

DERLEME / REVIEW

MYASTENIA GRAVIS VE ANESTEZİ YÖNETİMİ

MYASTENIA GRAVIS AND ANESTHESIA MANAGEMENT

**Bilge ŞENTÜRK ÇATALOĞLU¹, Deniz KIZILAY², Ayten SARAÇOĞLU²,
İbrahim Haluk KAFALI²**

¹ Saray Devlet Hastanesi Anesteziyoloji Kliniği, Saray, Tekirdağ

² Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

¹ Saray State Hospital, Anesthesiology Clinics, Saray, Tekirdag

² Bilim University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology, Istanbul, Turkey

ÖZET

Miyastenia Gravis (MG) nöromusküler kavşağı tutan ve çizgili kaslarda güçsüzlüğe neden olan bir kas hastalığı türüdür. Toplumda nadir görülse de bu hastalığın ortaya çıkardığı patofizyolojik değişimlerin kas gevşeticiler ve pek çok ilaç ile yakın ilişkili olması gibi nedenlerle MG anesteziyologların gündeminden düşmeyen özel bir durumdur. Stresle de tetiklenebilen bu hastalığın postoperatif solunum yetmezliği geliştirme riski bulunması nedeniyle mekanizmasının ve yönetiminin tüm anestezi uygulayıcıları tarafından ayrıntılı olarak bilinmesi gerekmektedir. Bu derlemede MG hastalığının yönetiminde anestetik yaklaşımlara ışık tutmak ve farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Miyastenia Gravis, Anestezi, Asetilkolin reseptörü

SUMMARY

Myasthenia Gravis (MG) is a muscle disease affecting the neuromuscular junction and characterised by weakness of skeletal muscle. Although, MG is rarely in society, it is a special research area for the clinicians and one of the important headings which anesthesiologists interested in. Nowadays the disease still have a challenge in the anesthesiology community because the pathophysiological consequences of the disease are closely associated with to many drugs like muscle relaxants. The mechanism and the management of the disease which is also triggered by stress factors, should have particularly known by all the anesthesiologists, because of the risk of postoperative respiratory failure. In this review, we aimed to increase awareness of the clinicians about the anesthetic approach to the management of MG disease.

KEY WORDS: Myasthenia Gravis, Anesthesia, Acetylcholin receptor

GİRİŞ

Miyastenia Gravis (MG) kas güçsüzlüğü ile seyreden otoimmün kökenli bir hastalıktır. En yaygın ve en bilinen formu nöromusküler kavşakta postsinaptik yerleşimli nikotinik asetilkolin reseptörlerinin (AChR) hedef alındığı halidir. Bu tutulum nöromusküler son-plakta sinyal transmisyonunu azaltarak kas güçsüzlüğü ve yorgunluğa neden olur. Bu durum gün içerisinde dalgalanmalarla seyreder ve genellikle aktivite ile kötüleşir. Hastalık genellikle okülobulbar tutulum ile semptom verir ve %80 hastada jeneralize hale gelir (1). Hastalığın pek çok alt sınıflaması vardır ve Tablo I’de özetlenmiştir.

Tanı anamnez ve nörolojik muayeneye dayanır ve elektrodıyagnostik yöntemler ile nöromusküler proteinleri hedef alan serum antikorlar ile doğrulanır. Hastaların büyük çoğunluğunda çizgili kasa spesifik nikotinik asetilkolin reseptörüne karşı antikorlar (anti-AChR),

%8-10 hastada ise kas-spesifik tirozin kinaz reseptörlerine karşı antikorlar (anti-MuSK) tesbit edilir. Bu iki iyi bilinen seropozitif tür dışında, seronegatif subgruba postsinaptik düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein 4 antikorları (anti-LRP4) ile birlikte olan MG de eklenmiştir. Herhangi bir saptanabilir antikor olmayan MG alt grupları da bulunmaktadır. İntravenöz uygulanan edrofonium klorid, neostigmin veya prostigmin ile kas tutulumunda azalmanın gösterilmesi de uzun yıllardır kullanılan ve tanı açısından önemli bir bulgudur (2).

MG iki yıl süreyle sadece oküler belirtilerle seyretilmişse artık oküler dışı kaslarda tutulum olasılığı çok azdır ve oküler MG olarak söz edilir. Oküler bulgulara kısa zamanda bulber kaslar ve ekstremit kaslarına ait belirtiler eklendiğinde jeneralize MG olarak adlandırılır. Çoğu hastada yalnızca göz kaslarının tutulumu söz konusuysa, miyastenili hastaların %15’inde solunum kas-

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.
Geliş tarihi/Received: 21/09/2014 Kabul tarihi/Accepted: 09/08/2015

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Ayten SARAÇOĞLU, Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çağlayan, İstanbul

E-posta (E-mail): anesthesiayten@gmail.com

Tablo I. Miyastenia Gravis Sınıflaması

Yaygınlığına göre	Oküler
	Jeneralize
Timoma varlığına göre	Timomali
	Timomasız
Başlangıç yaşına göre	Erken başlangıçlı
	Geç başlangıçlı
Antikora göre	Anti-AchR pozitif
	Anti-MuSK pozitif
	Seronegatif

larının tutulumu gelişebilir. Eğer hastanın klinik tablosu entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektiriyorsa, bu durum miyastenik kriz olarak adlandırılır ve bu da hayatı tehdit ederek uzamış yoğun bakım gereksinimine sebep olabilir. Hastalığı tam olarak tetikleyen neden bilinmese de vakaların %10-20 oranında timoma ile bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir (3). Tanı açısından, timusun değerlendirilebilmesi amacıyla radyolojik görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır.

Prevalans

MG insidansı ve prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Günümüzde tıptaki ilerlemeler sayesinde daha iyi tanı alan bu hastalığın yıllık ortalama insidansı milyonda 5.3'e yükselmiştir. Dünya üzerindeki prevalans dağılımı ise milyonda 15 ila 179 arasında değişim göstermektedir (4). Uzakdoğu ülkelerinde prevalans 100000'de 11.8 iken (5,6) Avrupa ülkelerinde yıllık insidans milyonda 30 olarak bildirilmektedir (7). Ülkemizde bu verileri sağlayan bir çalışma bulunmamaktadır. Hastalığın ortaya çıkış yaşı cinsiyete göre de değişik dağılım göstermektedir. Hastalığın dağılımı kadınlarda 3 ve 6. dekadlarda artarak bimodal patern göstermektedir. Elli yaşın üstündeki yaşlı popülasyonda erkek ve kadın cinsiyette aynı oranda görülmekle birlikte hastalığa kadın popülasyonunda 20-30 yaş arası genç yaşta da sıkça rastlanmaktadır. Genellikle çocuklarda ve 1 yaşın altında görülmesi beklenmez ancak juvenil, konjenital ve neonatal MG sözü edilen yeni konular olarak gündemdedir.

Patofizyoloji

MG'de otoantikorlar istemli kaslarda post-sinaptik yerleşimli nikotinik asetil kolin reseptörlerine karşı oluşmaktadır. Postsinaptik asetilkolin reseptörleri voltaj bağımlı sodyum kanallarıdır ve reseptör asetilkolin (Ach) tarafından uyarıldığında içeri sodyum (Na) girişi olur ve depolarizasyon sağlanır. Bu hastalığın patogenezinde anti-asetilkolinesteraz reseptör (AchR) antikorları birkaç yoldan reseptör sayısını azaltabilir. Bunlar arasında en iyi bilinen iki tanesi kompleman aracılığı ile post-

sinaptik membran harabiyeti gelişimi ve antikorların birleştirdiği (cross-linking) reseptörlerin yarı ömrünün daha kısa olmasıdır (8). Kasa spesifik tirozin kinaz (MuSK) ise asetil kolin reseptörlerinin agrin-bağımlı olarak kümeleşmesini sağlayan yolda önemli rol oynamaktadır. Anti-MuSK antikorları bu yolağı bozarak post-sinaptik sinyal transmisyonunu azaltmaktadır (9). Seronegatif olarak belirtilen subgruplardan tesbit edilen lipoprotein reseptör ilişkili protein 4 antikorları (anti-LRP4) ile ilişkili MG'de asetilkolin reseptör agregasyonunu engelleyerek Anti-MuSK benzeri bir mekanizma ile sinir iletimini yavaşlatarak engellemektedir (10).

MG'li hastaların %10'unda timoma, %70 kadarında timus hiperplazisi bulunur. Timik lenfositler anti AchR antikoru üretebilir ve timomalarda AchR veya bazı altünitelerine benzeyen bir protein salgılanmaktadır. Timusun hastalığın başlangıcından mı sorumlu olduğu yoksa immunolojik sürecin daha sonraki aşamalarında mı devreye girdiği yada bu hastalıkta otoimmün yanıtın nasıl başladığı bilinmemektedir.

Sonuç olarak miyastenik nöromusküler kavşakta bir çok reseptör hasar görmüş ve asetilkolinin reseptör ile birleşme oranı azalmıştır. Tüm bunların sonucu son-plak potansiyeli azalır ve bunların bir kısmı, aksiyon potansiyeli oluşturabilecek amplitüde erişemez. Birden fazla kavşakta aksiyon potansiyeli oluşamazsa iletim gerçekleşemez ve kas zaafı oluşur. Pre-sinaptik bir hasar bulunmayan ve olağan düzeyde asetilkolin salgılanmış bir sinaptik boşlukta asetilkolin post-sinaptik hasarlı reseptörler arasından sağlam kalmış reseptörler ile birleşebilir ve aksiyon potansiyeli oluşturarak iletiyi tamamlayabilir. Zamanla bu birleşim oranı azalır ve aksiyon potansiyeli oluşturamayacak hale gelir. Böylece yorulma fenomeni olarak da nitelendirilen kas zaafı modelinin, neden ilk zamanlarda değil de tekrarlanan impulslar sonrası ortaya çıktığı açıklığa kavuşmuş olur.

Tedavi

Bu hastalık uzun süreli semptomatik ve immün aktif tedavi gerektirmektedir. Tedavi modaliteleri arasında steroidler, azotiyopurin, metotreksat ve siklosporin ile nonspesifik immüno-süpresif tedavi, immunoglobulinler gibi ajanlarla immunomodulasyon, plazmaferez ve asetilkolinesteraz inhibitörleri gibi muhtelif medikal yaklaşımlar ile ve cerrahi girişimler yer almaktadır (11). Kolinesteraz inhibitörleri asetilkolinin yıkılmasını engelleyerek sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasına neden olarak hastalığın semptomatik tedavisinde önemli rahatlama sağlamasına rağmen hastalığın seyri açısından bir değişime yol açmaz. Doz aşımında ise miyastenik krize benzeyen kolinerjik bir tablo ortaya çıkabilir. Ayrıca kas-spesifik tirozin kinaz reseptörlerine karşı antikor bu-

lunan MG tipinde kolinesteraz inhibitörlerinin tedaviye bir etkisi yoktur (12). İmmünoşüpresif yaklaşımlardan steroid uygulamaları en eski ve çok tercih edilen yöntemdir. Genellikle hastaların büyük çoğunluğu bu tedaviye olumlu yanıt verir (13). Diğer immünoşüpresif ajanların kullanımları ise daha çok steroid dozunu modifiye etmek için tercih edilmektedir ve belirgin yanıt daha uzun sürede elde edilebilmektedir (14). Steroid kullanımını aynı zamanda operasyon açısından hazırlıkta da önemli rol oynamaktadır (15). İmmünoşüpresyon uygulanamayan yada bu tedaviye dirençli hastalarda intravenöz immunglobulin uygulaması önerilmektedir (16). Ayrıca miyastenik kriz esnasında hızlı düzelme sağlamak için plazmaferez ve intravenöz immunoglobulin tercih edilen yöntemlerdendir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar her iki yöntemin de başarılı olduğunu ancak intravenöz immunglobulin uygulamasının daha güvenilir bulunduğunu vurgulamaktadır (17). MG'in tedavisinde cerrahi yaklaşım olarak timektomi oldukça önemli rol oynar. Timektomi timomalı MG'de ve nAChR-pozitif hastalarda MG'in gerilemesini ve hatta tam remisyonunu sağlayabilir (3). Timomasız MG'de ise timektomi yapıp yapılmaması gerekliliği ve faydaları halen tartışma konusudur (18).

MG'in anestezi açısından önemi

Yalnızca MG değil, nöromusküler kavşakta herhangi bir patolojik durum sonucu sinaps disfonksiyonuna neden olan her türlü hastalık aneztezistlerin ilgi odağı olmak durumundadır. Anti-AChR antikolları, postsinaptik kavşaktaki asetilkolin reseptörlerini hedef alarak, normal fonksiyon gösteren reseptörlerin oranını 1/3'e düşürmektedir. Ayrıca değişim gösteren reseptörlerin yarı ömrü de 10 günden 3 güne kadar kısalarak total reseptör sayısında azalmaya neden olmaktadır (8). Böylece nöromusküler transmisyon azalmaktadır. Anti-MuSK pozitif MG tipinde ise, agrin-bağımlı kümeleşme oluşumu normal fizyolojinin dışında gerçekleşir ve bu da reseptör fonksiyonunu değiştirmektedir (9). Bu hastalık grubunda, hastalığın kendisi postoperatif başlı başına yeterince risk oluştururken, uygulanan her nöromusküler bloker ajanın solunumsal yada bulbar kas yetmezliğine neden olabileceği unutulmamalıdır.

Preoperatif değerlendirme

Hastanın geçireceği cerrahi tipi ve fonksiyonel durumu preoperatif değerlendirmeyi yönlendiren faktörlerdendir. Kortikostereoidler, aminoglikozitler, vankomisin, kinidin, ester yapılı lokal anezetikler, furosemid, kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerler gibi bazı ilaçlar nöromusküler bloğu etkileme özelliğine sahiptirler. Hastanın plazmaferez alması da süksinilkolin, mivakuryum, remifentanil ve esmololun etkilerini plazma kolinesteraz

düzeylerini düşürmesi nedeniyle uzatacaktır.

Ameliyat öncesi, hastanın nöroloğu ile görüşülmeli ve cerrahi öncesi immunsupresif tedaviye devam edip etmeyeceği belirlenmelidir. Aynı zamanda hasta kortikosteroid kullanıyorsa, anestezi sırasında hidrokortizon takviyesi yapılması gerekir. Preoperatif değerlendirme dikkatli bir solunumsal ve bulbar fonksiyon (dizatri, çiğneme zorluğu, disfaji) kontrolünü içermelidir. Solunum fonksiyon testleri sırasında görülen düşük Zorlu Vital Kapasite (FVC) (< 2.9 L), postoperatif dönemde hastanın mekanik ventilasyon destek ihtiyacı riskini artırmaktadır. Solunum fonksiyon testleri sonucuna göre, ameliyat öncesi yapılacak bir fizyoterapi hastaya yarar sağlayabilir. Premedikasyon olarak sedatif ve opioid türevlerine de solunum depresyonu açısından dikkat edilmelidir.

Ameliyat öncesi oral antikolinesterazların kullanımının devamı konusunda iki farklı görüş vardır. Bir görüş vagal cevap riski ve kolinesteraz aktivitesini düşürdüğü gerekçesiyle kullanımının kesilmesini desteklerken diğer bir görüş kas gücünü azaltmamak amacıyla devam edilmesini önermektedir.

Preoperatif değerlendirmede hastanın postoperatif geçirebileceği miyastenik krizi öngörmek zordur. Bu amaçla postoperatif miyastenik kriz için risk belirleyicileri bulunmaktadır (19). Bunlar; hastalığın 6 seneden uzun bir süredir varolması, ameliyat öncesi bulunan solunumsal sorunlar ve akciğer hasarı, günlük 750 mg'dan fazla piridostigmin kullanımı ve preoperatif FVC'nin 2.9 L' den düşük olmasıdır. Daha sonra yapılan araştırmalarda bu risk faktörlerine hastanın daha önceki kardiyorespiratuar hastalıkları daha önce geçirmiş olduğu miyastenik kriz varlığı, asetilkolin reseptör antikörünün 100 nmol L⁻¹ den fazla olması ve intaroperatif kan kaybının 1000 mL'den fazla olması da eklenmiştir. Baraka'nın (20) çalışmasında, hastalığın Osserman evreleme sistemine göre evresi, preoperatif sınırlı solunumsal kapasite ve transternal yaklaşımla timektomi operasyonu postoperatif mekanik ventilatör gereksinimi riskini arttıran faktörler olarak gösterilmiştir.

MG hastalarında hipertiroidi de sık gözlenen bir durum olduğundan preoperatif değerlendirmede dikkat edilmesi gereken konulardan biri de tiroid fonksiyon testinin değerlendirilmesidir (21,22).

Monitörizasyon

MG hastalarında rutin monitorizasyon dışında periferik sinir stimülatörü de kullanılması önerilir. Ayrıca mekanomiyografi, elektromiyografi ve akseleromiyografi de kullanılabilir. Nöromusküler blokajın derecesini ölçmek amacıyla genellikle ulnar veya fasyal sinir kullanılmaktadır. Cevaplar adductor pollicis ve orbikularis okuli kaslarından görülür. Eğer hasta medyan sternotomi yön-

temi ile timektomi operasyonu geçirecekse sol koldan açılan invazif kan basıncı ölçümüne gerek duyulur (23).

Anestezi yönetimi

MG hastaları asetilkolin reseptörlerinin sayısının azalması nedeniyle nöromusküler blok ajanlarına karşı aşırı reaksiyon gösterirler. Küçük dozlarla bile blokaj daha uzun ve daha derin olur. Hastalar süksinilkoline karşı dirençlidir. Hastalarda faz 1 blok yerine faz 2 blok gelişir. O yüzden süksinikolin kullanımından kaçınmak gerekmektedir. Hasta duyarlılığı bakımından nondepolarizan nöromusküler ajanlar arasında çok az fark vardır. Mivakuryumun plazma kolinesteraz ile hidrolize olması, hasta piridostigmin kullanıyorsa uzamaktadır. Atrakurium Hoffmann eliminasyonu yöntemiyle metabolize olduğundan tercih edilebilir. Roküronyum ve veküronyumun yapılan çalışmalarda etkilerinin benzer olduğu görülmüştür. Yakın zamanda kullanılmaya başlanan sugammadex, roküronyumun etkisinin ortadan kaldırılmasında oldukça etkili olmuştur. Böylelikle hastalarda nöromusküler ajanın etkilerini ortadan kaldırmak için kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılmamış ve kolinerjik kriz riski de azalmıştır. Yapılan çalışmalarda sugammadex ile postoperatif komplikasyon gözlenmemiş ve hastanede kalış süresi azalmıştır (24).

Volatil ajanlar refrakter periyodu uzatarak, asetilkolinin yer değişimini presinaptik inhibe ederek ve reseptörleri uyararak nöromusküler iletiyi azaltırlar. Miyastenik hastaların volatil ajanlarla oluşturulan kas gevşekliği etkisine daha duyarlı oldukları ortaya konulmuştur. Volatil ajanların kesildikleri zaman kısa bir süre içinde nöromusküler iletinin geri döndüğü görülmüştür. Böylelikle, nöromusküler ajan kullanmaksızın bazı cerrahi girişimlerin yapılmasında kolaylık sağlamaktadırlar (22, 25).

Rejyonal anestezi MG hastaları için güvenli bir yöntemdir. İnterskalen yaklaşımla brakial pleksus bloğu uygulanırken, frenik sinir bloğu olmamasına veya epidural blok yapılırken T4 seviyesinden yukarı blok oluşmamasına solunum sorunlarına yolaçabilecekleri için dikkat edilmelidir. Epidural anestezi postoperatif olarak ağrı kontrolü de sağladığından daha çok tercih edilir. Ester yapılı lokal anestezikler psödokolinesteraz ile metabolize olduklarından dolayı, antikolinesteraz kullanan hastalarda amid yapılı lokal anestezikler tercih edilir. Yapılan çalışmalarda, ropivakain ve bupivakain güvenilir bulunmuştur. Ropivakain daha az motor blok oluşturması nedeniyle özellikle tercih edilir. Epidural blok daha çok tercih edilen bir santral blok olmasına rağmen spinal anestezide daha az lokal anestezik kullanılması bir avantajdır. Ancak lokal anesteziklerin nöromusküler blok üzerine etkilerinin antiaritmik dozlarda kullanıldıklarında ortaya çıktığı da bilinmektedir (20,24).

Postoperatif dönem

Miyastenik hastalarda ekstübasyon önemli bir süreçtir. Mümkünse rejyonal anestezi yöntemleri tercih edilmelidir. Eğer genel anestezi tercih edilecekse, ekstübasyon kriterlerine uyulmalıdır. Hastanın ekstübasyon öncesi yeterli spontan solunumu olmalıdır. Bilinç düzeyi normal olmalı ve verilen komutlara uyabilmelidir. Tidal volüm en az 5 mL.kg⁻¹, spontan solunumdaki PaCO₂<50 mmHg, PaO₂>90 mmHg, solunum sayısı < 30 dk⁻¹ olmalıdır. Sinir kas stimülatörü ile ölçüm yapıp rezidüel bloğun olmadığı görülmelidir.

Postoperatif ağrı kontrolü MG hastaları için önemlidir. Çünkü ağrı miyastenik krize yol açabilir. Epidural anestezi postoperatif ağrı kontrolü için idealdir. Eğer intravenöz veya intramusküler opioid ve türevleri verilecekse, uzun etkili analjezikler etki gösterene kadar kısa ve hızlı etkili analjeziklerle araya girilmelidir. Nonsteroid analjezikler de MG hastalarında kullanılabilen analjeziklerdendir (21).

SONUÇ

Sonuç olarak MG hastalarında iyi bir preoperatif değerlendirme, ameliyat sırasında ayrıntılı monitorizasyon ile sıkı takip, ekstübasyon kriterlerine uyma ve yeterli postoperatif analjezinin sağlanması postoperatif mekanik ventilasyon riskini en aza indirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. J Autoimmun 2014; 48-49: 143-148.
2. Gilhus NE. Myasthenia and the neuromuscular junction. Curr Opin Neurol 2012; 25: 523-529.
3. Gonseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis. Neurology 2000; 55: 7-15.
4. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systemic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. BMC Neurol 2010; 10: 10-46.
5. Huang X, Liu WB, Men LN, et al. Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years. Neurol Sci 2013; 34: 911-917.
6. Murai H, Yamashita N, Watanabe M et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci 2011; 305: 97-102.
7. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. Neuroepidemiology 2010; 34: 171-183.
8. Lindstorm J. Acetylcholine receptors and myasthenia. Muscle Nerve 2000; 23: 453-477.
9. Misgeld T, Kummer TT, Lichtman JW, Sanes JR. Agrin promotes synaptic differentiation by counteracting an inhibitory effect of neurotransmitter. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 11088-11093.

10. Motomura M, Narita Masuda T. Autoantibodies in myasthenia gravis. *Brain Nerve* 2013; 65: 433-439.
11. Gold R, Hohfeld R, Toyka KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1: 36-51.
12. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve* 2010; 41: 370-374.
13. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: Report of 116 cases. *Ann Neurol* 1984; 15: 291-298.
14. Silvestri NJ, Wolfe GI. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014; 15: 167-178.
15. Yamada Y, Yoshida S, Suzuki H, et al. Efficacy of perioperative high-dose prednisolone therapy during thymectomy in myasthenia gravis patients. *J Cardiothorac Surg* 2013; 8: 226.
16. Sorgun MH, Sener HO, Yucesan C, Yucemen N. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of acute exacerbation in Myasthenia Gravis. *Neurol Sci* 2014; 35: 891-896.
17. Heatwole C, Johnson N, Holloway R, Noyes K. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis crisis: an acute hospital cost comparison study. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011; 13: 85-94.
18. Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18: 381-389.
19. Grant RP, Jenkins LC. Prediction of the need for postoperative mechanical ventilation in myasthenia gravis: thymectomy compared to other surgical procedures. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29: 112-116.
20. Baraka A. Anaesthesia and myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 1992; 39(5); 476-486.
21. Romero A, Joshi GP. Neuromuscular Disease and Anesthesia *Muscle Nerve* 2013; 48: 451-460.
22. Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth* 2007; 99: 132-138.
23. White MC, Stoddart PA. Anesthesia for thymectomy in children with myasthenia gravis. *Pediatric Anesthesia* 2004; 14: 625-635.
24. Almeida C, Coutinho E, Moreira D, Santos E, Aguiar J. Myasthenia gravis and pregnancy: anaesthetic management a series of cases. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 985-990.
25. Unterbuchner C, Fink H, Blobner M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia* 2010; 65: 302-305.
26. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 17-22.