

Miastenia Gravis Cerrahisi

Miastenia Gravis Surgery

Dr. Levent CANSEVER, Dr. Gamze ÇETİNKAYA

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul

ÖZET

Myastenia gravis (MG) istemli kaslarda aktivite sonrası anormal yorgunlukla seyreden otoimmün bir hastalıktır. Medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan veya timomalı olgularda gerçekleştirilen timektomi, tedavi algoritmasında büyük öneme sahiptir. Son yıllarda gelişen minimal invaziv cerrahi yöntemler sayesinde cerrahi travma ve postoperatif ağrı minimize edilmekte ve hastane kalış süresi kısalmaktadır. Bu bölümde MG ve cerrahi tedavisinde uygulanan yöntemler anlatılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Miastenia gravis cerrahisi, VATS, mediastinal hastalıklar.

SUMMARY

Miastenia gravis (MG) is a type of autoimmune disease characterized by abnormal fatigue of skeletal muscles. Thymectomy, which cannot be controlled by medical treatment or performed in patients with thymoma, has great importance in the treatment algorithm. In recent years, surgical trauma and postoperative pain is minimized by the help of developing minimally invasive surgical procedures. In this section, MG and its surgical methods will be discussed.

Keywords: Miastenia gravis surgery, VATS, mediastinal diseases.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Levent CANSEVER
SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul
e-posta: lcansever@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2020.035

GİRİŞ

Nöromusküler kavşakta asetil kolin reseptörlerine karşı gelişen otoantikörlerin etkisi sonucu bir dizi klinik semptomla ortaya çıkan myastenia gravis (MG) bugün dünyada yaklaşık olarak 700.000'den fazla kişiyi etkilemektedir. İnsidansı 100.000'de 0.3 ila 3 arasında değişmektedir^(1,2). Kadınlarda, 40 yaşına kadar erkeklere oranla iki-üç kat daha fazla görülürken; 40 yaşından sonra görülme oranları birbirine daha yakındır. Sıklıkla yaşamın 2-3. dekatlarında ortaya çıkar. İkinci pikini 50 yaşından sonra (geç başlangıçlı tip) yapar⁽³⁾.

Hastalık ilk olarak 1672'de Oxfordlu klinisyen Sir Thomas Willis tarafından, geçici konuşma kaybı olan bir hastada "yorgunluk güçsüzlüğü" şeklinde tanımlanmıştı. 1800'lerin sonlarında, miyastenik semptomları olan hastaların ilk modern tanımları yayınlandı⁽⁴⁾. Jolly 1895'te etkilenen kaslara tekrarlayan uyarılar göndererek azalan cevabı elektromiyografik (EMG) olarak göstermiş; tedavide fizostigmin kullanımını önermiş; hastalığı "myastenia gravis psö-doparalitika" olarak adlandırmıştır⁽⁵⁾. İlk timektomi 1911'de, 21 yaşındaki hipertiroidi ve MG'li bir kadında Zürih'te Ferdinand Sauerbruch tarafından transservikal yaklaşımla yapılrken; 1939'da Blalock, ilk kez transsternal timektomi uyguladığı MG hastalarında klinik düzelme bildirmiş ve uyguladığı yöntemi, hastalığın cerrahi tedavisi olarak tanıtmıştır^(4,6). Videotorakoskopik timektomi (VATT) ise ilk kez 1992 yılında yapılmış ve ilk robotik komplet timektomi 2003 yılında tanımlanmıştır^(7,8). 2016 yılında, MG'li hastalarda timektomi ile ilgili yapılan ilk randomize çalışma, trans-sternal extended timektominin klinik sonuçları iyileştirebileceğini ve anti-asetil kolin reseptör (AChR) antikoru için seropozitif olan MG hastalarında immünsüpresif ilaç gereksinimini azaltabildiğini göstermiştir⁽⁹⁾.

PATOGENEZ

Nöromusküler kavşak (NMK), presinaptik motor sinir terminali, sinaptik aralık ve postsinaptik kas komponentinden oluşmaktadır. Presinaptik alanda üretilen asetilkolin sinaptik aralığa salınır ve postsinaptik alandaki reseptörlerine bağlanarak hücre içine alınır. Devamında aksiyon potansiyeli oluşarak kas kasılması gerçekleşir⁽¹⁰⁾. Miyastenia gravis, NMK'ta bu reseptörlere karşı gelişen antikörlerin neden olduğu bir dizi kompleman bağımlı reaksiyonlar sonucu meydana gelen otoimmün bir hastalıktır. Hastaların %80-85'inde asetilkolin reseptörüne (AChR) karşı patojenik otoantikörler bulunsa da; kas-spesifik re-

septör tirozin kinaz (MuSK) veya lipoproteinle ilişkili protein 4 (LRP4) gibi diğer motor son plak proteinlerine karşı da antikör üretimi gelişebilir. Bu antikörler Ach ve AchR bağlanmasını engeller^(10,11). T lenfositler, AChR kompleksine karşı otoimmün yanıtın başlatılmasında ve sürdürülmesinde çok önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, bu yanıtın başlatıldığı ve sürdürüldüğü kesin mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır⁽¹¹⁾.

Klinik bulguların oluşmasında rol oynayan mekanizmalardan biri; AChR antikörlerinin, kompleman aktivasyonu ile postsinaptik membranda hasar oluşturarak reseptör sayısını azaltması; diğeri de reseptöre bağlanan antikörlerin reseptörlere ACh bağlanmasını bloke ederek Ach'in oluşturacağı etkiyi önlemesidir⁽⁴⁾.

Timus, çoğu MG hastasında anormaldir. Yüzde 70'inde lenfoid foliküler hiperplazi ve %10'undan fazlasında timoma vardır. Timus bezinin, MG patogenezindeki rolü tam olarak henüz bilinmemekle birlikte; otoreaktif T hücre delesyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Erken başlangıçlı MG'de timus bezi büyüktür ve lenf nodlarına benzer şekilde T ve B-hücre bölgelerinden oluşan germinal merkezler içerir. Timustan elde edilen B-hücreleri AChR antikoru sentezler. Timoma ile ilişkili otoimmünitenin immüno-patogenezi potansiyel olarak otoreaktif T-hücrelerin pozitif olarak seçilmesi, periferik gönderilmesi ve orada otoantikör üreten B hücrelerine yardımcı olmak üzere etkinleşmesidir. AChR antikörlerine ilaveten bu hastalarda anti-titin ve antiryonodin titreleri de saptanabilmektedir^(10,11).

KLİNİK

Myastenia gravis heterojen bir hasta grubuna sahiptir. Bu nedenle olgular, farklı klinik özellikleri ve spesifik terapötik ihtiyaçlarına göre dört kategoride incelenebilir (Tablo 1)⁽¹²⁾.

Hastalar, tipik olarak aktivite ile artan ve dinlenme ile düzelen kas güçsüzlüğü veya yorgunluğu ile doktora başvurur. Genellikle başlangıçta fokal zayıflık olarak ortaya çıkan jeneralize bir hastalıktır. MG'nin başlangıcındaki göz kası zayıflığı, hastalarda diplopi ve pitoza neden olur. Pitoz veya diplopi, hastaların yaklaşık üçte ikisinde ilk semptomdur. Zayıflık oküler kaslarla sınırlıysa ve iki yıldan uzun süre ekstremit ve bulber semptomlar görülüyorsa, "oküler miyasteni" olarak adlandırılır. Miyastenik zayıflık genellikle gün boyunca dalgalı seyir izler, genellikle sabahları en azdır ve gün ilerledikçe, özellikle etkilenen kasların uzun süreli kullanımından sonra daha da kötüleşir. Oküler semptomlar erken evrelerde aralıklı olabilir, genel-

Tablo 1. MG klinik tipleri.

1. Tutulum yerine göre MG
<ul style="list-style-type: none"> • Oküler (MG hastalarının yaklaşık %20'sinde) • Orofaringeal veya jeneralize
2. Başlangıç yaşına göre MG
<ul style="list-style-type: none"> • Prepubertal başlangıç • Elli yaşından önce erken başlangıç: Sıklıkla kadınlarda ve timik hiperplazi ile birlikte • Elli yaşından sonra geç başlangıç: Sıklıkla erkeklerde ve timik atrofi ile birlikte
3. Antikor spesifikliğine göre MG
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-AChR • Anti-kas spesifik reseptör tirozin kinaz (MuSK) • Anti-düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilgili protein 4 (LRP4) • Seronegatif MG
4. Timus patolojisine göre MG
<ul style="list-style-type: none"> • Normal veya atrofik timus • Timik hiperplazi • Timoma ile ilişkili paraneoplastik oluşum

likle akşamları veya okuma, televizyon izlerken veya araba kullanırken, özellikle de parlak güneş ışığında daha da kötüleşebilir^(5,10-12).

Orofaringeal güçsüzlük; artikülasyon, çiğneme ve yutmada zorluklara neden olabilir. Çene kas zayıflığı tipik olarak uzun süreli çiğneme, özellikle sert, lifli yiyecekleri çiğneme sırasında daha da kötüleşir. Generalize miyastenia graviste, uzuv ilişkili zayıflık tipik olarak distal kas gruplarına göre proksimalde daha belirgindir. Ayrıca, bulber semptomlar da görülebilir. Nazone konuşma, yutma ve çiğneme güçlüğü, ağır seyreden hastalıkta görülen solunum sıkıntısı bulber semptomlardandır^(11,12). Hastalığın bu tipik bulguları ilk kez Osserman tarafından klasifiye edilmiştir (Tablo 2). Daha sonra Amerika Myastenia Gravis Vakfı, farklı klinik özellikleri ve şiddeti olan; prognozu veya tedaviye yanıtları farklı olan MG olgularını beş gruba ve alt gruplara ayırmıştır (Tablo 3)^(5,11,12).

Tablo 2. Osserman sınıflaması.

Evre 1	Oküler MG; hastalık oküler kaslarla sınırlı.
Evre 2	Jeneralize MG; hafif (a) ve orta (b) şiddette MG
Evre 3	Şiddetli jeneralize (fulminan) MG
Evre 4	Solunum yetmezliği ile birlikte olan myastenik kriz

Myasteni genel olarak remisyon ve alevlenme periyotlarıyla devam eden bir hastalıktır. Stres, ilaç kullanımındaki değişiklikler ve enfeksiyonlar ile hastalık progrese olabilir; entübasyona gerek duyulabilecek düzeyde solunum yetmezliğinin geliştiği myastenik kriz tablosu görülebilir⁽¹³⁾.

Timomalar MG hastalarının %10'unda bulunmakla birlikte, erkeklerde ve yaşlılarda kısmen daha fazladır. İnvazivite derecesi bu tümörlerde malignite derecesinin ölçüsüdür⁽¹¹⁾.

TANI

Hasta anamnezi ve fizik muayene bulguları sonrası şüphelenilen olgularda yapılan, bir Ach esteraz inhibitörü olan edrofonyum testi ile klinik bulgularda dakikalar içinde görülen düzelme, tanıda büyük öneme sahiptir. Ancak ciddi bradikardi ve hipotansiyon riski nedeniyle test sırasında kardiyak monitörizasyon gereklidir. Oküler MG'de %60-95 oranında tanısal değere sahipken; jeneralize MG'de %72-95 tanı değeri vardır. Fakat konjenital miyastenik sendromlarda, Eaton-Lambert Sendromu'nda, intrakraniyal anevrizmalarda da pozitif sonuç vermesi sebebiyle spesifitesi düşüktür. AChR proteinleri ile reaksiyona giren otoantikörleri ölçen testler genellikle MG için spesifik serolojik markerler olarak kabul edilir. Özellikle timomatöz MG hastaları için spesifitesi ve sensitivitesi en yüksek testlerdir. Bunun dışında hastalara tek kas lifi EMG veya tekrarlayan sinir stimülasyonu gibi elektrofizyolojik testler de uygulanmaktadır⁽¹¹⁾.

MG tanısı konan hastalarda tiroid fonksiyon testleri ve olası bir timoma değerlendirmesi için toraks görüntülemeleri (BT/MRI) yapılmalıdır. Timoma seronegatif MG'de oldukça nadirdir, ancak literatürde bildirilmiştir. Ayrıca immünsupresif tedavi planlanan olgularda tedavi öncesi mutlaka hastalar tüberküloz açısından araştırılmalıdır⁽¹⁴⁾.

TEDAVİ

1. Medikal Tedavi

Optimal tedavi ile prognoz; günlük fonksiyonlar, yaşam kalitesi ve hayatta kalma açısından iyidir. Semptomatik tedavide en sık kullanılan ilaçlar antikolinesteraz ajanlardır (pridostigmin). Bu ajanlar genellikle immünsupresif ilaçlar ile birleştirilir. İmmünsupresif tedavi ile bağışıklık sisteminin nonspesifik olarak baskılanarak myasteni semptomlarının yatıştırılması amaçlanmaktadır. Prednizon, MG hastalarının %75'inden fazlasında belirgin iyileşme veya semptomların tamamen giderilmesini sağlar. İyileşmenin büyük bir kısmı ilk altı-sekiz hafta içinde gerçekleşir.

Tablo 3. Amerika Myastenia Gravis Vakfı (MGFA) klinik sınıflandırması.

Grup 1	Oküler kaslarda zayıflık, diğer kasların gücü normal
Grup 2	Oküler kaslar haricindeki kaslarda hafif güçsüzlük ± oküler güçsüzlük
Grup 2a	Ağırlıklı olarak ekstremitte ve/veya aksiyel kaslar
Grup 2b	Ağırlıklı olarak orofarengeal ve/veya solunum kasları
Grup 3	Oküler kaslar haricindeki kaslarda orta derecede güçsüzlük ± oküler güçsüzlük
Grup 3a	Ağırlıklı olarak ekstremitte ve/veya aksiyel kaslar
Grup 3b	Ağırlıklı olarak orofarengeal ve/veya solunum kasları
Grup 4	Oküler kaslar haricindeki kaslarda şiddetli güçsüzlük ± oküler güçsüzlük
Grup 4a	Ağırlıklı olarak ekstremitte ve/veya aksiyel kaslar
Grup 4b	Ağırlıklı olarak orofarengeal ve/veya solunum kasları
Grup 5	Mekanik ventilasyonlu veya ventilasyonsuz entübasyon

Azatiyoprin, uzun süreli immünoşüpresif tedavi için en sık kullanılan bir diğer ilaçtır. Azatiyoprine alternatif olarak siklosporin, siklofosfamid, metotreksat, mikofenolat mofetil ve takrolimus kullanılabilir. Rituksimab ciddi jeneralize MG için umut verici yeni bir ilaçtır. Son yıllarda ortaya çıkan yeni tedavi seçenekleri arasında belimumab, eculizumab ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör bulunur^(5,11,12).

Miyastenik kriz dahil akut alevlenmelerde ise, intravenöz immünooglobulin (IVIg) ve plazmaferez etkilidir⁽¹²⁾.

2. Cerrahi Tedavi

Myastenia gravis hastalarının tedavisinde uygulanan cerrahi yöntemlerin nihai amacı, en az bir yıl süreyle herhangi bir tedavi olmaksızın miyastenik semptomların gözlenmediği "tam stabil remisyon"u sağlamaktır. Nörolojik sonuç, cerrahın geride ektopik veya rezidü timus dokusu bırakmamasına bağlıdır. Cerrahinin başarısını sınırlayacak ektopik timik hücrelerden kurtulmak için timus bezinin ve servikomedial yağ dokusunun komplet olarak çıkarılması önerilir^(6,15). Nontimomatöz MG için yapılan timektomi potansiyel olarak morbid bir cerrahi müdahale olabilir, özellikle postoperatif dönemde solunumsal komplikasyonlar gelişebilir. Bu nedenle, optimal cerrahi yaklaşım için bu riskler dikkate alınmalı ve uzun süreli entübasyondan kaçınmak için; mümkün olduğunca operasyon süresi kısa tutulmalı ve ağırlı insizyonlar tercih edilmemelidir⁽¹⁶⁾.

Günümüzde prospektif, kontrollü bir etkinlik çalışması olmamasına rağmen; timektomi, nontimomatöz MG'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Mevcut çalışmalara dayanarak, Amerikan Nöroloji Akademisi Kalite Standartları Alt Komitesi, timektomi geçiren MG hastalarının ilaçsız remisyon

elde etme olasılığında iki kat, asemptomatik olma olasılığında 1.6 kat ve iyileşme olasılığında da 1.7 kat artış olduğu sonucuna varmıştır⁽¹⁷⁾.

Bu bilgiler ışığında nörologlar tarafından önerilen timektomi endikasyonları şöyledir;

Nontimomatöz MG'de timektomi, immünoterapinin dozunu veya süresini potansiyel olarak önlemek veya en aza indirmek için bir seçenek olarak veya hastalar immünoterapinin ilk denemesine cevap vermezse veya bu tedavi ile dayanılmaz yan etkilere sahipse uygulanır. Postoperatif etki başlangıcının uzun sürmesi nedeniyle, MG için timektomi acil bir tedavi yöntemi değildir. Operasyon için en önemli şart hastalığın stabil seyrinde olmasıdır.

Myastenia gravis tanı prepubertal hastaların tedavisinde timektominin yeri belirsizdir, ancak AChR antikor pozitif jeneralize MG'li çocuklarda timektomi düşünülmelidir. Özellikle;

- Piridostigmin ve immünoşüpresif tedaviye yanıt tatmin edici değilse; veya
- İmmünoşüpresif tedavinin potansiyel komplikasyonlarından kaçınmak için bu hastalara timektomi uygulanabilir⁽¹⁾.

Ayrıca, timomalı olgularda her yaş grubunda birincil tedavi cerrahidir. Timomada cerrahi endikasyon Masaoka Sınıflaması'na göre belirlenir (Tablo 4). Bunun yanında 65 yaş üstü hastalarda timoma varlığı dışında timektomi önerilmemektedir. Altı-on yaş arası hasta grubunda da timektomi tartışmalı bir tedavi yöntemidir⁽⁵⁾.

Preoperatif hazırlık: MG'li tüm hastalar, ideal olarak MG için uzmanlaşmış bir merkezde bir nörolog tarafından değerlendirilmeli ve MG teşhisi için tüm

Tablo 4. Masaoka evrelemesi.

Evre	Tanımı
I	Makroskopik olarak kapsüllü, mikroskopik kapsüler invazyon yok
II	A: Mikroskopik kapsüler invazyon
	B: Mediastinal yağ dokuya makroskopik invazyon veya mediastinal plevra veya perikardiyum ile büyük oranda yapışıklık
III	Perikard, büyük damarlar, akciğer gibi komşu organlara makroskopik invazyon
	A: Büyük damar invazyonu olmaksızın
	B: Büyük damar invazyonu ile birlikte
IV	A: Plevral veya perikardiyal yayılım
	B: Lenfojen veya hematojen yayılım

testler gözden geçirilmelidir. Takipteki MG tanılı hastaların ameliyattan önce IVİg veya plazmaferez gereksinimlerinin değerlendirildiğinden ve tedavilerinin tamamlandığından emin olunmalıdır. Tüm hastaların güncel toraks BT'leri operasyon öncesi değerlendirilmeli ve timik patolojiye göre cerrahi yaklaşım belirlenmelidir (Tablo 5)⁽⁷⁾. Solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazı analizlerinin görülmesi önemlidir. Preoperatif dönemde saptanacak FVC düşüklüğü (< 15-20 mL/kg) postoperatif yaşanması muhtemel solunum yetmezliğine işaret eder. Bununla birlikte preoperatif IVİg uygulanan hastaların operasyona alınmadan önce hemolitik anemiye dışlamak için tam kan sayımlarının yapılması gerekir. Ayrıca, hastaların koroner by-pass öyküleri de sorgulanmalıdır, gereğinde bu hastalara greft haritalandırması yapılmalıdır^(7,18).

Cerrahi teknikler: Timus ön mediasten orta hatta yukarıdan aşağıya uzanım gösteren bir bez yapısıdır. Yetişkinlerde bu bez, yağ ve glandüler doku içeren loblu bir yapı olarak karşımıza çıkar. Farklı varyasyonları olsa da genellikle uzunlamasına iki doku par-

çasının ortadan "H" şeklinde birleşmesiyle oluşur. Rekürren laringeal sinirlerle yakın komşuluğu vardır. Anatomik sınırları önde sternum; arkada perikard, yukarıda tiroid, solda innominate ven ve trakea; yanlarda ise frenik sinirlere kadar mediastinal plevra ile çevrilidir. Timik arterler kaynağını küçük dallarla internal mammarian arterlerden veya inferior tiroid arterlerden alırken; venöz drenaj innominate vene gerçekleşir. Eksizyon sırasında bu dalın bulunup bağlanması kanama riski açısından önemlidir. Timus, bitişiğindeki yapılardan ayrılmasını ve düzgün disseksiyonu kolaylaştıran belirgin bir kapsüle sahiptir. Bununla birlikte ön mediasten birçok noktasında dağınık halde ektopik odaklar halinde bulunabilir⁽¹⁹⁾.

Teknik olarak transservikal, transsternal (parsiyel/total sternotomi), videotorakoskopik ve robotik yaklaşım şekillerinden biri veya birden fazlasının kombinasyonu şeklinde timektomi yapılabilir.

Timektomi rezeksiyon genişliğine göre; komplet timektomi, extended timektomi ve maksimal timektomi olmak üzere üç şekilde uygulanır.

Tablo 5. Klinik senaryoya göre timomada güncel cerrahi yaklaşım.

Hasta özellikleri	Tercih edilen yaklaşım	Alternatif yaklaşımlar
MG (+), Timoma yok	Transservikal timektomi	VATS timektomi
		Robotik timektomi
		Transsternal timektomi
MG (+), Kapsüllü Timoma < 3.5 cm	Transservikal timektomi	VATS timektomi
		Robotik timektomi
		Transsternal timektomi
MG (-), Kapsüllü Timoma 3.5-5 cm	Robotik timektomi	Transsternal timektomi
	VATS timektomi	
Radyolojik olarak vasküler veya akciğer invazyonlu timoma/timik karsinom, MG (+)/(-), preop KT (+)/(-)	Transsternal timektomi	

- **Komplet timektomi:** Timus bezinin kapsülü korunarak çıkarılması olarak tanımlanır.
- **Extended (genişletilmiş) timektomi:** Timusun diyfragma, perikard ve frenik sinirden diseke edilen tüm mediastinal yağ ve lenfoid dokularla birlikte çıkarılması halidir. Amaç geride hiç ektopik timus dokusu bırakmamaktır. Masaoka ve ark.'nın 20 yıllık takip çalışmasında hem timomalı olgularda hem de nontimomatöz MG olgularının tedavisinde mükemmel bir prosedür olarak tanımlanmıştır⁽²⁰⁾. Son dönemde Çin'de gerçekleştirilen bir başka çalışmada da yöntemin başarısı %84.5 tespit edilmiştir⁽²¹⁾.
- **Maksimal timektomi:** Timusun ekstraanatomik şekilde mediastinal yağlı doku veya boyunda tespitine dayalı ortaya çıkmış bir cerrahi yaklaşım şeklidir. Servikomedial yağlı doku ile birlikte patolojik timus enblok çıkarılır. Transsternal-transservikal yaklaşımla gerçekleştirilir. Hastanede kalış süresi ve komplikasyon riski yüksektir⁽⁵⁾.

a. Transservikal yaklaşım:

Amaç: Ağrıyı minimize ederek hastanın solunum fonksiyonlarını korumak ve hospitalizasyonu kısaltmaktır.

Yöntem: Hasta supin pozisyona alınır. Omuzların altına transvers şekilde yastık konarak, baş hiperekstansiyona getirilir. Suprasternal çentik üzerinden açılan beş santimetrelilik bir servikal collar insizyon ile tiroid bezinin inferiorundan sternum posterioruna girilir. İnterklavikuler ligaman ve sonrasında timus üst kutupları ekstrakapsüler planda ilerlenerek divize edilir. Cooper timektomi retraktörü yardımıyla manibrium sterni askıya alınır. Timik ven divize edildikten sonra küt disseksiyonla ilerlenerek timus perikarddan ve mediastinal plevradan sıyrılır. Bu aşamada frenik sinirlerin korunmasına özen gösterilir. En son alt kutupların perikardiyal dokudan ayrılmasından sonra kanama ve akciğerden hava kaçağı kontrolü yapılarak operasyon tamamlanır^(5,7).

Stanford Üniversitesi tarafından nontimomatöz MG hastalarında yapılan bir çalışmada transservikal timektomi, transsternal timektomi ve VATS timektomi vakaları karşılaştırılmış; transservikal yaklaşımın diğerleri ile eşit düzeyde güvenli olduğu ve daha düşük maliyetli bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır⁽²²⁾.

b. Videotorakoskopik (VATT) yaklaşım:

Amaç: Ağrıyı minimize etmek, mortalite-morbidite olasılığını düşürmek, kozmetik tatmin sağlamak ve hospitalizasyonu kısaltmaktır⁽¹⁹⁾.

Yöntem: Unilateral sağ/sol, bilateral veya subxiphoid uygulanabilir. Gereğinde transservikal yaklaşımla kombine edilebilir. Cerrahin tercihine göre uniportal, biportal veya triportal yapılabilir. Bu yöntemde en önemli noktalar trokar yerleşimi, timik dokunun yerleşim ve dağılımı, mediastinal diseksiyonun güvenliği ve ergonomik yönleri içerir. Yaklaşım tarafının belirlenmesinde multifaktöriyel durumlar rol oynadığından katı bir standardizasyon yoktur. Bazı cerrahlar alan genişliği açısından sıklıkla sağ VATT tercih etmektedir. Bunun yanında soldan yaklaşımlarda ise timusun innominate vene açılan dalı daha iyi vizüalize edilir⁽²³⁾.

Hasta girişim yapılacak taraf yukarıda olacak şekilde 30 derece semi-supin pozisyona getirilir. Triportal girişimde yeterli görüş açısının sağlanması ve kolay manüplasyon için girişlerin; midklavikular 5-6. interkostal aralık ve ön axiller hat 4-5. interkostal aralıklardan açılması önerilir⁽²⁴⁾. Biz klinğimizde bu yaklaşımı tercih ediyoruz (Resim 1). Toraksa 30° optikle girilir ve ilk değerlendirme yapılır. Frenik sinirler ve timik dokunun ilişkileri tanımlanır. Diseksiyona sağ perikardiyofrenik yağ dokusunun rezeksiyonu ile başlanır. Daha sonra timus küt disseksiyon veya doku mühürleyici aletler yardımıyla frenik sinirin önündeki perikarddan ayrılır. Devamında mediasti-

Resim 1.



nal plevra açılarak timus-sternum ilişkisi sonlandırılır. En kritik nokta timus veninin innominate vene açıldığı yerin tespit edilmesidir. Masif kanama en sık buradan gerçekleşir. Bu nedenle timus üst kutuplarının diseksiyonuna dikkat edilmelidir. Son olarak timus perikardiyofrenik yağlı doku ile birlikte, sol frenik siniri hasarlandırmadan perikarddan disseke edilir. Sol frenik siniri iyi görebilmek için, tüm timik doku cerraha doğru çekilmelidir. Timus tamamen serbestlendikten sonra endobag yardımıyla toraks dışına alınır. Kanama kontrolü sonrası her iki toraksı da görece şekilde mediastene doğru bir adet dren yerleştirilerek işlem sonlandırılır⁽²⁴⁾.

Günümüzde extended timektomi minimal invaziv yöntemlerle gerçekleştirilebilmektedir. Bilindiği üzere extended rezeksiyonda amaç geride ektoptik doku bırakmamak olduğundan; bu şartı tercih edilen minimal invaziv yöntemin sağlayabileceğinden, operasyon öncesinde gerekli görüntülemeler yapılarak mediastinal lezyonun sınırlarından ve invazyon durumundan emin olunmalıdır. Biz kliniğimizde özellikle timomalı olgularda, < 3 cm tümörlerin extended rezeksiyonunda VATS tercih ediyoruz⁽²⁵⁾. Buna karşın bazı merkezler VATS için sınırı < 5 cm kabul etmektedirler⁽⁷⁾.

c. Robotik yaklaşım:

Amaç: Minimal invaziv yöntemle hastada daha az ağrı oluşturarak yaşam kalitesini korumak, geniş hareket kabiliyeti olan kollarla ve üç boyutlu görüntüyle cerraha ergonomi sağlamak ve komplikasyon riskini azaltmak, yeni yetişen cerrahların eğitimini kolaylaştırmak⁽¹⁶⁾.

Yöntem: Torakoskopik cerrahiye benzer şekilde, her iki taraftan da işlem gerçekleştirilebilir. Pozisyon VATT ile aynıdır. Hasta supin pozisyonunda iken, çalışılan tarafın karşı tarafına doğru masa hafif tilt yapılır. Bazı cerrahlar, çalışacakları taraf daha aşağıda olacak şekilde hastaya pozisyon vermeyi tercih edebilirler⁽²⁶⁾. Çalışılan taraftaki kol, cerrahi sahadan uzaklaştırılarak sabitlenir. Robot kollarının port girişleri submammarian kıvrım üzerinde açılır ve kollar yerleştirilir. Otuz derece optik kullanılır. Karbondioksit insuflasyonu sonrası ilk aşamada cerrahi taraftaki frenik sinir-timus bağlantısı kesilir. Sonrasında timus perikarddan künt diseksiyon veya doku mühürleyici ile ayrılır. Timus veni ortaya konarak büyüklüğüne göre kliplenecek koterize edilir veya endostapler ile kapatılır. Timus üst kutupları innominate venden ve üst me-

diastenden hafif bir kuvvet uygulanarak retrakte edilir. Son olarak karşı taraf frenik sinir bağlantısı kesilerek timus tamamen serbest hale getirilir. Endobag yardımıyla spesimen dışarı alınır. Tüm mediastinal yağlı dokunun çıkarılması, nüksü önleme açısından önemlidir^(6,16,24,26).

Robotik timektomi, MG'in cerrahi tedavisindeki en son gelişmedir. Minimal invaziv yöntemlerden özellikle VATT ile kıyaslandığında; yüksek manüplasyon kabiliyeti nedeniyle MG'de tam remisyon oranını arttıran komplet rezeksiyonu daha güvenli sağlamaktadır. Kaba ve ark. yaptıkları robotik timektomi çalışmasında sağkalım açısından onkolojik sonuçların umut verici olduğunu, ancak robotik timektominin standart bir yaklaşım olarak kabul edilebilmesi için daha uzun takip periyotları gerektiğini bildirmişlerdir⁽²⁷⁾.

Son yıllarda hızla gelişen robotik cerrahi artık uniportal girişimlere de fırsat sunmaktadır. Park ve arkadaşlarının çalışmasında subxiphoid tek portla timus patolojisi olan hastalarla yapılan çalışmada düşük komplikasyon oranlarıyla yöntemin son derece güvenle gerçekleştirildiği ve gelişime açık olduğu görülmektedir⁽²⁸⁾.

d. Transsternal yaklaşım:

Amaç: Extended/maksimal timektomiyi gerçekleştirerek tam remisyon sağlamak, rezidü doku bırakmamak, timoma varlığında çevre dokuya invazyonu efektif değerlendirip kontrollü müdahale ile peroperatif ve postoperatif komplikasyon riskini minimize etmek.

Yöntem: Timustaki patolojiye göre; parsiyel sternotomi veya total median sternotomi ile gerçekleştirilir. İnvaziv veya 3 cm üzeri timomada, timik karsinomda tercih edilen bir yöntemdir. Hasta supin pozisyonundadır ve omuzları düşürmek için sırta rulo yerleştirilir. Parsiyel sternotomide sternum 3-4. kostalar düzeyine dek açılarak ekartör yerleştirilir. Timus mediastinal plevra ve perikarddan disseke edilir. Timus veni tespit edilip bağlanır ve mümkün olduğunca fazla miktarda mediastinal yağlı doku eksize edilir. Timus üst kutbu innominate ven ve servikal kısımdan retrakte edilirken dikkatli olunmalıdır. Timik karsinom tanısı veya şüphesi varsa lenf nodu diseksiyonu ihmal edilmemelidir. İşlem tamamlandığında kanama ve ka mediastene ve lümen halinde toraksa dren yerleştirilerek sternum tel sütürlerle kapatılır⁽⁷⁾.

Timomada, özellikle minimal invaziv tecrübesi yeterince olmayan kliniklerde extended timus cerrahisi için en güvenli yöntemdir. Bu yaklaşım, akciğer, göğüs duvarı gibi eşlik eden yapıların rezeksiyonunun yanı sıra; rekonstrüksiyon gerektiren büyük vasküler yapılarla ilgili işlemlerin de yönetimini kolaylaştırır⁽⁷⁾.

Komplikasyonlar: Akut gelişen komplikasyonlar ve uzun vadede gelişen komplikasyonlar olarak iki gruba ayırabiliriz. Akut dönemde en sık karşımıza çıkan sorun kanamadır. Özellikle vasküler rekonstrüksiyon uygulanan hastalarda karşılaşılabılır. Peroperatif frenik sinir hasarı rekürren laryngeal sinir hasarı postoperatif dönemde solunum güçlüğü ve ses kısıklığı ile bulgu verecektir. Bunun yanında postoperatif dönemde gelişen solunum güçlüğü miyastenik krizi de akla getirmelidir. Uzun dönem komplikasyonlar arasında ise; peroperatif rezidü bırakılan timus dokusu nedeniyle nüks gelişimi sayılabilir⁽⁷⁾.

Postoperatif takip: Hastalar, ameliyattan hemen sonra ameliyathanede ekstübe edilir ve hastaya uygun yöntem ve ajanla etkili analjezi sağlanır. Miyastenik kriz riski nedeniyle postoperatif erken dönemde entübasyon ihtimali de göz önünde bulundurularak, hastaların yoğun bakımda monitörize takip edilmesi önemlidir. Yakın kan gazı, elektrolit, nabız ve saturasyon takibi yapılmalıdır. Karbondiyoksit retansiyonu gelişmesi halinde $pCO_2 > 50$ mmHg ise hasta entübe edilmelidir. Miyastenik krizin önlenmesi ve yönetimi için nöroloji desteği alınmalıdır.

Bu hastaların kaçınması gereken bazı ilaçlar vardır (antikönvülzanlar, betablokörler, kalsiyum kanal blokörleri, aminoglikozid ve kinolon grubu antibiyotikler, morfin türevi analjezikler vs.). Bu nedenle postoperatif profilaksi için seçilecek antibiyotikte de verilecek analjezik ajan kadar dikkatli olunmalıdır.

Drenaj takibi özellikle timus veni klipsle ayrılan hastalarda ve vasküler rekonstrüksiyon uygulanan hastalarda önemlidir. Drenaj miktarı 200 cc/gün altına indiğinde dren sonlandırılabilir. Taburculuk genellikle dren çekildikten 24 saat sonra planlanır.

Minimal invaziv cerrahi uygulanan hastalarda postoperatif dönem konforlu ve iyileşme hızlıdır. Ağrı minimaldir. Hastaların taburculuk sonrası erken dönemde normal yaşama dönmesi daha kolaydır. Transsternal yaklaşımla opere edilen hastalarda ise ortalama altı haftalık bir nekahat dönemi vardır.

SONUÇ

Myastenia Gravis'in cerrahi tedavisinin tedavi algoritmasındaki yeri günümüzde henüz prospektif bir çalışmayla desteklenmiş olmasa da yapılan klinik çalışmalarda tam remisyon şansının yüksek olduğu gösterilmiştir^(16,20,29,30).

Minimal invaziv yöntemler uygun hasta seçimi ile hospitalizasyonun kılmasına, postoperatif ağrı kontrolünün kolaylaşmasına ve kozmetik açıdan hasta memnuniyetinin sağlanmasına büyük katkı sağlamaktadır. Bu nedenle altın standart yöntem olarak uzun yıllar kabul gören transsternal yaklaşım, yerini yavaş yavaş videotorakoskopik ve robotik yöntemlere bırakmaktadır. Bunun yanında invaziv timus tümörlerinde ve 3 cm üzeri tümörlerde transsternal yaklaşım hala önemini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Executive Summary 2016; 87: 419-25.
2. McGrogan A, Sneddon S, De Vries CSJN. The incidence of myasthenia gravis: A systematic literature review. 2010; 34: 171-83.
3. Levinson AI. Myasthenia Gravis. In: Robert Rich TAF, ... William T. Shearer, ... Harry W. Schroeder, ... Anthony J. Frew, ... Cornelia M. Weyand, ... editor. Clinical immunology: Principles and practice. 5th ed: [S. l.]: Elsevier, 2019: 879-90.
4. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJJTJoci. Myasthenia gravis: past, present, and future. 2006; 116: 2843-54.
5. Toker PDA. Myasthenia Gravis ve Timus Rezeksiyonları. In: Yüksel M, Balcı AA, editors. Göğüs Cerrahisi: Kırmızı Kitap: Nobel Tıp Kitabevi; 2015: 713-9.
6. Li F, Ismail M, Elsner A, et al. Surgical Techniques for Myasthenia Gravis: Robotic-Assisted Thoracoscopic Surgery 2019; 29: 177-86.
7. Mathisen DJ, Morse, C. Master Techniques in Surgery: Thoracic Surgery: Transplantation, Tracheal Resections, Mediastinal Tumors, Extended Thoracic Resections. Mathisen DJ, Morse C, editors. China Wolters Kluwer Health; 2015.
8. Raza A, Woo EJAocs. Video-assisted thoracoscopic surgery versus sternotomy in thymectomy for thymoma and myasthenia gravis. 2016; 5: 33.
9. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. 2016; 375: 511-22.
10. Mehdikhanova L. Asetilkolin Reseptör Antikoru Pozitif Myasthenia Gravis Hastalarının Timektomi Materyallerinde Th17 Hücre İnfiltrasyonunun Değerlendirilmesi. 2014.
11. Donald B. Sanders JTG. Disorders of Neuromuscular Transmission. In: Robert B. Daroff M, Joseph Jankovic, MD, John C. Mazzotta, MD, PhD, Scott L. Pomeroy, MD, PhD, editor.

- Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 1. 7 ed: © 2016, Elsevier Inc. ; 2016: 1896-914.
12. Sieb JJC, immunology e. *Myasthenia gravis: An update for the clinician*. 2014; 175: 408-18.
 13. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. *Myasthenic crisis. Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation*. 1997; 48: 1253-60.
 14. Mehrizi M, Pascuzzi RMJM, nerve. *Complications of radiologic contrast in patients with myasthenia gravis*. 2014; 50: 443-4.
 15. Renaud S, Santelmo N, Renaud M, et al. *Robotic-assisted thymectomy with Da Vinci II versus sternotomy in the surgical treatment of non-thymomatous myasthenia gravis: Early results*. 2013; 169: 30-6.
 16. Filosso PL, Ruffini E, Lausi PO, et al. *Minimally-invasive surgery for non-thymomatous myasthenia gravis*. 2018.
 17. Gronseth GS, Barohn RJ. *Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology 2000*; 55: 7-15.
 18. Ng CS, Yim AP. *Thymic Pathology and Myasthenia Gravis. Tips and Tricks in Thoracic Surgery: Springer*; 2018: 261-79.
 19. Mineo TC, Ambrogi VJTsc. *Surgical Techniques for Myasthenia Gravis: Video-Assisted Thoracic Surgery 2019*; 29: 165-75.
 20. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. *Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: A 20-Year Review 1996*; 62: 853-9.
 21. Tian W, Li X, Tong H, et al. *Surgical effect and prognostic factors of myasthenia gravis with thymomas*. 2020; 11: 1288-96.
 22. Sholtis C, Teymourtash M, Berry M, et al. *Transcervical Thymectomy is the Most Cost-Effective Surgical Approach in Myasthenia Gravis*. 2020.
 23. Ismail M, Swierzy M, Rückert RI, Rückert JCJTsc. *Robotic thymectomy for myasthenia gravis*. 2014; 24: 189.
 24. Kaba E, Cosgun T, Ayalp K, Alomari MR, Toker AJV-aTS. *Right sided VATS thymectomy: Current standards of extended thymectomy for myasthenia gravis*. 2017; 2: 30.
 25. Aker C, Kalafat CE, Sezen CB, et al. *Prognostic factors and long-term survival outcomes of thymic tumors*. *Current Thoracic Surgery*. 2019; 4: 81-8.
 26. Limmer KK, Kernstine KHJTsc. *Minimally invasive and robotic-assisted thymus resection*. 2011; 21: 69-83.
 27. Kaba E, Cosgun T, Ayalp K, Alomari MR, Toker AJJovs. *Robotic thymectomy-a new approach for thymus*. 2017: 3.
 28. Park SY, Han KN, Hong JI, Kim HK, Kim DJ, Choi YHJEJoCTS. *Subxiphoid approach for robotic single-site-assisted thymectomy*. 2020.
 29. Wang GW, Tao T, Li C-K, et al. *Comparison between thoracoscopic and open approaches in thymoma resection*. 2019; 11: 4159.
 30. Ismail M, Swierzy M, Rückert RI, Rückert JCJTsc. *Robotic thymectomy for myasthenia gravis*. 2014; 24: 189-95.