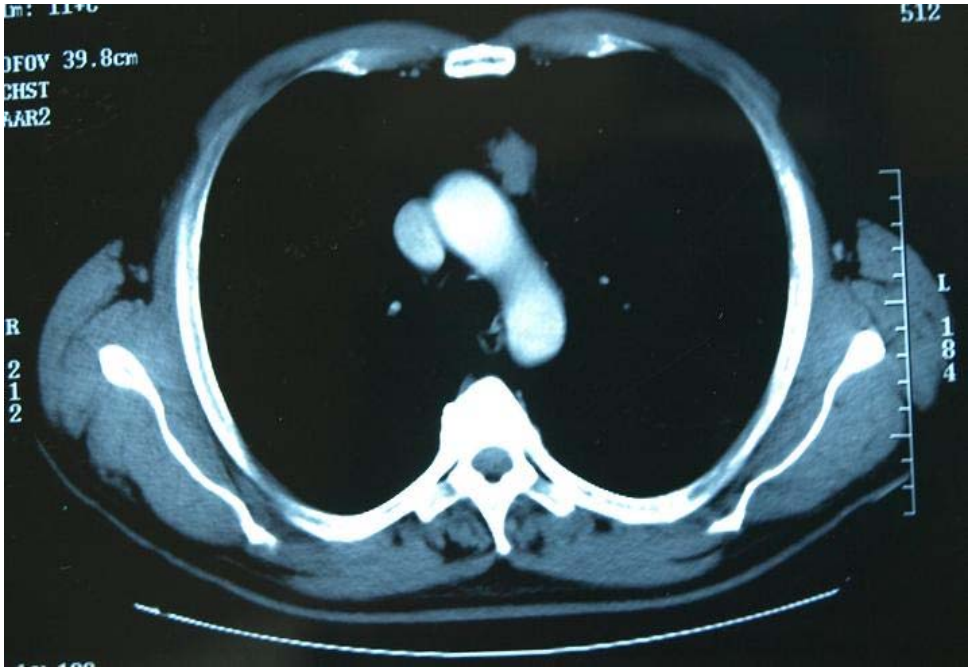
Yirmibir hastada operasyon endikasyonu çekilen Toraks BT'de timoma ile uyumlu kitle tespit edilmesiydi. Bir hastamız ise tedaviye dirençli hafif generalize MG nedeni ile dış merkezden kliniğimize yönlendirilmişti.

Hastaların tümüne preoperatif dönemde rutin Posterior-Anterior Akciğer Grafisi ve Toraks BT çekildi. Şekil 3'de timomalı bir hastamızın operasyon hazırlığı esnasında çekilen Akciğer Grafisi verilmiştir ve grafide kitlesel lezyon görülemektedir.

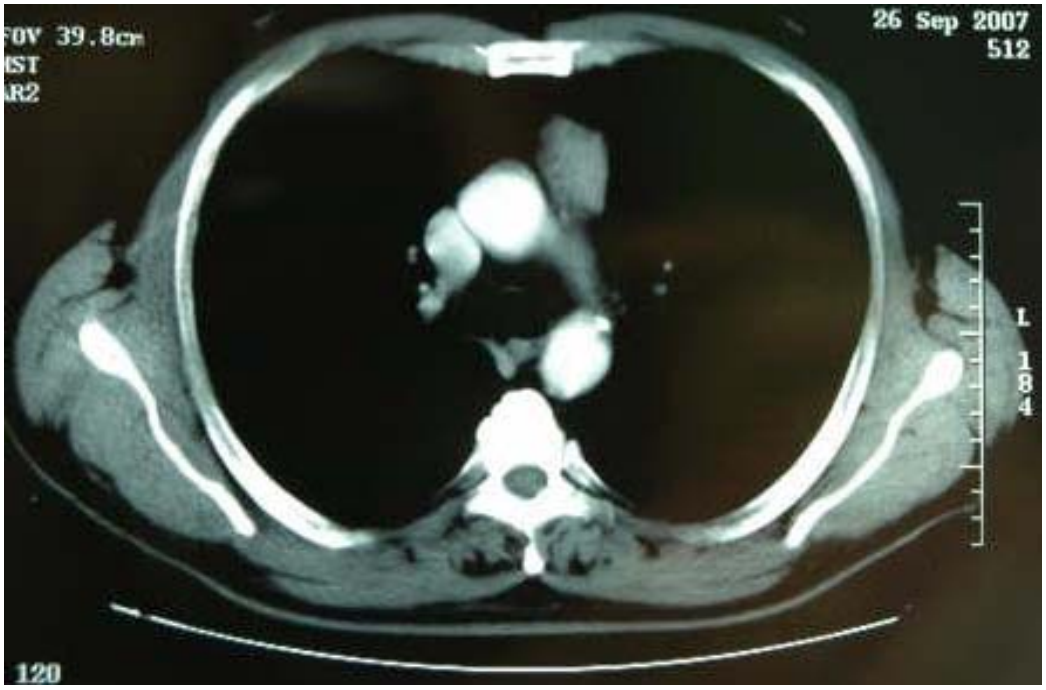



**Şekil 3. Timomalı bir hastamıza ait normal posterior-anterior akciğer grafisi (17 nolu hasta)**

Preoperatif dönemde çekilen Akciğer Grafisi normal olarak değerlendirilen hastamızın Toraks BT'sinde görülen timik kitle Şekil 4 ve Şekil 5'de verilmiştir.




**Şekil 4. Timomalı hastamızın Toraks BT kesitinde paraaortik timik kitle (17 nolu hasta)**




**Şekil 5. Timomalı hastamızın Toraks BT kesitinde düzensiz sınırlı timik kitle ( 17 nolu hasta)**

Tüm hastalar ameliyat öncesi solunum fonksiyon testi, kan biyokimyası ve hemogram ile değerlendirildi. Hastalar operasyon sırasında ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar açısından aydınlatılarak onamları alındı. Operasyona alınan tüm hastalara standart monitorizasyon uygulandı. Anestezi indüksiyonu genellikle intravenöz ajan (tiopental, propofol veya etomidate) kullanılarak ve inhalasyon ajanı ile kombine edilerek yapıldı. Tüm hastalar tek lümenli endotrakeal entübasyon tüpü ile entübe edildi.

Hastaların 21'ine genişletilmiş transsternal timektomi operasyonu uygulandı. Standart median sternotomi insizyonu ile toraksa girildi. Timus dokusu ile birlikte tüm anterior mediastinal yağlı doku çıkarıldı. Şekil 6'da bir hastamızdan çıkarılan timik doku görülmektedir. Rezeksiyon sınırları yukarıda innominat ven, aşağıda diafragma ve her iki yanda frenik sinir idi. Timoma ile invaze olmadığı sürece mediastinal plevra çıkarılması gerekmedi. Bununla birlikte plevranın diseksiyon sırasında açılması komplikasyon olarak kabul edilmedi ve bu hastalarda plevral boşluğa toraks dreni yerleştirildi. Anterior mediasten kitlesi nedeniyle opere edilen ve postoperatif dönemde MG tanısı alan bir hastaya ise anterolateral torakotomi ile rezeksiyon yapıldı.



**Şekil 6. Patolojisi timik hiperplazi olan bir hastamızın timus bezi ( 4 nolu hasta)**

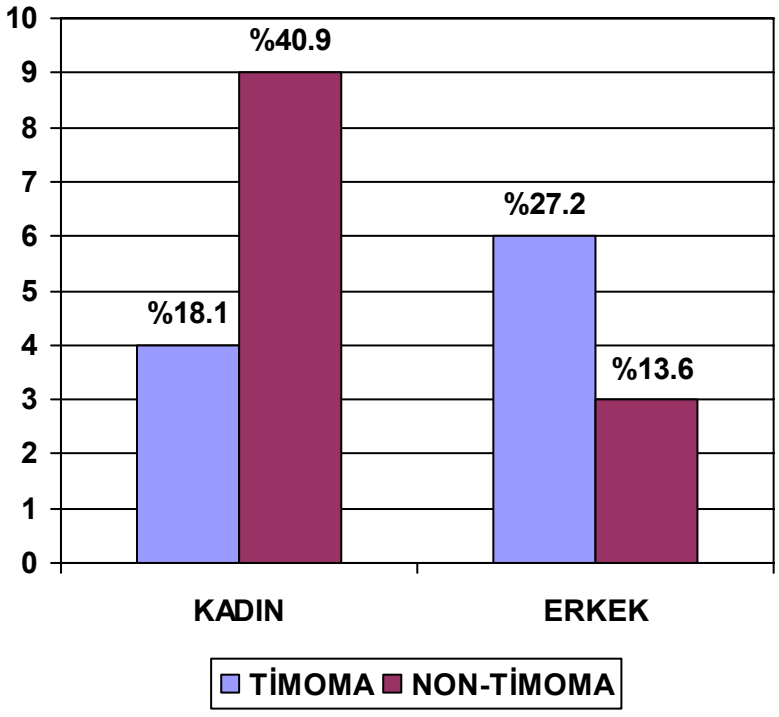
Tüm hastalarda, operasyon öncesi ve sonrası medikal tedaviler, mevcut nörolojik şikayetler, eşlik eden otoimmun hastalıklar, cerrahi endikasyon, ayrıntılı patolojik incelemeler araştırıldı. Hastalar operasyona verdikleri klinik yanıt ile postoperatif dönemde gösterdikleri ilaç ihtiyacı açısından gruplandırıldılar. Operasyondan sonra ilaç ihtiyacında ve şikayetlerde artış kötüleşme, değişiklik olmaması stabil yanıt, ilaç ihtiyacının azalması ancak şikayetlerin devam ediyor olması iyileşme, hiç ilaç ihtiyacı olmaması ve şikayetlerde iyileşme remisyon olarak tanımlandı. Remisyon ve iyileşme gösterenler iyi yanıt, stabil yanıt ve kötüleşme gösterenler ise kötü yanıt grubunu meydana getirdi. Gruplar yaş, cinsiyet, preoperatif Osserman evresi, operasyona kadar geçen süre, timik patolojiler ve ektopik timik doku varlığı açısından karşılaştırıldı.

Nicel verinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Yaş (yıl) değişkeni normal dağılıma uygunluk gösterdiği için gruplara göre karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda t testi ile analiz gerçekleştirildi ve tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma biçiminde gösterildi. Operasyona kadar geçen zaman, postoperatif

dönemde hastanede yatış süresi ve postoperatif takip süresi değişkenleri normal dağılıma uygunluk göstermediği için tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde medyan (%25-%75 persantil) değerleri kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ise ki-kare testi ile analiz gerçekleştirildi.

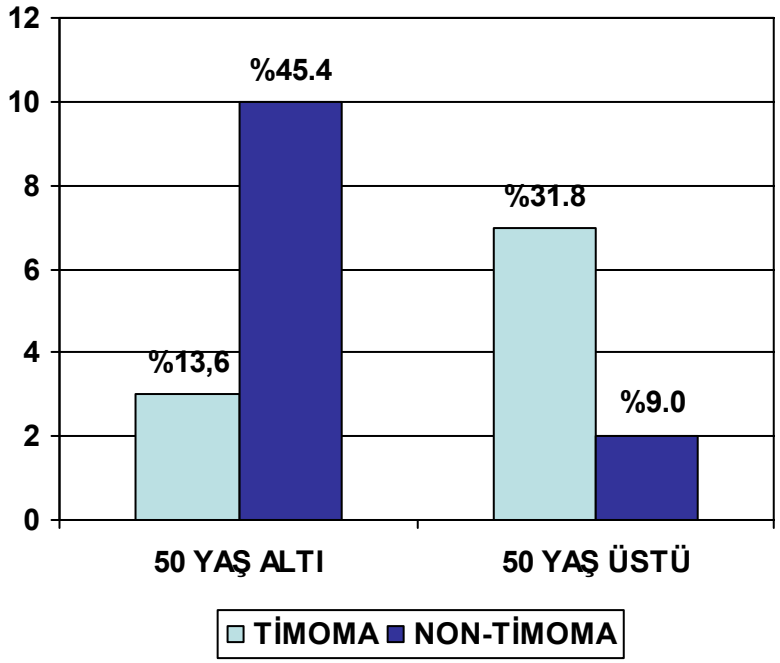
# BULGULAR

Postoperatif histopatolojik incelemede 12 (%54.5) hastada timoma dışı timik patolojiler, 10 (%45.5) hastada ise timoma tespit edilmiştir. Timomalı hastaların 6'sı erkek, 4'ü kadın iken, timoma olmayan hastaların ise 9'u kadın, 3'ü erkekdir. Şekil 7'de hastaların timik patoloji ve cinsiyetlerine göre dağılımı gösterilmiştir.




**Şekil 7. Hastaların timik patoloji ve cinsiyetlerine göre dağılımı**

Şekil 8'de hastaların yaş ve timik patoloji açısından ilişkisi gösterilmiştir. Timomalı hastaların 7'si 50 yaşın üzerindeyken, 3'ü ise 40- 50 yaş aralığındadır. 40 yaşın altında ise timomalı hastamız yoktur. Bununla birlikte timoma olmayan hastaların 10'u, 50 yaşın altında iken, sadece 2'si 50 yaşın üzerindedir. Timoma olan hastaların yaş ortalaması 53.20±9.053 iken, timoma olmayan hastaların yaş ortalaması 29.67±13.041 olarak bulunmuştur. Yaş açısından timoma olan ve olmayan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p < 0.001$).




**Şekil 8. Hastaların yaş ve timik patolojilerine göre dağılımı**

Hastaların 21'i operasyon odasında ekstübe edilerek servisimiz postoperatif bakım ünitesine alındı. Standart monitörizasyon uygulanan hastalara, hemen antikolinesteraz tedavileri de başlandı. Bir hasta ise operasyon esnasında kas gevşetici ilaç kullanılması dolayısıyla operasyon bitiminde ekstübe edilemedi. Hasta servisimiz Yoğun Bakım Ünitesi'ne alınarak mekanik ventilatörde takip edildi ve solunumsal parametrelerinin normale dönmesiyle birlikte postoperatif 5.saatte ekstübe edildi. Postoperatif erken dönemde tüm hastaların takibi akciğer grafisi, hemogram, biyokimya testleri ve klinik durumları değerlendirilerek yapıldı. Erken postoperatif dönemde Nöroloji tarafından önerilen medikal tedaviler uygulanmaya devam edildi. Tüm hastaların drenleri hava kaçağı ve drenaj yönünden uygun zamanda alındı.

Postoperatif dönemde bir hastada komplikasyon görüldü. Hastamızın yara yerinde enfeksiyon gelişti ve uygun antibiyoterapi ile tedavi edildi. Bunun dışında komplikasyon ile karşılaşılmadı. Hastalarımızın operasyon sonrası hastanede kalış süresi median değeri 6(5-7.25) gün olarak tespit edildi. Operasyona bağlı mortalite görülmedi. Takip süreci içerisinde bir hasta jinekolojik malignite nedeniyle opere edilirken myastenik kriz geçirmesi sonucu kaybedildi.

Hastalarımızın operasyon sonrası takip süresi median değeri 33 (14-68.5) ay olarak tespit edildi. Son kontrollerinde operasyona verdikleri klinik yanıt açısından değerlendirildiler. Buna göre operasyon sonrası remisyon gösteren ve medikal tedaviye hiç ihtiyacı kalmayan 2 hasta, klinik iyileşme görülen ve ilaç ihtiyacı azalan 12 hasta, kliniği ve ilaç ihtiyacı değişmeyen 3 hasta, kliniği kötüleşen ve ilaç ihtiyacı artan 5 hastamız mevcuttur. Hastalarımızın operasyona verdikleri yanıt Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6. Hastaların operasyona verdikleri global yanıt**

| **TİMEKTOMİYE CEVAP** | **n** | **( % )** |
|---|---|---|
| **İYİ YANIT** | 14 | 63.6 |
| Remisyon | 2 | 9.0 |
| İyileşme | 12 | 54.5 |
| **KÖTÜ YANIT** | 8 | 36.3 |
| Değişiklik yok | 3 | 13.6 |
| Kötüleşme | 5 | 22.7 |

Operasyona iyi yanıt veren hastalarımızın 8'i kadın, 6'sı ise erkektir. Kötü yanıt veren hastaların ise 5'i kadın, 3'ü erkektir. Operasyona klinik yanıt ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilememiştir (p=1.000). Dolayısıyla hasta cinsiyeti operasyona yanıt açısından bir prognostik faktör değildir.

Operasyona iyi yanıt veren toplam 14 hastanın yaş ortalaması 35.0$\pm$13.739 olarak bulunmuştur. Buna karşılık operasyona kötü yanıt veren 8 hastanın yaş ortalaması 49.75$\pm$17.186'dır. Operasyona kötü yanıt veren hastaların daha ileri yaşlarda olduğu

görülmüş ve istatistiksel olarak da aralarında anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (p=0.039). İleri yaş operasyona yanıt açısından negatif bir prognostik faktördür.

Operasyona iyi yanıt veren hastalarımızın 11'i Osserman evrelemesine göre Evre IIa, IIb ve III, 3'ü ise evre I'dir. Kötü yanıt veren hastaların ise 6'sı evre IIa, IIb ve III, 2'si ise evre I'dir. Operasyona iyi yanıt veren grupta evre I dışındaki hastalar sayıca daha fazla görünmelerine rağmen operasyona yanıt ve preoperatif Osserman evresi arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (p=1.000). Klinik evre de operasyona yanıt açısından prognostik faktör değildir.

Hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde timoma olmayan 12 hastanın 10'unda operasyona iyi yanıt görüldüğü, timoma olan 10 hastanın ise 4'ünde operasyona iyi yanıt görüldüğü tespit edilmiştir. Timoma olmayan grupta operasyona iyi yanıt verenlerin sayısı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak timik patoloji ve operasyona yanıt arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (p=0.074). Ancak timoma olan hastaların daha ileri yaş grubunda olması ve ileri yaşın kötü yanıt ile ilişkili olması açısından timik patoloji dolaylı bir prognostik faktördür.

Hastaların patoloji piyeslerinde mediastinal yağlı dokular incelendiğinde 5 hastada ektopik timik doku tespit edilmiştir. Bu hastalar operasyona yanıt açısından değerlendirildiğinde 4'ünde iyi yanıt, birinde ise kötü yanıt geliştiği görülmüştür. Ancak bu sayısal farklılığa rağmen ektopik timik doku varlığının operasyona yanıtla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.613).

Hastalar MG tanısı almalarından opere edilmelerine kadar geçen zaman açısından incelenmiş ve 24 aydan daha kısa sürede opere edilen 19 hastadan 12'sinin operasyona iyi yanıt verdiği görülmüştür. Operasyona yanıtla preoperatif geçen süre arasında istatistiksel olarak ilişki gösterilememiştir (p=1.000).

Tablo 7'de timektomiye iyi ve kötü yanıt veren hastaların özellikleri gösterilmiştir.

**Tablo 7. Timektomiye yanıtın hastaların özelliklerine göre dağılımı**

| | İYİ YANIT | | KÖTÜ YANIT | |
|---|---|---|---|---|
| | **Remisyon** | **İyileşme** | **Değişiklik yok** | **Kötüleşme** |
| **CİNSİYET** | | | | |
| Erkek | 1 | 5 | 1 | 2 |
| Kadın | 1 | 7 | 2 | 3 |
| **YAŞ** | | | | |
| 50 yaş üzeri | 1 | 2 | 1 | 5 |
| 50 yaş altı | 1 | 10 | 2 | - |
| **PATOLOJİ** | | | | |
| Timoma | - | 4 | 1 | 5 |
| Timoma dışı | 2 | 8 | 2 | - |
| **EVRE** | | | | |
| Evre I | 1 | 2 | 1 | 1 |
| Evre IIa,IIb,III | 1 | 10 | 2 | 4 |
| **CERRAHİ ÖNCESİ SÜRE** | | | | |
| 24 aydan az | 1 | 11 | 2 | 5 |
| 24 aydan fazla | 1 | 1 | 1 | - |
| **EKTOPİK TİMİK DOKU** | | | | |
| Var | - | 4 | - | 1 |
| Yok | 2 | 8 | 3 | 4 |

Tablo 8'de MG için yapılan timektomide yanıtla ilgili olan ve olmayan faktörler görülmektedir. Bizim çalışmamızda sadece ileri yaş kötü yanıt ile ilişkili olarak tespit edilmiştir. Bunun dışındaki cinsiyet, preoperatif geçen süre, Osserman evresi ve patolojik tanı gibi operasyona yanıtla ilişkili olabileceği düşünülen parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

**Tablo 8. Timektomiye yanıtla ilgili faktörler**

| | İYİ YANIT | KÖTÜ YANIT | P |
|---|---|---|---|
| **CİNSİYET** | | | |
| Erkek | 6 | 3 | 1.000* |
| Kadın | 8 | 5 | |
| **YAŞ** | | | |
| 50 yaş üzeri | 3 | 6 | 0.039** |
| 50 yaş altı | 11 | 2 | |
| **TİMİK PATOLOJİ** | | | |
| Timoma | 4 | 6 | 0.074* |
| Timoma olmayan | 10 | 2 | |
| **EVRE** | | | |
| Evre I | 3 | 2 | 1.000* |
| Evre IIa, IIb, III | 11 | 6 | |
| **CERRAHİ ÖNCESİ SÜRE** | | | |
| 24 aydan az | 12 | 7 | 1.000* |
| 24 aydan fazla | 2 | 1 | |
| **EKTOPİK TİMİK DOKU** | | | |
| Var | 4 | 1 | 0.613* |
| Yok | 10 | 7 | |

*Analizde kullanılan yöntem ki-kare testi.
**Analizde kullanılan yöntem bağımsız gruplarda t testi.

Oniki yıllık süreçte timektomi uygulanan toplam 22 MG'li hastanın temel özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9. Timektomi yapılan hastaların temel özellikleri**

| No | Ad Soyad | Protokol No | Y | C | Patoloji | Postoperatif Yatış Süresi (gün) | Takip Süresi (ay) | Timektomi-ye Yanıt |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | ÖD | 137433 | 32 | E | Timik atrofi | 4 | 60 | iyileşme |
| 2 | BD | 234443 | 20 | E | Timik hiperplazi | 9 | 34 | remisyon |
| 3 | ŞF | 297202 | 40 | E | Timik hiperplazi | 5 | 12 | iyileşme |
| 4 | SB | 340141 | 28 | K | Timik hiperplazi | 8 | 6 | iyileşme |
| 5 | HU | 9067 | 19 | K | Timik hiperplazi | 4 | 137 | iyileşme |
| 6 | SA | 43649 | 21 | K | Timik hiperplazi | 5 | 95 | değ. yok |
| 7 | SV | 157050 | 26 | K | Timik hiperplazi | 7 | 54 | iyileşme |
| 8 | HÖ | 7460 | 56 | K | Lenfofolliküler timitis | 5 | 91 | remisyon |
| 9 | EG | 283708 | 22 | K | Timik hiperplazi | 4 | 22 | iyileşme |
| 10 | TS | 19825 | 27 | K | Timik hiperplazi | 5 | 5 | değ. yok |
| 11 | AM | 303939 | 51 | K | Regrese timus | 6 | 15 | iyileşme |
| 12 | İG | 308955 | 14 | K | Timik hiperplazi | 4 | 14 | iyileşme |
| 13 | ME | 41624 | 60 | E | Timoma | 20 | 99 | kötüleşme |
| 14 | HP | 259465 | 51 | E | Timoma | 6 | 21 | değ. yok |
| 15 | İS | 34107 | 51 | E | Timoma | 14 | 109 | kötüleşme |
| 16 | ŞE | 235084 | 46 | E | Timoma | 7 | 32 | iyileşme |
| 17 | AG | 300287 | 45 | E | Timoma | 6 | 14 | iyileşme |
| 18 | FÖ | 325804 | 40 | K | Timoma | 5 | 9 | iyileşme |
| 19 | AA | 215623 | 66 | K | Timoma | 7 | 26 | kötüleşme |
| 20 | RB | 194761 | 51 | E | Timoma | 7 | 43 | iyileşme |
| 21 | HE | 146745 | 54 | K | Timoma | 14 | 57 | kötüleşme |
| 22 | RE | 147149 | 68 | K | Timoma | 6 | 58 | kötüleşme |

**Y:** Yaş.
**C:** Cinsiyet.
**değ. yok:** değişiklik yok.

# TARTIŞMA

Myastenia Gravis'in en sık ortaya çıkış yaşı kadınlarda 20-30 yaş arası ve 50 yaş üzeri, erkeklerde ise 50 yaş üzeridir. Genç kadınlarda erkeklere oranla 4-5 kat daha sık rastlanırken, yaş ilerledikçe kadın erkek oranı eşitlenmektedir (31,32). Çalışmamızda incelediğimiz toplam 22 hastanın 9'u (%41) erkek, 13'ü (%59) kadındır. Kadınların yaş dağılımı 14-68 (ort.37.85$\pm$18.894) arasında iken, erkeklerin yaş dağılımı 20-60 (ort. 44.00$\pm$11.958 ) arasındadır. Toplam 13 kadın hastamızdan 7'si 30 yaşın altındadır. 30 yaşın altındaki erkek hasta sayımız ise bir- dir. Bununla birlikte hastalar timik patoloji ve yaş arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde timomalılarda yaş ortalamasının 53.20$\pm$9.053, timomalı olmayanlarda ise 29.67$\pm$13.041 olduğu görülmektedir. Timoma ile ileri yaş arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Dolayısıyla yaş ve cinsiyet açısından verilerimizin benzer çalışmalar ile uyumlu bulunduğu görülmüştür (9,31,32,37)

Myastenia Gravis'li hastaların %10'unda eşlik eden başka bir otoimmun hastalık bulunmaktadır. En sık otoimmün tiroidit görülürken, bunu sistemik lupus eritamatozus ve romatoid artrit izler. Daha az sıklıkta görülen hastalıklar polimyozit, Sjögren sendromu, skleroderma ve miks doku hastalıklarıdır (10,37). Remes –Troche ve ark. (37) çalışmalarında 152 hastanın 40'ında MG'e bir başka otoimmun hastalığın eşlik ettiğini ve bunun en sık tiroid hastalığı olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer biçimde iki hastamızda eşlik eden otoimmun tiroidit saptanmıştır.

Timomayla en sık birliktelik gösteren otoimmun hastalık MG'tir. Bildirilen serilerde timomalı hastaların yaklaşık %30-65'inde MG saptanmıştır (23,37). Kondo ve ark. (23), 1089 timomalı hastada yaptıkları çalışmalarında MG'li hasta oranını %24.8 olarak tespit

etmişlerdir. Buna karşılık, MG'li hastaların %10-15' inde timoma, %70 kadarında timus hiperplazisi bulunur (28,29,32). Tomulescu ve ark.'nın (44) yaptığı 107 hastalık çalışmada timik hiperplazi oranı %78,5 olarak bulunmuştur. Kattach ve ark.' nın (2) yaptığı 85 hastalık çalışmada ise %11 timoma, %60 timik hiperplazi bulunmuştur. Bizim çalışmamızda timoma oranı %45.4 iken, timik hiperplazi oranı %40.9'dur. Timoma oranımızın literatüre göre yüksek olmasının, hastalarımızın neredeyse tamamının radyolojik timoma ön tanısıyla operasyona alınmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Hastalık çoğu zaman oküler belirtilerle, en sık da ptozis ile başlar. Buna diplopi eşlik eder ya da birkaç gün veya hafta içinde eklenir. Olguların küçük bir bölümünde (%10) hastalık oküler kaslara sınırlı kalır (33). Hastaların çoğunda ise oküler bulgulara kısa zamanda bulber (orofarengeal) kaslar ve ektremite kaslarına ait belirtiler eklenir. Bulber belirtiler konuşma, yutma ve çiğneme güçlüğü, hastalığın en ağır halinde de solunum zorluğudur. Hastalık oküler kaslarda başlayabildiği gibi bulber kaslarda da başlayabilir. Ekstremite kaslarına ait belirtilerle başlaması daha nadirdir ve daha çok gençlerde görülür (31,32). Remes –Troche ve ark. (37)'nın yaptıkları çalışmada en sık görülen semptom bilateral pitozis olup bunu ekstremite güçsüzlüğü takip etmektedir. Yutma şikayetleri ise hastaların %24' ünde mevcuttur. Bizim çalışmamızda da en sık görülen semptom ptozisdir. Toplam 19 hastada ptozis mevcutken, bunların 5'inde eşlik eden diplopi bulunmaktadır. En sık görülen ikinci semptom hastaların yarısında görülen kas güçsüzlüğü iken, bunu 10 hastada görülen yutma güçlüğü takip etmektedir. Myastenia Gravis semptomları açısından çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumludur.

Remes –Troche ve ark. (37) yaptıkları 152 hastalık çalışmalarında timektomi endikasyonlarını şu şekilde belirlemişlerdir:

a) jeneralize MG'li 15-60 yaş arası hastalar,

b) orta ile şiddetli arası ve medikal tedaviyle stabilize edilmiş hastalar (plazmaferez dahil),

c) dirençli oküler hastalığı olanlar,

d) timoma şüpheli hastalar,

e) medikal tedaviye cevap vermeyen ve kortikosteroid tedavisinin kontrendike olduğu 60 yaşın üzerindeki hastalar.

Biz ise hastalarımızın %95.5'ünün radyolojik olarak saptanan timoma şüphesiyle kliniğimize yönlendirildiğini tespit ettik. Bu da bize MG'li hastaların timoma şüphesi

olmadığı sürece halen operasyona yönlendirilmediğini ve medikal tedaviler ile takip edildiğini göstermektedir.

Cerrahiye yanıt olarak iyileşme ve remisyon gösteren hastaların iyi yanıt, durumu aynı kalan ve kötüleşme gösteren hastaların ise kötü yanıt grubunu oluşturduğu çalışmamızda 14 hastada (%63.6) iyi yanıt, 8 hastada (%36.3) ise kötü yanıt gözlenmiştir. Tam remisyon oranımız %9.1 dir. Remes –Troche ve ark. (37) çalışmalarında iyi yanıt oranını %68, kötü yanıt oranını %32, tam remisyon oranı ise %40 olarak vermiştir. Roth ve ark. (1)'nın çalışmasında ise iyi yanıt oranı %73.9 iken, tam remisyon oranı %30.4'dür. En yüksek remisyon oranı Masaoka' nın 375 hastalık çalışmasında %47 olarak verilmiştir (43). Çeşitli çalışmalarda %19' dan %47'ye varan remisyon oranları bildirilirken, aynı çalışmalarda %34' den %56'ya varan iyi yanıt oranları bildirilmiştir (43,46-50). Çalışmamızda remisyon oranımız düşük olmasına rağmen, iyi yanıt oranı ile diğer çalışmalarla uyumludur.

Genel olarak cerrahi öncesi myastenik semptomların süresinin kısa olmasının daha iyi sonuçla ilişkili olduğu kabul edilmiştir. Nieto ve ark. (51) komplet remisyonun, hastalığı 8 aydan uzun süren hastalarda görüldüğünü gözlemlemişlerdir. Buna ek olarak hastalık tanısıyla cerrahi arasında geçen sürenin uzamasının kötü cevapla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu ilişki muhtemelen nöromuskuler plakta artmış hasarın hastanın prognozunu kötüleştirmesine bağlıdır (52,53). Venuta ve ark. (54), 232 hastalık çalışmalarında 2 yıldan az süredir MG tanısı olan hastaların cerrahiye yanıtının 2 yıldan uzun süredir MG tanısı olan hastalara göre daha iyi olduğunu belirtmektedirler. Ashour ve ark. (55) da, hastalığın başlangıcından timektomiye kadar geçen sürenin remisyon oranını etkilediğini bildirmişlerdir. Masaoka ve ark. (43) da geçen sürenin kısa olması ve hasta yaşının genç olmasının prognoz üzerine olumlu etki yaptığını söylemektedir. Remes –Troche ve ark. (37) da çalışmalarında semptomların 2 yıldan fazla zamandır olmasıyla kötü cevap arasında anlamlı fark tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda operasyona kadar geçen süre ile cerrahiye yanıt arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bunun nedeni ise hastalarımızın %86.4' ünde operasyon öncesi geçen sürenin 2 yıldan az olmasıdır. Biz de myastenik hastalarda operasyon endikasyonları göz önüne alınarak tanıdan sonraki ilk iki yıl içerisinde timektomi yapılmasının uygun olduğu kanaatindeyiz.

Şimdiye kadar yapılan birçok çalışma timektomi yaşı ile operasyona yanıt arasında güçlü bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır (37,43,50). Bizim çalışmamızda da operasyona iyi yanıt alınan hasta grubunun anlamlı biçimde daha genç olduğu görülmektedir. İleri yaş operasyona yanıt açısından olumsuz bir prognostik faktördür. Bununla birlikte operasyona

yanıt ile cinsiyet arasındaki ilişki de pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Ancak kadın cinsiyetin iyi yanıtla ilişkili olduğunu bildirenlere karşılık, erkek cinsiyetin olumlu bir prognostik faktör olduğunu bildirenler olmuştur (2,35,55). Bazı yazarlara göre ise cinsiyetle operasyona yanıt arasında ilişki yoktur (46,56). Bizim çalışmamızda da cinsiyet ile operasyona yanıt arasında ilişki gösterilememiştir.

Preoperatif Osserman evresi ile operasyona klinik yanıt arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Zielinski ve ark. (57), evre I, IIa ve IIb'de daha iyi tam remisyon oranları bulduklarını, ancak evre III hastalarda cerrahi tedaviye rağmen hiç remisyon gözlemediklerini bildirmişlerdir. Nieto ve ark. (51) da evre I ve II'deki hastalarında daha iyi klinik yanıtlar elde etmişlerdir. Roth ve ark. (1) evre I ve IIa hastalarda daha iyi klinik yanıtlar elde etmelerine rağmen, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Remes Troche ve ark. (37) da istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte evre IIa ve IIb hastaların timektomiye en iyi yanıtı verdiğini, ancak evre I hastaların hepsinin kötü yanıt verdiğini yayınlamışlardır. Masaoka ve Budde'nin çalışmaları ise Osserman evresi ile operasyona yanıt arasında ilişki olmadığını bildirmektedir (43,50). Bizim çalışmamızda da preoperatif Osserman evresi ile timektomiye yanıt arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Bununla birlikte evre III hastalarımızın tümünde iyileşme gözlenirken, evre I hastalarımızın %60'ında iyi yanıt görülmüştür.

Değişik boyutlarda ve şekillerde timik yapılara boyundan diafragmaya kadar bütün mediastinal doku içinde rastlanabilir. Bizim çalışmamızda da hastaların %22,7'sinde mediastinal yağlı doku içerisinde ektopik timik yapılar tespit edilmiştir. Roth ve ark. (1) çalışmalarında bu oranı %22.2, Ashour ve ark. (55) ise %39.5 olarak yayınlamışlardır. Ashour ve ark. (55)'a göre ektopik timus dokusu olan hastalar daha kötü klinik sonuçlar gösterir. Ancak Roth ve ark.(1) uzun ve kısa dönem sonuçları arasında belirgin farklılık olmadığını söylemektedir. Ektopik timik dokuya sahip hastalarımızın %80'inde klinik iyileşme görülmüştür. Ancak ektopik timik doku varlığı ve klinik iyileşme arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Dolayısıyla bizde ektopik timik doku varlığının remisyona etkisi olmadığı kanaatindeyiz ve sadece genişletilmiş transsternal timektomiyi yeterli bulmaktayız.

Timik histoloji MG'li hastaların timektomiye cevabı açısından rölatif bir belirleyici faktördür. Timik hiperplazi pek çok çalışmada düzelmede artışla ilişkilendirilmekle birlikte, timomanın timektomiye kötü cevapla ilişkili olduğu bulunmuştur (37,46). Jaretski ve ark. (46) timomatöz MG'li hastalarda iyileşme oranında düşüş ve hatta artmış mortalite oranları

olduğunu bulmuşlardır. Kattach ve ark. (2) ise timik histolojinin operasyon sonrası klinik cevaba etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Roth ve ark. (1)'nın çalışmalarıda bu görüşü desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da timik histoloji ile operasyona klinik cevap arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Kattach ve ark. (2) çalışmalarında timoma ile postoperatif komplikasyonları ilişkilendirmişler ve major komplikasyonların timomalılarda görüldüğünü belirtmişlerdir. Jaretzki ve ark. (46)' nın çalışmaları da bu görüşü desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da kömplikasyon görülen bir hastanın timik patolojisi timoma olmakla birlikte, komplikasyonla timik patoloji arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Papatestas ve ark. (58) 962 hastalık serilerinde timektomi sonrası on yıllık izlemde malign hastalık gelişme riskinin azalmış immunsupresif ihtiyacı ile doğru orantılı olarak %50 oranında düştüğünü bildirmişlerdir. Roth ve ark. (1) ise 26 hastalık serilerinde 13 yıllık takipte 2 hastada malignite gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da bir hastada takibinin 90. ayında jinekolojik malignite tespit edilmiştir. Hasta timektomi sonrası tamamen regresyon gösteren, medikal tedaviye ihtiyaç duyulmayan ve timik histolojisi timoma olmayan gruptandır. Ancak hasta takibinin 91. ayında maligniteye yönelik geçirdiği operasyon sırasında myastenik kriz nedeniyle kaybedilmiştir. Bu da bize myastenik hastalarda yapılacak operasyonlarda iyi bir perioperatif değerlendirme ve anestezi yönetiminde de tecrübeli bir ekip çalışması gerektiğini göstermektedir.

Bugün için MG tedavisinde timektomi konusunda tam bir görüş birliği mevcuttur. Ancak timektomi için kullanılacak standart cerrahi teknik hakkında bir görüş birliğine varılamamıştır. Özellikle 1992 yılından itibaren kullanılmaya başlanan torakoskopik timektomi tekniğinin gelişmesiyle seçilecek cerrahi teknik daha da tartışmalı hale gelmiştir (44). Şimdiye kadar yapılmış tüm çalışmalar kendi tekniklerinin avantaj ve dezavantajlarını ortaya koymaktadır. Bizim hastalarımızın 21'inde ekstended transsternal timektomi tekniği kullanılmıştır. Hiçbir hastada VATS ile timektomi yapılmamıştır. Bunun nedeni hastalarımızın neredeyse tamamının radyolojik timoma öntanısıyla opere edilmiş olmasıdır. Timomalı hastalarda teknik olarak geride tümör dokusu kalabilme olasılığının yüksek olması dolayısıyla torakoskopik rezeksiyonların uygun olmadığı ve timoma şüpheli tüm hastalarda komplet sternotomi yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

1942 yılında Keynes 200 vakalık transsternal timektomi serisini yayınlamış ve ilk 20 hasta için %33.5 mortalite bildirmiştir (1). Bugün için ise farklı cerrahi tekniklerle yapılan timektomileri içeren çalışmaların tümü mortalite oranlarını %0 olarak vermektedir. Bizim

çalışmamızda da operasyona bağlı mortalite görülmemiştir. Günümüzde timektomi anestezi ve cerrahi tekniklerin ulaştığı düzey sayesinde mortalitesi düşük operasyonlar grubuna girmiştir.

# SONUÇLAR

Myastenia Gravis tedavisinde timektominin yeri tartışılmazdır. Bu çalışmada timektomi için en uygun zaman, operasyon tekniği ve timektominin başarısını etkileyen prognostik faktörler araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar şöyle sıralanmıştır:

1. Hastalar timik patoloji ve yaş arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde timomalılarda yaş ortalamasının 53.20±9.053, timomalı olmayanlarda ise 29.67±13.041 olduğu görülmektedir. Timoma saptanan MG'li hastalar daha ileri yaş grubundandır ve bu nedenle timektomi yaşı olabildiğince erken olmalıdır.
2. Hastaların 21'inde ekstended transsternal timektomi tekniği kullanılmıştır. Hiçbir hastaya VATS ile timektomi yapılmamıştır. Bunun nedeni hastalarımızın neredeyse tümünün radyolojik timoma öntanısıyla opere edilmiş olmasıdır. Çünkü timoma malign bir tümör olarak kabul edilerek, geride rezidü bırakmamak ve yeterli geniş rezeksiyonu yapabilmek için konvansiyonel cerrahi tekniklerle opere edilmelidir.
3. Hastalarımızın 21'i operasyon odasında ekstübe edilmiştir. Bir hastamız ise peroperatif kas gevşetici kullanımı nedeniyle hemen ekstübe edilememiş ve bir süre mekanik ventilatörde tedavi edilmiştir. Dolayısıyla MG'li hastalarda anestezi uygulaması birçok yönden özellikli olup, deneyimli bir ekip çalışmasına ihtiyaç vardır.
4. Hastalarımızın 21'inde cerrahi endikasyonu radyolojik timoma şüphesidir. Ancak bu hastaların 10'unda timoma tespit edilmiştir. Sadece bir hastamız ilaca dirençli MG nedeniyle opere edilmiştir. Bu da bize Nöroloji kliniklerinin hala timoma şüphesi olmadıkça hastaları cerrahiye yönlendirmediğini düşündürmektedir.

5. Hastalarımızın % 22.7’ sinde mediastende ektopik timik doku tespit edilmiştir. Ancak istatistiksel olarak ektopik timik doku varlığı ile operasyona klinik yanıt arasında herhangibir ilişki saptanamamıştır. Bu nedenle rezeksiyon sınırları açısından, mortalite ve morbiditesi de kabul edilebilir düzeylerde olan genişletilmiş transsternal timektomi en uygun operasyon tekniğidir.
6. Çalışmamızda timektomi sonrası remisyon ve iyileşme görülen hasta grubunun anlamlı biçimde genç yaşta olduğu görülmektedir. Yaş faktörü timektominin başarısı açısından prognostik değere sahiptir ve genç hastalarda iyi yanıt oranları daha yüksektir. Bu da bize bir kez daha operasyon yaşının geciktirilmemesi gerektiğini göstermektedir.
7. Hastanın cinsiyeti, timik patoloji ve hastalığın evresi ile operasyona yanıt düzeyi arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Ancak timoma olmayan hastalar daha genç yaş grubunda olup, genç hastalarda da operasyona iyi yanıt alındığından, timik patoloji ile operasyona yanıt arasında dolaylı bir ilişki olduğu söylenebilir.
8. Özetle operasyon için en uygun teknik genişletilmiş transsternal timektomi tekniğidir. Günümüzde ulaşılan imkanlar sayesinde operasyonun mortalitesi neredeyse % 0’dır. Timektomi sonrası hastanın klinik yanıtının iyi olmasını sağlayan en önemli faktör yaştır. Genç hastalarda operasyona iyi yanıt oranı daha yüksektir. Diğer olası prognostik faktörler ise bizim çalışmamızda anlamlı bulunmamıştır.

# ÖZET

Bu çalışmamızda kliniğimizde MG nedeniyle timektomi uygulanan hastalar incelenerek, operasyona klinik yanıtı etkileyen faktörler ve uygun operasyon tekniğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Aralık 1996- Aralık 2008 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde toplam 22 MG'li hastaya timektomi operasyonu uygulanmıştır. Hastaların 13'ü (%59.1) kadın, 9'u (%40,9) ise erkektir. Hastaların yaş aralığı 14-68 iken, yaş ortalaması 40.36$\pm$16.372'dir. Yirmibir hastada operasyon endikasyonu çekilen Toraks BT'de timoma ile uyumlu kitle tespit edilmesi, bir hastada ise tedaviye dirençli hafif generalize MG'dir. Hastaların 21'ine genişletilmiş transsternal timektomi tekniği uygulanırken, bir hastada rezeksiyon anterior torakotomi ile yapılmıştır. Hastalar operasyona verdikleri klinik yanıt ile postoperatif dönemde gösterdikleri ilaç ihtiyacı açısından gruplandırılmış ve gruplar yaş, cinsiyet, preoperatif Osserman evresi, operasyona kadar geçen süre, timik patolojiler, ektopik timik doku varlığı açısından karşılaştırılmıştır.

Postoperatif histopatolojik incelemede 12 (%54.5) hastada timoma dışı timik patolojiler, 10 (%45.5) hastada ise timoma tespit edilmiştir. Timoma olan hastaların yaş ortalaması 53.20$\pm$9.053 iken, timoma olmayan hastaların yaş ortalaması 29.67$\pm$13.041 olarak bulunmuştur. Timoma olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha ileri yaşlarda bulunmuştur. Operasyon sonrası remisyon görülen 2 hasta, iyileşme gösteren 12 hasta, durumu stabil kalan 3 hasta, kötüleşme gösteren 5 hastamız mevcuttur. Operasyona iyi yanıt veren hastaların yaş ortalaması 35.0$\pm$13.739, operasyona kötü yanıt veren hastaların yaş ortalaması 49.75$\pm$17.186'dır ve ileri yaş timektomiye yanıt açısından negatif bir prognostik

faktördür. Bizim çalışmamızda sadece ileri yaş kötü yanıt ile ilişkili olarak tespit edilmiştir. Bunun dışındaki cinsiyet, preoperatif geçen süre, Osserman evresi ve patolojik tanı gibi operasyona yanıtla ilişkili olabileceği düşünülen parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak, timektomi sonrası hastanın klinik yanıtını belirleyen en önemli faktör yaştır. Genç hastaların operasyona yanıtlarının daha iyi olması ve timomaların ileri yaş grubunda görülmesi nedeniyle, operasyon endikasyonları dahilinde olabildiğince erken dönemde timektomi uygulanmalıdır. Mortalite ve morbidite oranı kabul edilebilir düzeylerde olan ekstended transsternal timektomi en uygun operasyon tekniğidir.

**Anahtar kelimeler:** Myastenia Gravis, timoma, timektomi, cerrahi.

# THE RESULTS OF TYMECTOMY IN MYASTHENIA GRAVIS PATIENTS WITH THYMOMA AND NON-THYMOMA

## SUMMARY

Our aim was to determine the factors that affect clinical response and suitable operation techniques, in the study patients who applied for thymectomy because of Myasthenia Gravis.

Thymectomy was applied to total 22 patients with Myasthenia Gravis between December 1996 - December 2008 in Trakya Univercity Medical Faculty Thoracic Surgery Clinic. Patients were 13 (59.1%) woman, 9 (40.9%) man. Mean age of the patients were 40.36±16.372. Operation indication were mediastinal mass in 20 patients and treatment resistant generalize Myasthenia Gravis in one patient. Extended transsternal thymectomy was applied in 21 of the patients, in one patient resection was applied with anterior thoracotomy. Patients were grouped with clinical response and postoperative drug need and groups were compared according to age, sex, preoperative Osserman stage, time passed till the operation, thymic pathologies, ectopic thymic tissue existence.

Postoperative histopathologic examination revealed in 12 (54.5%) patients thymic pathologies except thymoma and in 10 (45.5%) patients thymoma was determined. Mean age of the patients with thymoma was 53.20±9.053 and 29.67±13.041 with non thymoma patient. Thymoma patients has older age which is statisticaly meaningful. After the operation we have 2 patients with remission, 12 patients with cure, 3 patients with stabile conditions, 5 patients with getting worse. Patients with good response to operation have mean age 35.0±13.739,

patients with bad response to operation have mean age 49.75±17.186 and older age is negative prognostic factor for response to thymectomy. In our study only older age is determined to correlate with bad response. Except this parameter sex, time passed till the operation, Osserman stage and pathologic diagnosis found statistically unmeaningful.

Most important factor that designate clinic response of the patient after thymectomy is age. Because of young patients have better response to operation, thymectomy must be applied as soon as the diagnosis of Myasthenia Gravis and at an earlyage for the operation success. Extended transsternal thymectomy which mortality and morbidity rare is acceptable is the method of choice.

**Key words:** Myasthenia Gravis, thymoma, thymectomy, surgery.

## KAYNAKLAR


1. Roth T, Ackermann R, Stein R, Inderbitzi R, Rösler K, Schmid RA. Thirteen years follow-up after radical transsternal thymectomy for myasthenia gravis. Do short-term results predict long-term outcome? Eur J Cardiothoracic Surg 2002;21:664-70.

2. Kattach H, Anastasiadis K, Cleuziou J, Buckley C, Shine B, Pillai R et al. Transsternal thymectomy for myastenia gravis: Surgical outcome. Ann Thorac Surg 2006;81:305-8.

3. Putz R, Pabst R (Çeviri: K. Arıncı). Sobotta insan anatomisi atlası. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım;1994:111-3.

4. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 1997:445–6.

5. Kuran O. Sistematik Anatomi. İstanbul: Filiz Kitabevi, 1983:584–6.

6. Jaretzki A. Evaluation of Results of Thymectomy for Nonthymomatous Myasthenia Gravis. In: Shields TW, Cicero JL, Ponn RB, Rusch VW (Eds). General Thoracic Surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.2664-75.

7. Erdamar AS. Timomalarda Klinikopatolojik Özellikler (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 1995.

8. Shields TW. Thymic Tumors. In: Shields TW, Cicero JL, Ponn RB, Rusch VW (Eds). General Thoracic Surgery. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.2581-616.

9. Engels EA, Pfeiffer RM. Malignant thymoma in the United States: demographic patterns in incidence and associations with subsequent malignancies. Int J Cancer 2003;105:546–51.

10. Wright CD. Management of thymomas. Crit Rev Oncol Hematol 2008;65:109-20.

11. Kojima K, Yokoi K, Matsuguma H, Kondo T, Kamiyama Y, Mori K et al. Middle mediastinal thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2002;124:639-40.

12. Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia. A review of current concepts. Hum Pathol 1978;9:495–503.

13. Ströbel P, Marx A, Zettl A, Müller-Hermelink K. Thymoma and thymic carcinoma: and update of the WHO classification 2004. Surg Today 2005;35:805-11.

14. Masaoka A, MondemY, Nakahara K, Tanioka T. Follow-up study of thymoma with special reference to their clinical stages. Cancer 1981;48:2485–92.

15. Masaoka A,YamakawaY, Niwa H, Fukai I, Saito Y, Tokudome S et al. Thymectomy and malignancy. Eur J Cardiothoracic Surg 1994;8:251–3.

16. Schneider PM, Fellbaum C, Fink U, Bollschweiler E, Prauer HW. Prognostic importance of histomorphologic subclassification for epithelial thymic tumors. Ann Surg Oncol 1996;4:46–56.

17. Nakagawa K, Asamura H, Matsuno Y, Suzuki K, Kondo H, Maeshima A et al. Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126:1134–40.

18. Port JL, Ginsberg RJ. Surgery for thymoma. Chest Surg Clin North Am 2001;11:421–37.

19. Curran WJ, Kornstein FJ, Brooks JJ, Turrisi AT. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. J Clin Oncol 1988;6:1722–7.

20. Haniuda M, Morimoto M, Nishimura H, Kobayashi O, Yamanda T, Iida F. Adjuvant radiotherapy after complete resection of thymoma. Ann Thorac Surg 1992;54:311–5.

21. Mangi AA, Wright CD, Allan JS, Wain JC, Donahue DM, Grillo HC et al. Adjuvant radiation therapy for stage II thymoma. Ann Thorac Surg 2002;74:1033–7.

22. Singhal S, Shrager JB, Rosenthal DI, LiVolsi VA, Kaiser LR. Comparison of stages: thymoma treated by complete resection with or without adjuvant radiation. Ann Thorac Surg 2003;76:1635–42.

23. Kondo K, Monden Y. Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. Ann Thorac Surg 2003;76:878–85.

24. Rena O, Papalia E, Oliaro A, Ruffini E, Filosso P, Novero D et al. Does adjuvant radiation therapy improve disease-free survival in completely resected Masaoka stage II thymoma? Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:109–13.

25. Mangi AA, Wain JC, Donahue DM, Grillo HC, Mathisen DJ, Wright CD. Adjuvant radiation of stage III thymoma: is it necessary? Ann Thorac Surg 2005;79:1834–9.

26. Wright CD, Wain JC, Wong DR, Donahue DM, Gaissert HA, Grillo HC et al. Predictors of recurrence in thymic tumors: importance of invasion. WHO histology and size. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:1413–21.

27. Wilkins KB, Sheikh E, Green R, Patel M, George S, Takano M et al. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with thymoma. Ann Surg 1999;230:562–72.

28. Voltz RD, Albrich WE, Nagele A, Schumm F, Wick M, Freiburg A et al. Paraneoplastic myasthenia gravis: detection of anti-MGT30 (titin) antibodies predicts thymic epithelial tumor. Neurology 1997;49:1454–7.

29. Gautel M, Lakey A, Barlow DP, Holmes Z, Scales S, Leonard K et al. Titin antibodies in myasthenia gravis: identification of a major immunogenic region of titin. Neurology 1993;43:1581–5.

30. Vincent A, Willcox N, Hill M, Curnow J, MacLennan C, Beeson D. Determinant spreading and immune responses to acetylcholine receptors in myasthenia gravis. Immunol Rev 1998;164:157– 68.

31. Rotter AH, Brown RH. Omurilik, periferik sinir ve kas hastalıkları (Çeviri: F. Deymeer). Emre M (Editör). Adams and Victors Principles of Neurology'de. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri;2006. s.1250-65.

32. Serdaroğlu P. Nöromuskuler kavşak hastalıkları. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A, Öge AE (Editörler). Nöroloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2004:664-74.

33. Oosterhuis HJ. The ocular signs and symptoms of myasthenia gravis. Doc Ophthalmol 1982;52:363–78.

34. Toker A, Kalaycı NG. Myastenia Gravis ve timus cerrahisi. Yüksel M, Kalaycı NG (Editörler). Göğüs Cerrahisi'nde. İstanbul: Bilmedya Grup; 2001:633-47.

35. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. Lancet 2001;357:2122–8.

36. Yosunkaya A, Çelik JB, Tuncer S, Topal A, Ökesli S. Myastenia Gravis ve immunoadsorbsiyon plazmaferez (olgu sunumu). T Clin J Med Sci 2002;22:578-82

37. Remes-Troche JM, Tellez-Zenteno JF, Estanol B, Garduno-Espinoza J, Garcia-Ramos G. Thymectomy in Myasthenia Gravis: Response, Complications, and Associated Conditions. Arch Med Res 2002;33:545-51.

38. Badak İ, Çalkavur T, Telli A, Durmaz İ, Bilkay Ö, Çağırıcı U. Timomatöz Myastenia Graviste genişletilmiş timektomi sonuçları. GKD Cer Derg 1999;7:52-6

39. Barlas S, Tireli E, Elmacı T, Deymeer F, Serdaroğlu P, Özdemir C ve ark. Myastenia Gravis'te timektomi: sonucu etkileyen faktörler.GKD Cer Der 1994;2:395-7

40. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). Neurology 2000;55:7– 15.

41. Kayhan Z. Klinik Anestezi. İstanbul: Logos yayınevi, 2007:721-30

42. Morgan GE, Murray M, Mikhail MS, Larson CP. Nöromuskuler hastalıklar için anestezi (çeviri: S. Çakar-Turhan, E. Özgencil, M. Hasdoğan, M. Tulunay). Tulunay M, Cuhruk H (Editörler). Klinik Anesteziyoloji'de.İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri;2008. s.817-26.

43. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: 20-year review. Ann Thorac Surg 1996;62:853–9.
44. Popescu I, Tomulescu V, Ion V, Tulbure D. Thymectomy by thoracoscopic approach in myasthenia gravis. Surg Endosc 2002;16:679–84.

45. Yim AP, Kay RL, Izzat MB, Ng SK. Video-assisted thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1999;11:65–73.

46. Jaretzki A, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Olarte MR, Lovelace RE et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis (Results). J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95:747- 57.

47. Busch C, Machens A, Pichlmeier U, Emskötter T, Izbicki JR. Long-term outcome and quality of life after thymectomy for myasthenia gravis. Ann Surg 1996;224:225-32.

48. 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.

49. Calhoun RF, Ritter JH, Guthrie TJ, Pestronk A, Meyers BF, Patterson GA et al. Results of transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients. Ann Surg 1999;230:555-61.

50. Budde JM, Morris CD, Gal AA, Mansour KA, Miller JI. Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 2001;72:197–202

51. Nieto IP, 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.

52. DeFilippi VJ, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 1994;57:194–7.

53. Otto TJ, Strugalska H. Surgical treatment for myasthenia gravis. Thorax 1987;42:199–204.

54. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Rocca GD, Antonini G, Ciccone AM et al. Thymectomy for myasthenia gravis: a 27-year experience. Eur J Cardiothorac Surg 1999;15:621–5.

55. Ashour M. Prevalance of ectopic thymic tissue in myasthenia gravis and its clinical significance. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:632-5.

56. Evoli H, Batocchi AP, Provenzano C, Ricci E, Tonali P. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of 247 patients. J Neurol 1988;235:272–6.

57. Zielinski M, Kuzdzal J, Szlubowski A, Soja J. Transcervical-subxiphoid-videothoracoscopic 'maksimal' thymectomy-operative technique and early results. Ann Thorac Surg 2004;78:404–10.

58. Papatestas A, Genkins G, Kornfeld P, Eisenkraft J, Fagerstrom R, Pozner J et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. Ann Surg 1987;206:79–88.