

MYASTHENIA GRAVIS VE TIMEKTOMİ

MYASTHENIA GRAVIS AND THYMECTOMY

Serkan Enön, Cabir Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı
Samanpazarı, Ankara, Türkiye

e-posta: serkanenon@hotmail.com, yukselcabir@hotmail.com

doi:10.5152/tcb.2012.05

Özet

Myasthenia gravis (MG) anormal nöromusküler iletimin neden olduğu otoimmün bir hastalıktır. Blalock'un MG için bildirdiği ilk başarılı timektomiden beri timusun cerrahi olarak çıkarılması hastalık için alternatif bir tedavi yöntemi olmuştur. Fakat timektominin zamanlaması, hangi olgularda uygulanması gerektiği ve cerrahi yaklaşım şekli üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Timoma varlığında cerrahi endikasyon nettir. Nontimomatöz jeneralize MG'de timektomi konusunda konsensus bulunmakla birlikte, oküler MG gibi hastalarda cerrahinin yeri hala sorgulanmaktadır. MG için ideal cerrahi yaklaşımın tanımlanmasında hala ciddi tartışmalar mevcuttur. Her biri kendi içinde varyasyonlar gösteren çok sayıda cerrahi teknik (transservikal, videoskopik, transsternal ve maksimal) tanımlanmış ve önerilmiştir. Hangi yöntemin daha faydalı olduğunu göstermenin en ideal yöntemi randomize çalışmalar yapılmasıdır. MG'li hastaların preoperatif değerlendirmesinde hastalığın son dönemdeki seyri, etkilenen kas grubu, uygulanan ilaç tedavisi ve yandaş hastalıklara odaklanılmalı, solunum fonksiyon testleri incelenmelidir. MG için timektomi uygulanacak hastalarda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde, anestezi, nöroloji ve cerrahi ekibin birlikte çalışması mutlak önemlidir. Günümüzde mevcut ve uygun analiz edilmiş kanıtlar doğrultusunda timektominin nontimomatöz otoimmün MG etkili bir tedavi olduğu anlaşılmaktadır. Uygun cerrahi yaklaşım ister açık transsternal isterse minimal invaziv uygulansın komplet rezeksiyonu ve stabil remisyonu hedeflemelidir.

Anahtar kelimeler: Myasthenia Gravis, Timektomi

Abstract

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease caused by abnormal neuromuscular transmission. Surgical resection of the thymus became an alternative treatment method for the disease after Blalock's first successful report of thymectomy for MG. However, there continues to be debate concerning the timing of thymectomy, for which patients it should be performed, and the method of surgical approach. In the presence of thymoma, surgical indication is clear. Although there is a consensus about thymectomy for the patients with generalized nonthymomatous MG, the role of surgery in patients such as those with ocular MG, is still debated. There is still a serious controversy on defining the ideal surgical approach for MG. Various surgical techniques, each of which showing variations (transcervical, videoscopic, transsternal and maximal), are described and suggested. The ideal method for the demonstration of the most beneficial surgical technique is to organize randomized studies. In the preoperative evaluation of MG patients; prognosis of the disease in the last period, affected muscle groups, preferred medical treatment and comorbid diseases should be focused on, and respiratory function tests should be evaluated. In the patients for whom thymectomy for MG is planned, it is important to collaborate the anesthesiology, neurology and surgery teams at the preoperative, intra and postoperative periods. According to evidence available today and when properly analyzed, thymectomy is an effective method of treatment in nonthymomatous autoimmune MG. The appropriate surgical approach, performed by either open transsternal or minimal invasive, should target complete resection and stabile remission.

Key words: Myasthenia Gravis, Thymectomy

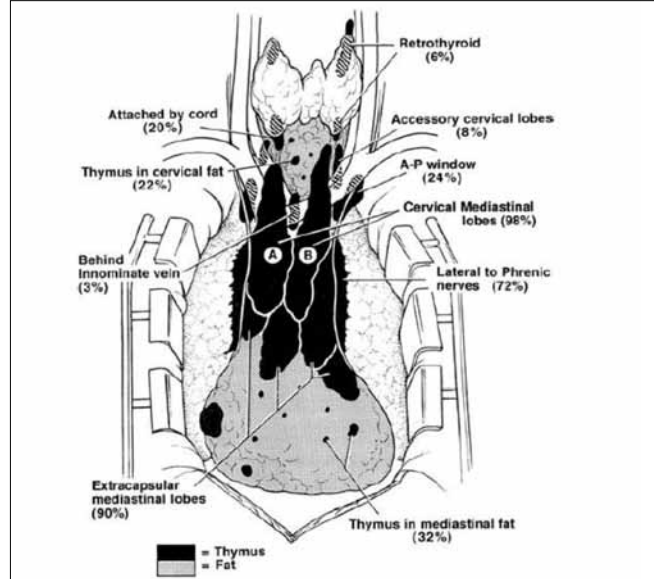
GİRİŞ

Myastenia gravis (MG) anormal nöromusküler iletimin neden olduğu bir hastalıktır. Konjenital olabileceği gibi edinsel de olabilir. Edinsel MG, postsinaptik membranda asetilkolin reseptörlerine karşı oluşmuş antikorlar ya da kas spesifik tirozin kinaz antikorlarınınca meydana gelen otoimmün bir patolojidir. MG'li hastalarda görülen timus bezi anormallikleri; %10-15 olguda timoma, %70 olguda ise lenfoid folliküler hiperplazi şeklindedir (1).

Blalock ve arkadaşlarının MG ve timik kistli 26 yaşındaki kadın bir hastada gerçekleştirdikleri başarılı timus rezeksiyonundan beri, timusun cerrahi olarak çıkarılması bu hastalık için alternatif bir tedavi yöntemi olmuştur. Daha sonra Blalock transsternal timektomi ile tedavi ettiği 20 MG hastasını yayınlamış, izleyen dekada ise Birleşik Devletler ve İngiltere'den MG'de timektominin rolünü araştıran çok sayıda çalışma bunu takip etmiştir. Zaman içinde, peroperatif bakımdaki iyileşmelerle birlikte timektomi sonuçları iyi hale gelmiş ve MG tedavi bütünlüğü içindeki yerini bulmuştur. Ancak bugüne kadar timektomi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Timektominin faydası bazı otörlerce halen sorgulanmaya devam etmektedir. Ayrıca timektominin zamanlaması, erken yaştaki olgularda ne yapılması gerektiği ve cerrahi yaklaşım şekli üzerinde de halen tartışmalar devam etmektedir (1, 2).

Timektominin faydaları, timektomi öncesindeki dönemlerde MG'in doğal seyrine bakılarak da anlaşılabilir. MG'in modern tedavisinden önceki dönemlerde hastaların 1/3'ü myastenik kriz ile kaybedilmekteydi. Timektomi yaygın olarak uygulanmaya başlandıktan sonra bu klinik seyir gelişmiştir. Bu klinik düzelleme timektomi yanında yoğun bakım şartlarındaki, ventilatör desteğindeki, immünsupresif tedavideki gelişmelere bağlı olarak da gelişmiştir. Çocuk ve yetişkin hastalarda yapılan retrospektif çalışmalar timektomi yapılan hastalarda, medikal tedavi ile takip edilenlere göre klinik remisyonun daha fazla olduğunu göstermektedir. Çocukluk çağında 3 yıllık takiplerde remisyon %40 iken medikal tedavi grubunda %15, yetişkinlerde ise 20 yıllık izlemde timektomi grubunda %35 iken diğer grupta %7.5 olarak bulunmuştur (1).

Cerrahi yaklaşımdan (transsternal, transservikal veya video yardımcı) bağımsız olarak timik cerrahinin temel prensipleri; mediastinal eksplorasyon, servikal kutuplar ve komşu mediastinal yağ dokuyu da içerecek şekilde timus glandının en-blok rezeksiyonu, frenik sinirlerin korunması ve intraplevral disseminasyonun önlenmesidir (2).



Şekil 1. Timusun günümüzde kabul edilen cerrahi anatomisi. İki klasik servikomediastinal lob sınırları dışında boyunda %32, mediastende ise spesmenlerde %98 oranında adacıklar veya mikroskopik odaklar halinde bulunabilir (yağ doku gri alanlar şeklinde gösterilmekte) (3)

MG tedavisinde total timektomi çoğu zaman cerrahinin ana hedefi olarak düşünülmüştür. Klinik gözlemler de bu tezi desteklemiştir. Transservikal veya transsternal olsun inkomplet rezeksiyonları, reoperasyonla rezidüel timus çıkarımına neden olan persistan semptomlar takip eder (Şekil 1). Ayrıca agresif ve sınırlı rezeksiyonları karşılaştıran çalışmalar, ne kadar fazla timus dokusu çıkartılırsa o kadar yüksek remisyon oranı elde edildiğini göstermiştir. Tavşanlardaki deneysel çalışmalarda, komplet neonatal timektominin otoimmün MG'i önlediği inkomplet rezeksiyonun ise başarılı olmadığı gösterilmiştir. Günümüzde ise, her ne kadar timus glandının sıklıkla mikroskopik odaklar içerdiği kesin olarak gösterilmişse de, genişletilmiş transservikal veya video yardımcı teknikleri savunan araştırmalar tüm peritimidik yağ dokusunun çıkarılma gerekliliğini sorgulamaktadır (4) (Tablo 1).

Endikasyonlar

Timektomi için endikasyonlar; timik kitlelerin çıkarılması, seçilmiş MG hastaları veya her ikisidir. Timomali hastaların %30 veya daha fazlasında MG gözlenirken, MG'li hastaların yaklaşık %10-15'inde beraberinde timoma bulunur (2).

Jeneralize MG'de timoma olsun ya da olmasın güncel tedavi timektomi olmasına rağmen nontimomatöz MG'de timektominin yeri hala sorgulanmaktadır. Nontimomatöz jeneralize MG'de timektomi konusunda konsensus bulunmakla birlikte, diğer grup hastalarda (saf oküler MG gibi) timektomi çok daha fazla tartışma-

Tablo 1. Peritimid mediastinal yağ dokusu içinde saptanan timik doku uzanımları (5)

Otör	Cerrahi yaklaşım	Ekstrakapsüler timik doku
Jaretzki	Maksimal	50 hasta-%98
Masaoka	Genişletilmiş	18 hasta-%72
Zielinski	Genişletilmiş	58 hasta-%56
Ashour	Genişletilmiş	38 hasta-%39.5
Scelsci	VATET	27 hasta-%37
Mineo	VATS	31 hasta-%32

Tablo 2. Modifiye Osserman klasifikasyonu (1)

Skor	Açıklama
0	Asemptomatik
1	Sadece oküler bulgu ve semptomlar
2	İlımlı jeneralize güçsüzlük
3	Orta şiddette jeneralize güçsüzlük ve/veya bulber disfonksiyon
4	Şiddetli jeneralize güçsüzlük ve/veya respiratuar disfonksiyon

ları beraberinde getirmektedir. İmmünofizyopatolojik hayvan ve insan çalışmaları timektominin oküler MG'li genç bireylerde etkinliğini göstermiş olsa da, çoğu klinisyen bu hasta grubuna cerrahi önermekten kaçınmaktadır. Bir diğer tartışma da timektomi için üst yaş sınırının ne olacağı konusundadır. Çünkü yaşlı hastalarda hiperplaziye oranla timik atrofi daha fazladır, dolayısıyla bu grup hastalarda gençlerde olduğu gibi timektomi önermenin teorik dayanağı yok gibi görünmektedir. Ayrıca yaşlı hastalarda timektominin komplikasyonları daha fazladır. Timoma yokluğunda genel kanı, benzer şekilde çok genç hastalarda olduğu gibi, 60 yaşın üzerindeki hastalara timektominin önerilmesidir (1).

Remes Troche ve ark. (6) MG'de timektomi endikasyonlarını şu şekilde belirlemişlerdir:

- jeneralize MG'li 15-60 yaş arası hastalar
- orta ile şiddetli arası ve medikal tedaviyle stabil hastalar (plazmaferez dahil)
- dirençli oküler MG
- timoma şüpheli olgular
- medikal tedaviye cevap vermeyen ve kortikosteroid tedavisinin kontrendike olduğu 60 yaşın üzerindeki hastalar

Çok sayıda nonrandomize çalışmada myastenik semptomlarda %60-100 arasında iyileşme ve %19-50 arasında ilaç ihtiyaçsız komplet remisyon oranları bildirilmiştir. Buna rağmen MG için timektomi endikas-

yonu hala bir tartışma konusudur (7). Amerikan Nöroloji Akademisi MG hastaları için timektomiye remisyon veya iyileşme olasılığını arttırmak amacıyla "sadece bir seçenek" olarak önermiştir. Önermenin dayanak noktası; timektomi uygulanan ve sadece medikal tedavi verilen MG hastalarını karşılaştıran 21 kontrollü çalışmayı geriye dönük inceleyen, kanıta dayalı önemli araştırmadır. Yanıltıcı değişkenleri düzeltmeyi denemeyen çalışmalardan üçü dışında hepsi ilaçsız komplet remisyon veya iyileşme anlamında timektomi uygulanan grupta avantaj göstermiştir (yaklaşık 2 kat fazla). Olgu eşleştirme şeklinde tasarlanmış multiple yanıltıcı değişkenleri elimine etmeyi hedefleyen 4 çalışmada ise hastaların yaklaşık 3/4'ü timektomiden fayda görüyor gibi gözükse de, hepsi bilinen tüm önemli değişkenlerin eşleştirilmesinde başarısız ve ciddi olarak eksik kalmıştır. Sonuç olarak ise tüm olası yanıltıcı değişkenlerin de hesaba katılması için çok değişkenli analizlerin yapıldığı 3 çalışma, 2/3 hastanın timektomiden anlamlı bir fayda görmediğini göstermiştir. Nörologların çoğu bu neticeye varmayan bildirimler sonucunda timektomiye seçilmiş bazı hastalarda seçenek olarak görürken, diğerleri ya son derece nadir önermekte ya da hiç önermemektedir. Ancak bu çalışmada yer alan timektomi tekniklerinin de çoğunun sınırlı basit transservikal ile sınırlı standart transsternal operasyonlar arasındaki yelpazede olduğu unutulmamalıdır (8).

Literatüre göre Osserman class I veya II hasta grubunda timektomi, myastenik semptomların majör torasik cerrahiyi düşündürtecek kadar yaşamlarına engel olduğu durumlarda önerilmektedir. Osserman class III hasta grubu içinse puberte ile 60 yaş arası timektomi için önerim çok daha güçlüdür. Class 4 ve myastenik kriz içinse cerrahi sonuçları cesaret kırıcı olup, hastalık mümkün olan tüm cerrahi dışı yöntemlerle kontrol altına alınmaya çalışılmalıdır. Saf oküler myastenide timektomi en tartışmalı konudur (Tablo 2). Medikal tedavi etkisiz kalıyor veya hasta immünsüpresif veya kolinesteraz inhibitör tedavi almak istemiyorsa timektomi önerilebilir. Genişletilmiş transservikal timektomi gibi minimal morbiditesi olan yaklaşımlar bu hastalar için daha çok gündeme gelebilir (7).

Çok sayıda çalışma genç hastalarda yaşlılara göre cevap oranlarının daha iyi olduğunu göstermiştir. Timektominin faydaları yaşla birlikte azalmakta, daha ötesi riskler fayda beklentisinin önüne geçmektedir. Cerrahi öncesi hastalık süresinin kısa olduğu olgular da prosedürden daha çok fayda görüyor gibi gözükmektedir. Bu ilişki muhtemelen nöromusküler plakta artmış hasarın hastanın prognozunu kötüleştirmesine bağlıdır (7). Venuta ve arkadaşları (9) 232 hastalık serilerinde 2 yıldan az süredir MG tanısı olan hastaların

cerrahiye yanıtının 2 yıldan uzun süredir semptomlu hastalara göre daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Klinik sonuçların tahmininde cinsiyet faktörünün etkisi açık değildir. Birkaç yayında erkek hastalarda remisyon oranlarının daha yüksek olduğuna ait rakamlar bildirilmişse de ortada net kanıtlar yoktur (7).

Cerrahi Yaklaşımlar

MG için ideal cerrahi yaklaşımın tanımlanmasında hala ciddi tartışmalar mevcuttur. Her biri kendi içerisinde varyasyonlar gösteren çok sayıda cerrahi teknik tanımlanmış ve önerilmiştir. Tüm yaklaşımlarda kapsüller timus dokusu komple olarak çıkarılabilir. Yaklaşımlar arasındaki farklılık rezeksiyonun peritimid mediastinal ve servikal dokulara uzanıp uzanmamasındadır. "Myasthenia Gravis Foundation of America" çıkartılan timik doku miktarının fazlalığına göre sıralayarak, bu operasyonları 4 ana gruba ayırmıştır. "T-4" yaklaşımının diğerlerinden farklı olarak amacı boyun ve mediastende tüm ektopik alanları da içerecek şekilde timik dokuların ortadan kaldırımıdır. "T-1 - T-3" operasyonlarda ise hedef, değişik otörlerce farklı varyasyonlarda tanımlansa da, timik gland gövdesinin ekstrakapsüller diseksiyonla eksizyonudur (5,7).

- T-1 Transservikal timektomi-Basit ve genişletilmiş
- T-2 Videoskopik timektomi-Klasik ve genişletilmiş
- T-3 Transsternal timektomi-Standart ve genişletilmiş
- T-4 Transservikal ve transsternal timektomi (maksimal)

Değişik tipte timik rezeksiyonların genişliğini anlamak ve tanımlamak için, günümüzde yeni tatbik edilen prosedürler de ilave edilerek modifiye edilmiş bir timektomi klasifikasyonu Jaretzki ve arkadaşları tarafından (Myasthenia Gravis Task Force) geliştirilmiştir (3,10). (Tablo 3, modifikasyonlar italik olarak gösterilmiştir)

Masaoka ve arkadaşları 1996 yılında MG'de 20 yıllık genişletilmiş timektomi deneyimlerini yayınlamışlardır. Bu prosedür laterallerde frenik sinirler, aşağıda diafragma ve yukarıda tiroid dokusu arasında kalan anterior mediastinal yağ dokusunun enblok olarak çıkarılmasını içerir. İkiyüz seksenaltı hastayı içeren bu çalışmada nontimomatöz MG'li hastalarda 5 yıllık izlemde remisyon oranı %45.8, 10 yıllık %55.7 ve 15 yıllık %67.2 olarak saptanmıştır. Benzer klinik sonuçlar diğer genişletilmiş timektomi serilerinde de gösterilmiştir (11).

Transsternal yaklaşım ve "maksimal transsternal-transservikal timektomi"yi de içeren daha genişletilmiş prosedürler için gerekçeler en ayrıntılı şekilde Jaretzki ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Otörler otopsi çalışmaları ile hastaların önemli bir kısmında, timik

Tablo 3. Modifiye Timektomi Klasifikasyonu (3)

T-1 Transservikal Timektomi
a. Basit
b. Genişletilmiş
c. Parsiyel sternotomi ile genişletilmiş
d. Videoskopik teknoloji ile genişletilmiş
T-2 Videoskopik Timektomi
a. Klasik VATS (unilateral)
b. VATET (genişletilmiş, boyun diseksiyonu ile birlikte bilateral)
c. Robotik teknoloji ile videoskopik (unilateral)
d. Robotik teknoloji ile videoskopik (bilateral)
T-3 Transsternal Timektomi
a. Standart
b. Genişletilmiş
T-4 Transservikal ve transsternal Timektomi
T-5 İnfrasternal Timektomi
a. Kombine transservikal - subksifoid
b. Videoskopik subksifoid
c. Videoskopik subksifoid robotik teknoloji
d. İnfrasternal mediastinoskopik

kapsül dışındaki mediastinal ve servikal yağ dokusu içinde timik doku odaklarını çok iyi şekilde dokümente etmişlerdir. Aynı zamanda bu şekilde yaygınlık gösteren bir doku varlığının sınırlı bir transservikal yaklaşımla rezeke edilemeyeceğini vurgulamışlardır. Başarısız bir ilk timektomi sonrası reoperasyonla rezidüel dokuların çıkarımı ve komplet remisyon elde edilmesi de bunun kanıtı gibi gözükmektedir (12,13).

Daha az komplikasyon, postoperatif ağrı, hastanede kalış süresi ve sternotomiyle uygulananlara benzer bildirilmiş remisyon oranları gibi avantajları nedeniyle önerilen transservikal timektomi için kısıtlayıcı durumlar; hastanın boynunu hiperekstansiyona getirememesi durumu, morbid obezite, geçirilmiş mediastinal cerrahi ve küçük noninvaziv olanlar dışındaki timomalardır (7). Joel Cooper'ın 1988'de geliştirdiği sternum kaldırıcı retraktör boyundan timus dokusunun görünümünü dramatik şekilde kolaylaştırmış, tüm anterior mediastenine direk bakışını ve timus dokusunun çevreleyen yapılardan diseksiyonunu mümkün kılmıştır (14). Cooper tarafından genişletilmiş transservikal timektomi olarak isimlendirilen bu operasyon, önceki servikal insizyonlara nazaran timik dokunun daha komplet rezeksiyonuna olanak vermiş, yayınlanan sonuçlarla birlikte bu yaklaşımın tekrar popüler hale gelmesini sağlamıştır (15).

Yüzyılın sonunda ise video yardımcı torakoskopik teknikleri içeren timus glandına minimal invaziv yeni prosedürler geliştirilmiş ve yaygınlık kazanmıştır (16). Jaretzki tarafından tanımlanan maksimal timektomi yaklaşımını taklit etmek çabasıyla Novellino VATET yaklaşımını (Video yardımcı torakoskopik genişletilmiş timektomi) tarif etmiştir. Bu yöntemde küçük bir servikal insizyon ile birlikte bilateral torakoskopik yaklaşım gereklidir (17). Mantegazzanın yayınladığı 159 VATET hastasında 6 yıllık remisyon oranını %50.6 olarak bildirmiştir (18). Transservikal ve torakoskopik timektomi yapılan hastaların erken taburcu olabildiği ve günlük normal aktivitelere çabuk döndükleri de çok açıktır (5).

Hangi yöntemin daha faydalı olduğunu göstermenin en ideal yöntemi randomize çalışmalar yapılmasıdır. Sonuç olarak optimal cerrahi yaklaşımın hangisi olduğu hakkında konsensus yoktur (1).

Preoperatif Hazırlık

MG nedeniyle operasyon planlanan bir hastada kontrastlı toraks bilgisayarlı tomografisi mutlaka yapılmalıdır. MG'e timoma eşlik ediyorsa anterior mediastendeki kitleyi değerlendirmek ve olası vasküler invazyonları göstermek için tomografi kaçınılmazdır. Transtorasik iğne aspirasyonunun yeri tartışmalı olsa da timoma tanısının preoperatif konulmasında yardımcı olabilir (2).

MG için timektomi planlanan hastalar ancak tıbbi durumları optimize olduklarında cerrahi için adaydırlar. MG'li hastaların preoperatif değerlendirmesinde hastalığın son dönemdeki seyri, etkilenen kas grubu, uygulanan ilaç tedavisi ve yandaş hastalıklara odaklanılmalı, solunum fonksiyon testleri incelenmelidir. MG için timektomi uygulanacak hastalarda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde, anestezi, nöroloji ve cerrahinin birlikte bulunduğu ekip çalışması mutlak önemlidir. Myastenik hasta medikal tedavi ile stabilize olmuyorsa timektomi öncesi preoperatif plazmaferez gereklidir. Seggia ve arkadaşlarının (19) çalışması timektomi uygulanan myastenia hastalarında plazmaferezin solunum fonksiyonlarında ve kas gücünde anlamlı derecede iyileşme sağladığını ve hastanede kalış sürelerini ciddi şekilde azalttığını göstermiştir. Preoperatif anestetik medikasyon, genellikle sadece atropin ve ılımlı bir sedatif olacak şekilde minimal tutulmalıdır. Preoperatif antikolinerjik ajanlardan kaçınılmalıdır. Myastenik hastalar her ne kadar kas gevşeticilerden kaçınılsa da, özel anestetik problemler göstermezler. Derin anestezi inhalasyon ajanı ve kısa etkili bir narkotikle sağlanabilir (2).

MG hastaları dikkatli bir preoperatif hazırlık dönemi geçirirlerse sınırlı bir morbiditeyle cerrahinin üst-

sinden gelebilirler. Cerrahi yaklaşımda seçilebilecek VATS veya transservikal timektomi gibi minimal invaziv yöntemlerin morbiditeyi azaltacağı aşikar olsa da bu preoperatif hastalık durumunun optimizasyon önemini kaybettirmez (7).

Preoperatif değerlendirmede, medikal tedaviye rağmen ılımlı jeneralizeden daha fazla semptomların varlığı, bulber veya respiratuar semptomlar, aspirasyon, pnömoni ve postoperatif entübasyon gibi riskler oluşturdıklarından plazmaferez mutlaka gereklidir (20,21). Bu postoperatif döneme yardımcı olacağı gibi cerrahi öncesi verilen kortikosteroid seviyelerinin düşük miktarlara çekilmesine yardımcı olur. Preoperatif dönemde hastanın solunum fonksiyon testlerinin ayrıntılı bir değerlendirmesi yapılmalıdır (22). Zorlu vital kapasite (FVC) postoperatif progres tahmininde faydalı bir gösterge olabilir (23). Younger ve arkadaşları (24) bu değerlendirmenin solunum kas kuvvetlerinin ölçümlerini de içermesi gerektiğini vurgulamışlardır. Ötörlere göre maksimum ekspiratuar kuvvet (MEF), aynı zamanda öksürük etkinliğinin mükemmel bir ölçümüdür, bu hastalarda postoperatif problemlerin tahmininde vital kapasite ölçümüne göre daha güvenilirdir. 40-50 cmH₂O basıncının altındaki bir kuvvet postoperatif respiratuar komplikasyonların olası göstergesi olabilir.

Antikolinesteraz tedaviye cerrahiye kadar düzenli devam edilmesi hatta son ilaç dozunun ameliyat günü sabahı hastaya verilmesi çok önemlidir. Hasta kendine gelir gelmez az miktar suyla medikasyona devam edilmelidir (7). Hastalarda cerrahi anında, özellikle orofarengial ve respiratuar zayıflık gibi semptomların olmaması büyük önem taşır. Ancak bu kontrolün tek başına kolinesteraz inhibitörüyle sağlanmasına asla güvenilmemeli, daha önce de bahsedildiği gibi plazmaferez veya intravenöz immünglobulinler, hatta immünsupresif ajanlara başvurulmalıdır. Semptomların tek başına inhibitörlerle kontrol altına alındığı hastalarda postoperatif semptomlar tekrarladığında hasta medikasyona cevap vermeyerek ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir (22).

Postoperatif Bakım

Cerrahiye takiben hasta anestezi tarafından uyanırılıp yakından değerlendirilir. Solunum kuvveti ve kan gazları iyiye ekstübasyon gerçekleştirilir. Hastaların tamamına yakını erkenden ekstübe edilebilir. Cerrahi, yoğun bakım veya nöroloji tarafından, acil solunum desteği ve reentübasyon şartları hazır olacak şekilde yakın gözlemlenmelidir ve halsizlik, progresif güçsüzlük ve solunum yetmezliği açısından uyanık olunmalıdır. Solunum durumunu değerlendirmek amacıyla her 6 saatte bir inspiratuar-ekspiratuar basınçlarla vital

kapasite ölçümleri yapılabilir. Agresif bronkopulmoner temizlik önlemleri alınmalıdır. Postoperatif erken dönemde antikolinesteraz ajanlara başlamak oral ve trakeal sekresyon problemlerini ve kolinerjik kriz olasılığını azaltacaktır. Hastanın solunumu bozulmaya başlarsa plazmaferez hemen düşünülmalıdır. Solunumunun stabil gittiği gözlenen hasta yoğun bakımdan odasına alınabilir. Drenleri mümkün olduğunca erken çekilip taburculuğu planlanabilir (2,22).

Timektomi Sonrası Sonuçlar

Günümüzde merkezlerden bildirilen sonuçları karşılaştırmak dotalar üniform olmadığından çok zordur. Belki daha da önemlisi, tüm çalışmalar retrospektif olup, hastalığın çok değişken ve tahmin edilemez karakterini, değişik alt gruplardaki hastalarda tedaviye farklı cevap oranlarını ve timektomi için hasta seçimlerini doğru anlamda göstermemektedir. Hastaları ayırmak ve sonuçları değerlendirmek için kullanılan klinik klasifikasyonlar, henüz kantitatif olmadıklarından cevabın ölçülmesinde güvenilir parametreler olmayıp sonuçların karşılaştırmalı analizlerinde kullanılmamalıdır. Örneğin timektomiyi takiben tedavi cevabında kullanılan "remisyon" terimi üniform olmayıp, çoğu zaman hastalar semptomatik kaldıklarında ve/veya kortikosteroid dahil medikal tedaviye devam ettikleri halde kullanılmaktadır. "Semptomlarda iyileşme veya orta derecede değişiklikler" terimleri de tanımları zayıf, kantitatif olmayan ve cerrahi sonuçlarının değerlendirilmesinde hiç de güvenilir olmayan terimlerdir. Buna ilaveten timektomi ve immünsupresyon kombinasyonlarını değerlendiren birçok çalışmada, hastalar bir kontrol grubuyla karşılaştırılmamış ve timektominin ilave faydasını ortaya koyacak medikasyon ve doz redüksiyon takvimi tanımlanmamıştır. Hastalar timektomi sonrası immünsupresif tedaviye devam ettiklerinde timektominin gerçek etkisini retrospektif olarak değerlendirmek mümkün olmayacaktır (4).

Değişik cerrahi tekniklerin sonuçlarını karşılaştırmada diğer bazı faktörler sıklıkla göz ardı edilmektedir. Bunlar; preoperatif hastalık süresinin ölçümünde yetersizlik, postoperatif izlem süresindeki eksiklikler, remisyon sonrası relapsların ve spontan remisyon oranlarının kaydedilmesindeki noksanlar, çok sayıda cerrahi teknik veya iki ve daha çok serinin değişen tanım ve standartlarıyla analizler yapmak, timomalı hastaların dahil edilmesi, bilinmeyen nedenlerden dolayı başarısız ilk timektomi ve reoperasyon zamanı ciddi semptomları olan hastaların dahil edilmesi, kontrolsüz ve karışık data üzerine yapılmış meta-analizler, morbidite ve mortalite bilgilerindeki eksiklikler ile yaşam kalitesi ve maliyet-fayda analizlerindeki noksanlardır (4).

MG için timektomi tartışmalarında şunu kesinlikle vurgulamak gerekir ki, tek başına medikal tedaviye göre eklenmiş bir timektominin faydasını gösterebilecek herhangi bir randomize çalışma mevcut değildir. Çoğu araştırmacının da inandığı, retrospektif çalışmalarla MG tedavisinde timektominin yardımcı bir rol oynadığı ancak birinci basamak bir kanıt olmadığıdır (7).

Timektomi ile medikal tedavinin karşılaştırılmasında önemli bir çalışma, 17-60 yaş arası nontimomatöz MG hastalarını içeren ve medikal tedaviye göre timektomi sonrası sonuçların daha iyi olduğu klasik Mayo bilgisayar yardımı retrospektif eşleştirme araştırmasıdır. Cerrahi grupta %35 olan komplet remisyon oranı medikal grupta %7.5 bulunurken, MG nedenli mortalite oranları ise cerrahi grupta %14 medikal grupta ise %34 olarak saptanmıştır. Fakat çalışma retrospektif ve immünsupresif tedavinin efektif kullanımından önceki yıllara aittir (4).

Günümüzde Newsom-Davis ve arkadaşları (25) tarafından devam ettirilen prospektif, randomize, çok merkezli ve uluslararası çalışmanın amacı, jeneralize otoimmün nontimomatöz MG olgularında, tek başına prednizone tedavisine göre kombine prednizone ve agresif genişletilmiş transsternal timektominin avantaj sağlayıp sağlamadığını ortaya çıkarmaktır. Çalışma; myastenik güçsüzlükte büyük iyileşme sağlanacak mı, tekrarlayan ve uzun vadeli toksik etkileri düşürecek total prednizone dozunda azalma olacak mı ve tedavilere bağlı yan etkiler ve semptomlar azalarak yaşam kalitesinde artış sağlanacak mı sorularına esas olarak yanıt aramaktadır. Eğer sonuçlar timektomi kolunda anlamlı olarak iyi çıkarsa ilk kez bir prospektif çalışma ile MG'de timektominin gerçekten faydalı olduğu sonucu doğrulanabilir. Prospektif data toplama ve her iki koldaki uzun dönem remisyon analizleri sonucu gösterecektir.

Sonett and Jaretzki'nin preoperatif periyodu ve MG'in derecesini de içeren, güncel ve kapsamlı analizinde (Şekil 2) %91 ve 75'lik 10 yıllık remisyon oranları, sanki güncel yeni tekniklerin seçilmesi gereken prosedürler olması gerektiği gibi bir sonuca vardırırmıştır. Ancak %91 remisyon oranının bildirildiği seride (transservikal torakoskopiyle birlikte genişletilmiş transservikal timektomi tekniği) hastaların %43'de oküler veya ılımlı jeneralize semptomlar mevcut olup preoperatif ortalama hastalık süresi 10 ay kadardır. Benzer olarak %75 remisyon oranı bildirilen diğer seride (unilateral VATS), %63 hastada saf oküler veya ılımlı semptomlar mevcuttur. Bu yüksek remisyon oranları cerrahi teknikten daha çok seçilmiş hasta grubuna ait olabilir. Buna ilaveten sadece 2.5 yıllık zaman içinde 10 yıllık remisyon oranlarının 55'ten 91'e, 20'den 75'e yükselmesi-

Thym (type)	N	Class (% of patients)				Preop (dura) Mean years	Post-OP FU (% CSR)				
		Ocu	Mild	Mod	Serv		2-3 years	5 years	6 years	7.5 years	10 years
No thymectomy (Spontaneous remissions in children)											
None ¹	149	9	16	73	2	–	10	15	–	18	20
Transcervical thymectomy											
T-1a ²	651	–	–	–	–	–	14	23	–	33	40
T-1b ³	78	15	32	39	14	–	31	43	–	–	–
T-1c ⁴	300	0	27	56	17	2.5	15	33	–	–	–
T-1d ⁵	120	11	32	37	20	0.8	–	30	38	55	91
Videoscopic thymectomy											
T-2a ⁶	36	22	41	14	23	3.0	–	13	20	20	75
T-2b ⁷	159	12	31	45	12	2.6	33	51	51	–	–
T-2c ⁸	92	7	34	43	16	2.2	–	20	32	32	–
Transsternal thymectomy											
T-3b ⁹	73	–	–	–	–	5.5	30	40	–	50	52
T-3b ¹⁰	47	0	30	59	11	2.0	20	44	49	–	–
T-3b ¹¹	98	18	41	23	18	2.3	–	30	–	41	45
Transcervical-transsternal thymectomy											
T-4 ¹²	72	0	18	52	30	2.8	30	50	–	81	–

This analysis compares the Kaplan–Meier life table analyses of 11 thymectomy reports and one report of spontaneous remissions. In addition, the severity and duration of the MG is recorded. See text “Comparative Results Following Thymectomy” for an analysis of this data.

Type of thymectomy:

1. None – Spontaneous remissions in children⁸⁰
2. T-1a – Basic Transcervical Thymectomy⁹⁵
3. T-1b – Extended Transcervical Thymectomy⁴⁷
4. T-1c – Extended Transcervical Thymectomy + Partial Sternal Split⁴⁹
5. T-1d – Extended Transcervical Thymectomy + Thoracoscopy⁵¹
6. T-2a – Classic VATS (unilateral thoracoscopy)⁸⁴
7. T-2b – VATET (bilateral thoracoscopy)⁸⁶
8. T-2c – Unilateral Thoracoscopy + Robotic Technology⁹⁷
9. T-3b – Extended Transsternal Thymectomy⁸⁷
10. T-3b – Extended Transsternal Thymectomy⁸⁶
11. T-3b – Extended Transsternal Thymectomy⁹⁸
12. T-4 – Combined Transcervical–Transsternal Thymectomy¹⁷

Preop (dura) = Pre-operative (duration); Post-OP FU (% CSR) = Post-operative Follow up (Complete Stable Remission); N = number; Ocu = Ocular; Mod = moderate; Sev = severe.

Şekil 2. Farklı 11 timektomi tekniğindeki karşılaştırmalı Kaplan-Meier remisyon oranları (3)

nin açıklaması tartışmalıdır. Otörler; tüm yayınlarda yer aldığından ve posttimektomi değerlendirmesi için 5 yıllık sürenin iyi bir başlangıç noktası olduğunu düşündüklerinden 5 yıllık remisyon oranlarının karşılaştırımının daha uygun olacağını belirtmişlerdir. 5 yıllık takipte en yüksek remisyon oranları ise; kombine servikal ve bilateral videoskopik teknikte %51 ve maksimal timektomi tekniğinde %50'dir. Oküler veya ılımlı jeneralize MG oranı maksimal timektomi uygulanan grupta %18 iken diğer grupta %43'dür (daha seçilmiş hasta grubu) (3). Bu değerlendirme 5 yıllık takip sonunda en yüksek remisyon oranına sahip tekniklerin ilk sırada maksimal timektomi hemen arkasından genişletilmiş transsternal timektomi olduğunu göstermektedir. Ancak tüm bu yayınların sonuçları geçerli olsun olmasın değişik rezeksiyonel tekniklerin aynı sonuçları doğurmadığı ortada olup iyi tasarlanmış ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Önemli olarak, sınırlı fakat büyük öneme sahip bir bilgi de, ilk başarısız timektomi operasyonunda gözden kaçan timik dokuya sekonder ikinci bir girişim gerekliliği ve saptanan patolojik timus dokusu oranlarıdır (Tablo 4).

Buna ilaveten üniform klinik sınıflandırma tanımları, hastalık derecesinin kantitatif ölçümleri, girişim sonrası durumun derecelendirme sistemleri, ayrıntılı morbidite ve mortalite bilgisi, kanıtlanmış analiz metodları, tüm anlamlı değişkenlere numaralandırma standartizasyonunun getirilmesi gibi parametreler araştırmaları daha sağlıklı hale getirebilir. Remisyon sonrası relapslar ile hastane içi ve uzun dönem morbidite ve mortalite bilgileri de karşılaştırılmalıdır. MG için timektomide karşılaştırmalı analizin temel hedefi komplet stabil remisyon olarak kalmalıdır. Klinik iyileşme de eğer kantitatif ölçülebilirse değerlendirilebilir ancak daha az tanımlayıcı bir ölçümdür (4).

Tablo 4. İlk timektomi sonrası persistan timik doku için cerrahi re-rezeksiyonlar (5)

Otör	Hasta sayısı	İlk prosedür	Patolojik timus oranı	Myastenik iyileşme
Henze	20	Transservikal	20/20	19/20
Masaoka	6	Transservikal	6/6	3/6
Miller	6	Transservikal (3) Basit transsternal (3)	5/6	5/6
Rosenberg	13	Transservikal	11/13	6/13
Zielinski	21	Transservikal (19) Transsternal (2)	17/21	(-)

SONUÇ

Günümüzde mevcut ve uygun analiz edilmiş kanıtlar doğrultusunda timektominin nontimomatöz otoimmün MG etkili bir tedavi olduğu anlaşılmaktadır. Anatomik timik loblar çevresindeki peritimik yağ dokusu içerisinde anlamlı oranda rezidüel timik dokuların bulunduğu da reddedilemez bir gerçektir. Görülen tüm timik dokuların komplet rezeksiyonu daha iyi uzun dönem remisyonlarla sonuçlanacaktır. Uygun cerrahi yaklaşım ister açık transsternal isterse minimal invaziv uygulansın komplet rezeksiyonu hedeflemeli, bu ve komplet stabil remisyon hedefi daha minimal invaziv cerrahi istek ve eğilimleri etkisi altında kalmamalıdır. Ancak çözüm bekleyen sorulara cevap bulmak ve timektomi tekniğinin seçiminde karar verdirici faktörleri ortaya çıkarmak için iyi tasarlanmış prospektif çalışmalara mutlak ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bril V, Keshavjee S. Management of Myasthenia Gravis: Does Thymectomy Provide Benefit over Medical Therapy Alone? In Ferguson MK, ed. Difficult Decisions in Thoracic Surgery, 1st ed. London: Springer-Verlag;2007:463-68 [CrossRef]
2. Nichols FC, Trastek VF. Standard Thymectomy. In Shields TW, LoCicero J, Reed CE, Feins RH, ed. General Thoracic Surgery, vol 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2009:2278-83.
3. Sonett JR, Jaretzki A 3rd. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis: a critical analysis. Ann NY Acad Sci 2008;1132:315-28 [CrossRef]
4. Sonett JR, Jaretzki A. Evaluation of Results of Thymectomy for Nonthymomatous Myasthenia Gravis. In Shields TW, LoCicero J, Reed CE, Feins RH, ed. General Thoracic Surgery, vol 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2009:2314-23
5. Sonett JR. Thymectomy for Myasthenia Gravis: Optimal Approach. In Ferguson MK, ed. Difficult Decisions in Thoracic Surgery, 1st ed. London: Springer-Verlag;2007:469-73 [CrossRef]
6. Remes-Troche JM, Tellez-Zenteno JF, Estanol B, et al. Thymectomy in Myasthenia Gravis: Response,

- Complications, and Associated Conditions. Arch Med Res 2002;33: 545-51 [CrossRef]
7. Singla S, Shrager JB. Transcervical Thymectomy. In Shields TW, LoCicero J, Reed CE, Feins RH, ed. General Thoracic Surgery, vol 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2009:2284-93
 8. 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. Neurology 2000;55:7-15.
 9. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: a 27-year experience. Eur J Cardiothorac Surg 1999;15:621-5. [CrossRef]
 10. Jaretzki A III, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Ann Thorac Surg 2000;70:327-34. [CrossRef]
 11. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. Ann Thorac Surg 1996;62:853-9. [CrossRef]
 12. Jaretzki A III, Penn AS, Younger DS, et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95:747-57.
 13. Jaretzki A, Steinglass KM, Sonett JR. Thymectomy in the management of myasthenia gravis. Semin Neurol 2004;24:49-62. [CrossRef]
 14. Cooper JD, Al-Jilaihawa AN, Pearson FG, et al. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 1988;45:242-7. [CrossRef]
 15. Shrager JB, Deeb ME, Mick R, et al. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves results comparable to thymectomy by sternotomy. Ann Thorac Surg 2002;74:320-7. [CrossRef]
 16. Mack MJ, Landreneau RJ, Yim AP, et al. Results of video-assisted thymectomy in patients with myasthenia gravis. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:1352-60. [CrossRef]
 17. Novellino L, Longoni M, Spinelli L, et al. "Extended" thymectomy, without sternotomy, performed by cervicotomy and thoracoscopic technique in the treatment of myasthenia gravis. Int Surg 1994;79:378-81.
 18. Mantegazza R, Fulvio B, Bernasconi P, et al. Videoassisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in nonthymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. J Neurol Sci 2003;212:31-6. [CrossRef]

19. Seggia JC, Abreu P, Takatani M. Plasmapheresis a preparatory method for thymectomy in myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr* 1995;53:411-5. [\[CrossRef\]](#)
20. Jaretzki A III, Aarli JA, Kaminski HJ, et al. Preoperative preparation of patients with myasthenia gravis forestalls postoperative respiratory complications after thymectomy. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1068-9. [\[CrossRef\]](#)
21. Nagayasu T, Yamayoshi T, Matsumoto K, et al. Beneficial effects of plasmapheresis before thymectomy on the outcome in myasthenia gravis. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:2-7. [\[CrossRef\]](#)
22. Sonett JR, Jaretzki A. Transcervical-Transsternal Maximal Thymectomy for Myasthenia Gravis. In Shields TW, LoCicero J, Reed CE, Feins RH, ed. *General Thoracic Surgery*, vol 2, 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009:2306-13.
23. Watanabe A, Watanabe T, Obama T, et al. Prognostic factors for myasthenic crisis after transsternal thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Cardiothorac Surg* 2004;127:868-76.
24. Younger DS, Braun NM, Jaretzki A III, et al. Myasthenia gravis: determinants for independent ventilation after transsternal thymectomy. *Neurology* 1984;34:336-40.
25. Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GI, et al. Status of the thymectomy trial for nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving prednisone. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:344-7. [\[CrossRef\]](#)