

Kvaliteta života u oboljelih od miastenije gravis

Jevtić, Sven

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:212871>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Sven Jevtić

**Kvaliteta života u oboljelih od
miastenije gravis**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Sven Jevtić

**Kvaliteta života u oboljelih od
miastenije gravis**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc.
Ervine Bilić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

POPIS SKRAĆENICA

MG – Miastenija gravis

AChR – Acetilkolinski receptor

LRP4 - Low-density Lipoprotein Receptor-related Protein 4

LDL – Low Density Lipoprotein

HLA - Humani leukocitni antigen

MGFA - Myasthenia Gravis Foundation of America

RNS – Repetitive Nerve Stimulation

SFEMG – Single-fiber electromyography

HRQoL – Health-related quality of life

SF-36 - Medical Outcomes Study 36-Item Short Form

PCS – Physical component summary

MCS – Mental component summary

WHO-DAS II – World Health Organization - Disability Assessment Schedule II

MGQ - Myasthenia Gravis Questionnaire

MG-QOL – Myasthenia Gravis – Quality of Life

EMG - Elektromiografija

DASH - Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand

HDRS - Hamilton Depression Rating Scale

HARS - Hamilton Anxiety Rating Scale

MSPSS - Multidimensional Scale of Percieved Social Support

PSQI - Pittsburg Sleep Quality Index

ESS - Epworth Sleepiness Scale

MDI - Multiscale Depression Inventory

MFI - Multicomponent Fatigue Indeks

FIS - Fatigue Impact Scale

SADRŽAJ

POPIS SKRAĆENICA	ii
SAŽETAK	iv
SUMMARY	v
1. UVOD	1
2. MIASTENIJA GRAVIS	3
2.1. Povijest miastenije gravis	3
2.2. Podjela miastenije gravis	5
2.3. Epidemiologija miastenije gravis	10
2.4. Dijagnoza miastenije gravis	10
2.5. Miastenična kriza	12
2.6. Liječenje miastenije gravis	13
3. KVALITETA ŽIVOTA	16
3.1. Mjerila kvalitete života i kvalitete života povezane s zdravljem	17
3.2. Specifična mjerila kvalitete života	18
4. KVALITETA ŽIVOTA U BOLESNIKA S MIASTENIJOM GRAVIS	20
5. ZAKLJUČAK	26
6. ZAHVALE	27
7. LITERATURA	28
8. ŽIVOTOPIS	33

SAŽETAK

Naslov rada: Kvaliteta života u oboljelih od miastenije gravis

Autor: Sven Jevtić

Ovaj rad bavi se pregledom istraživanja kvalitete života bolesnika s miastenijom gravis. Miastenija gravis spada u autoimune bolesti, a najčešći simptomi su mišićna slabost i umor. Bolest uzrokuju protutijela usmjerena na receptore u neuromišićnoj spojnici. Miastenija gravis može se klasificirati u skupine ovisno o protutijelima i kliničkoj slici. Prognoza i liječenje razlikuju se među skupinama. Pri dijagnosticiranju miastenije gravis koriste se klinički testovi, elektrofiziološki testovi te lijekovi. Liječenje se prilagođava svakom bolesniku pojedinačno pri čemu je moguće koristiti inhibitore acetilkolinesteraze, imunosupresivnu terapiju, timektomiju te plazmaferezu i imunoglobuline.

Ne postoji dogovorena definicija kvalitete života, ali ona se obično definira kao spoj objektivnih i subjektivnih parametara. Za procjenu kvalitete života koriste se brojna mjerila, od kojih su neka opća, a neka vezana za određenu bolest. Za procjenu kvalitete života u miasteniji gravis koriste se i neka opća i neka specijalizirana mjerila. Kako bi se utvrdila kvaliteta života u bolesnika s miastenijom gravis, za potrebe ovog rada analizirano je 12 znanstvenih radova. Radovi su problematici pristupili s različitih aspekata. Neovisno o metodama istraživanja moguće je zaključiti kako postoji smanjenje kvalitete života u bolesnika s miastenijom gravis te da je smanjenje povezano s težinom bolesti.

Ključne riječi: liječenje, kvaliteta života, miastenija gravis, mjerila

SUMMARY

Title: Quality of life in patients with myasthenia gravis

Author: Sven Jevtić

This paper deals with a review of the quality of life in patients with myasthenia gravis. Myasthenia gravis is an autoimmune disease, and the most common symptoms are muscular weakness and fatigue. The disease is caused by antibodies against the receptors in the neuromuscular junction. Myasthenia gravis can be classified into groups depending on the antibodies and the clinical picture. Prognosis and treatment differ among groups. Clinical tests, electrophysiological tests, and medications are used to diagnose myasthenia gravis. The treatment is adapted to each patient individually, and the treatment options are acetylcholinesterase inhibitors, immunosuppressive therapy, thymectomy, plasmapheresis and immunoglobulin.

There is no agreed upon definition of quality of life, but it is usually defined as a combination of objective and subjective parameters. Numerous instruments are used to assess the quality of life, some of which are general and some are related to a particular disease. There are some general and some specialized instruments used to evaluate the quality of life in myasthenia gravis. In order to establish the quality of life in patients with myasthenia gravis, 12 scientific papers have been analyzed. Each paper has tackled the issue from different aspects. Regardless of the methods of investigation it can be concluded that there is a decrease in the quality of life in patients with myasthenia gravis and that the reduction is related to the severity of the disease.

Key words: instruments, myasthenia gravis, quality of life, treatment

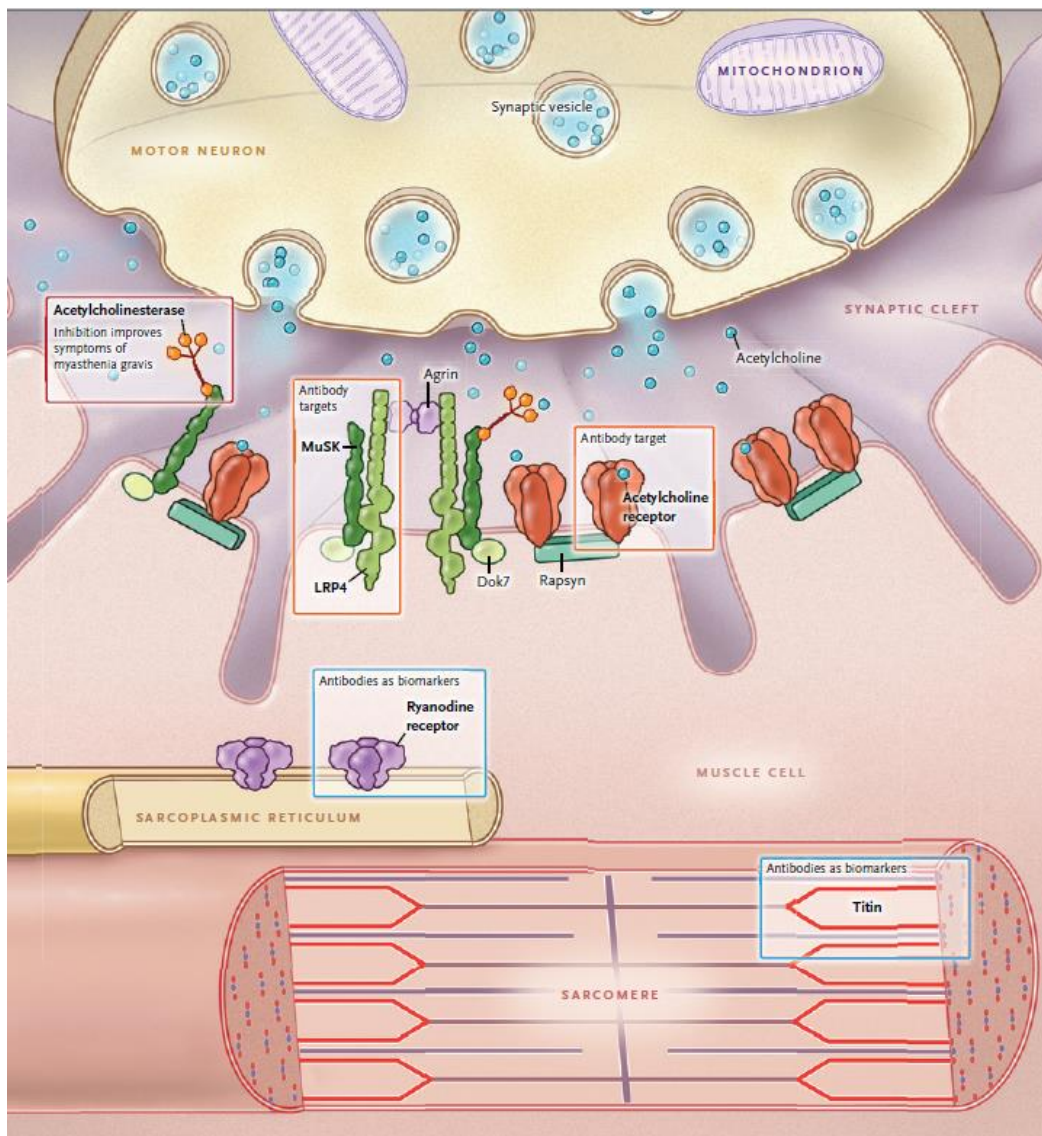
1. UVOD

Miastenija gravis spada u skupinu bolesti neuromišićne spojnice. Riječ je o autoimunoj bolesti koja se očituje mišićnom slabosti, koja može biti generalizirana ili lokalizirana. (1)

U fiziološkim uvjetima kada živčani impuls stigne do presinaptičkog završetka živca dolazi do otpuštanja acetilkolina u sinaptičku pukotinu. Acetilkinolin se hvata na acetilkolinske receptore na postsinaptičkoj membrani što uzrokuje otvaranje ionskih kanala te stvaranje akcijskog potencijala koji dovodi do mišićne kontrakcije. Acetilkinolin se zatim odstranjuje iz sinaptičke pukotine putem difuzije i djelovanjem acetilkolinesteraze. (2)

Za razliku od fizioloških uvjeta kod miastenije gravis postoje protutijela koja se vežu na receptore na postsinaptičkoj membrani neuromišićne spojnice. Najčešća protutijela kod miastenije gravis su protutijela na acetilkolinske receptore (AChR, od engleskog acetylcholine receptor). U tom slučaju se acetilkolin ne može vezati na receptore pa nema ni širenja podražaja. (3) Rjeđe se mogu pronaći protutijela na mišićno specifičnu kinazu (MuSK, od engleskog Muscle-Specific Kinase) i još rjeđe na proteine povezane s LDL receptorima 4 (LRP4, od engleskog LDL receptor related protein 4), a bolest može biti i seronegativna. (1)

Klinički simptomi miastenije gravis razlikuju se od bolesnika do bolesnika i variraju kroz dan. Najčešće zahvaćeni su mišići oka, pa se posljedično javlja ptoza i diplopija. Obično je zahvaćenost simetrična, osim kod očnih mišića. Slabost se pogoršava kroz dan, nakon tjeleovježbe i pojačane mišićne aktivnosti. (1) Uz očne mišiće mogu biti zahvaćeni i bulbarno inervirani mišići, te respiratorna muskulatura. (3) Osim fizičkih, bolesnici imaju psihičke simptome poput poremećaja spavanja, tjeskobe i boli. (4)



Slika 1. Neuromuskularna spojnica s ključnim elementima patogeneze miastenije gravis; modificirano prema Gilhus (1)

2. MIASTENIJA GRAVIS

2.1. Povijest miastenije gravis

Prvi poznati slučaj miastenije gravis najvjerojatnije je slučaj američkog domoroca poglavice Opechancanough koji je umro 1664. godine. Njegovu su bolest kroničari u Virginiji zabilježili na sljedeći način: „Strašan umor koji ga je snašao uništio mu je snagu, tijelo mu je postalo macerirano, tetive su mu izgubile elastičnost i tonus, i kapci su mu bili toliko teški da nije mogao vidjeti ako mu ih nisu pridržavale sluge... nije mogao hodati“. (5)

Daljnju povijest možemo pratiti kroz članak Trevora Hughesa (6) koji je prikupio i sažeo povijesne slučajeve miastenije gravis.

U radovima poznatog anatoma Thomasa Willisa pronašao je opis miastenije gravis. Tako je Willis 1672. opisao slučaj žene koja je „neko vrijeme mogla slobodno pričati, ali nakon što bi pričala dugo, ili brzo, ili željno, izgubila bi mogućnost da kaže makar i riječ, postala nijema kao riba, te ne bi mogla povratiti svoj glas sat ili dva“. Willis je u svojim radovima i predavanjima često opisivao kontrakciju mišića, koja je tada još bila nepoznata. Pratio je periferne živce do mišića i vjerovao da u krvi postoji tvar koju je nazvao „eksplozivna kopula“. Vjerovao je da u prije navedenom slučaju postoji problem sa „kopulom“.

Idući opis miastenije gravis pojavio se tek 1877. kad je Samuel Wilks opisao slučaj, kako je smatrao, bulbarne paralize. Nakon smrti bolesnika, Wilks je ustanovio da na medulli oblongati nema promjena. Kao uzrok bolesti, predložio je i brzo odbacio, histeriju.

Wilhelm Erb, utemeljitelj moderne neurologije u Njemačkoj, 1879. godine je opisao tri slučaja miastenije gravis pod naslovom „Ueber einen eigentumlichen bulbarern

Symptomenkomplex“. Opisao je bilateralnu ptozu, disfagiju, diplopiju, facijalnu parezu, slabost mišića vrata, te je primjetio postojanje relapsa i remisija bolesti.

Usljedilo je nekoliko prikaza slučajeva koji su svi ukazali na nepostojanje patološkog nalaza medulle oblongate. Samuel Goldflam je 1893. prikazao tri slučaja te napravio pregled radova Wilksa, Erba, Oppengeima, Eisenloghra i Hoppa. U potpunosti je opisao simptome i prognozu različitih slučajeva, ali bolest nije imala ime.

Kratko vrijeme bila je nazvana Erbova bolest i Erb-Goldflamov sindrom. Osim toga, za bolest su korištena razna deskriptivna imena koja su bila zbunjujuća. Friedrich Jolly je 1895. opisao dva slučaja pred Berlinskim Društvom, pod nazivom „myasthenis gravis pseudo-paralytica“. Myasthenia dolazi od grčkih riječi za mišić i slabost, a gravis je latinska riječ za teško ili ozbiljno. Opisao je i fenomen kada kod stimuliranja jedne grupe mišića do iznemoglosti dolazi i do slabosti nestimuliranih mišića. Ovaj fenomen kasnije je nazvan Mary Walker efekt, prema Mary Walker koja ga je opisala 30 godina kasnije.

Kako nisu pronađene promjene na centralnom živčanom sustavu, predmet istraživanja postali su mišići i timus. Tako Edward Buzzard 1905. pronalazi male nakupine limfocita među mišićnim vlaknima. Carl Weigert je 1901. kod obdukcije fatalnog slučaja miastenije gravis pronašao maligni limfom u prednjem medijastinumu. To dovodi do daljnjeg istraživanja timusa u pacijenata sa miastenijom gravis, pa tako Bell 1917. smatra da je timus abnormalan u polovice slučajeva, a Holmes 1923. pronalazi uvećanje timusa kod 6 od 8 slučajeva. Tako se javljaju i prve ideje o liječenju miastenije gravis timektomijom.

Prva timektomija u bolesnice s miastenijom gravisom napravljena je 1911. u Zurichu. Ernst Ferdinand je operirao 20 godišnju bolesnicu sa hipertireoidizmom i miastenijom gravis. Odstranio je uvećani timus, koji je histološki opisan kao hiperplastičan, a kasnije i učinio subtotalnu tireoidektomiju. Alfred Blalock je 1936. operirao djevojku s miastenijom gravis te joj odstranio cijeli timus. Djevojka je preživjela i imala samo nekoliko slabih remisija miastenije gravis kasnije. Ponovio je operaciju na drugim bolesnicima i kod većine je došlo do

poboljšanja bolesti. Slične operacije provodile su se u Londonu i klinici Mayo, ali su im se rezultati bitno razlikovali. Klinička slika miastenije nije poboljšana kod pacijenata koji su imali tumor timusa, iako je operacija bila bitna za liječenje samog tumora. Na temelju slučajeva iz Londona John Simpson zaključuje da je miastenija gravis uzrokovana autoimunim odgovorom na dijelove neuromišićne spojnice.

Konzervativno liječenje u međuvremenu se razvilo od Erbovog korištenja elektroterapije 1879. do fizostigmin i prostigmina 1932. Iako su njihovi pozitivni učinci zabilježeni već tada, nije se prepoznala mogućnost njihove uporabe kao lijeka.. Godine 1934. dr. Mary Walker je, na opasku neurologa da simptomi bolesnice sa miastenijom gravis podsjećaju na otrovanje kurareom, bolesnici dala fizostigmin. Kasnije te godine drugog je bolesnika liječila s prostigminom. U oba navedena slučaja liječenje se pokazalo uspješnim , a 1954. piridostigmin je uveden kao zamjena prostigminu.

2.2. Podjela miastenije gravis

Miasteniju gravis možemo podijeliti u nekoliko skupina s obzirom na prisutnost protutijela i kliničku sliku, a podjela nam je bitna radi liječenja i prognoze. (7)

Bolesnike kojima se prvi simptom javi prije 50. godine i pronađena su im protutijela na acetilkolinski receptor svrstavamo u skupinu „miastenije gravis s pozitivnim protutijelima na acetilkolinske receptore ranog početka“. Folikularna hiperplazija timusa je česta u ovoj skupini pacijenata, dok se bolesnici kod kojih je dijagnosticiran timom izuzimaju iz skupine. (7)

Miastenija gravis tri puta je češća u žena nego kod muškaraca. (8) Postoji povezanost sa HLA-DR3, HLA-B8 genima. (9) Timektomija se pokazala kao moguća terapijska opcija u ovoj skupini. (7)

U skupinu „miastenije gravis s pozitivnim protutijelima na acetilkolinske receptore kasnog početka“ spadaju bolesnici kod kojih su se prvi simptomi pojavili nakon 50. godine i dokazana su im protutijela na acetilkolinski receptor. Za razliku od ranije navedenog, ova vrsta nešto je češća kod muškaraca nego kod žena, timoma uglavnom nema, a hiperplazija timusa je rijetka. Timektomija nije moguća terapijska opcija. (7)

Timom se pronalazi u 10-15% pacijenata s miastenijom gravis i takva prezentacija čini posebnu skupinu. Miastenija se u tim slučajevima svrstava u paraneoplastične bolesti i najčešća je autoimuna bolest povezana s timomom. Oko 30% pacijenata s timomom razvije miasteniju gravis, dok kod većeg broja pacijenata pronalazimo protutijela na AChR bez razvoja bolesti. (10)

Bolesnike s miastenijom gravis kod kojih dokažemo protutijela na mišićnu specifičnu kinazu (MuSK) svrstavamo u zasebnu skupinu. Tu skupinu čini 3-4% svih pacijenata s miastenijom gravis, a dijagnosticira se najčešće u srednjoj dobi. MuSK je protein koji se nalazi na postsinaptičkoj membrani i koji održava funkciju AChR. (7) Dokazana je povezanost sa genom HLA-DQ5. (11) Trećina pacijenata se prezentira sa diplopijom i ptozom, a kod 40% pacijenata prvi simptom je slabost bulbarnih mišića. Osim toga zahvaćena je facijalna, faringealna i jezična muskulatura, a može postojati i respiratorna slabost. Ne postoji razlika u snazi mišića tijekom dana. (12)

Miastenija gravis povezana s LRP4 pronađena je u 2-27% pacijenata i od nje češće obolijevaju žene. LPR4 se nalazi na postsinaptičkoj membrani i služi kao aktivator MUSK. Ovaj oblik miastenije se prezentira s okularnim ili blagim generaliziranim simptomima.(13) Timus je u 2/3 slučajeva atrofičan, ali može biti i hiperplastičan. (14)

U odvojenu skupinu svrstavamo bolesnike koji se prezentiraju samo sa slabošću očnih mišića. Najveći rizik za razvijanje generaliziranog oblika postoji u prve dvije godine bolesti, dok je rizik za progresiju bolesti nakon dvije godine oko 10%. (15)

Bolesnike koji imaju male koncentracije protutijela možemo svrstati u skupinu pacijenata sa generaliziranom miastenijom s negativnim protutijelima. Zapravo se radi o protutijelima koja postoje i djeluju na neuromišićnu spojnicu, ali ih je teško detektirati, ili, o još neotkrivenim protutijelima na nepoznate proteine spojnice. (16)

Neonatalna miastenija gravis javlja se u 20% djece čije majke boluju od miastenije gravis. Nastaje kao posljedica prelaska protutijela kroz posteljicu, te se simptomi povlače tijekom prvih mjesec dana života. U tom razdoblju mogu postojati poteškoće pri hranjenju i plakanju te mlohavost djeteta. (3)

U praksi postoji potreba za univerzalno prihvaćenom klasifikacijom koja daje ključne podatke o stanju pacijenta. Stoga su Osserman i Genkins 1971. predložili klasifikaciju (Tablica 1.) koja bolesnike klasificira u 5 skupina s obzirom na simptome. (17, 18) Kasnije je Američka Zaklada za Miasteniju Gravis osnovala tim koji je napravio novu, proširenu klasifikaciju bolesti (Tablica 2.) pod nazivom MGFA (od engleskog Myasthenia Gravis Foundation of America) klasifikacija. (19)

Tablica 1. Klasifikacija miastenije gravis po Ossermanu i Genkinsu (17, 18)

Klasa	Klinički oblik	Simptomi
I	Okularni oblik	Ptoza, diplopija
II	a	Blagi generalizirani oblik
	b	Faciofaringealni oblik
III	Teški akutni generalizirani oblik	Akutna teška generalizirana slabost + bulbarni simptomi + respiratorna insuficijencija
IV	Teški kronični generalizirani oblik	Teška, progresivna generalizirana slabost
V	Miastenija s teškim rezidualnim posljedicama	Teški kronični oblik s mišićnom atrofijom

Tablica 2. MGFA klinička klasifikacija miastenije gravis (19)

Klasa		Simptomi
I		Slabost očnih mišića
II	a	Blaga slabost mišića udova i/ili aksijalnih mišića (može slabije zahvaćati i orofaringelane mišiće)
	b	Blaga slabost orofaringealnih i/ili respiratornih mišića (može jednako ili slabije zahvaćati mišiće udova i/ili aksijalne mišiće)
III	a	Slabost mišića udova i/ili aksijalnih mišića (može slabije zahvaćati i orofaringelane mišiće)
	b	Slabost orofaringealnih i/ili respiratornih mišića (može jednako ili slabije zahvaćati mišiće udova i/ili aksijalne mišiće)
IV	a	Teška slabost mišića udova i/ili aksijalnih mišića (može slabije zahvaćati i orofaringelane mišiće)
	b	Teška slabost orofaringealnih i/ili respiratornih mišića (može jednako ili slabije zahvaćati mišiće udova i/ili aksijalne mišiće)
V		Potreba za intubacijom bolesnika

2.3. Epidemiologija miastenije gravis

Prevalencija miastenije gravis u svijetu je 40-180 na 1 000 000 osoba, s incidencijom od 4-12 na 1 000 000 osoba. (7) Kod miastenije gravis se može uočiti bimodalan oblik dobne incidencije. Incidencija je najčešća oko tridesete godine, te ponovno raste nakon pedesete. (8) U mlađoj dobi češće se javlja kod žena, dok je nakon pedesete nešto češća u muškaraca. (15)

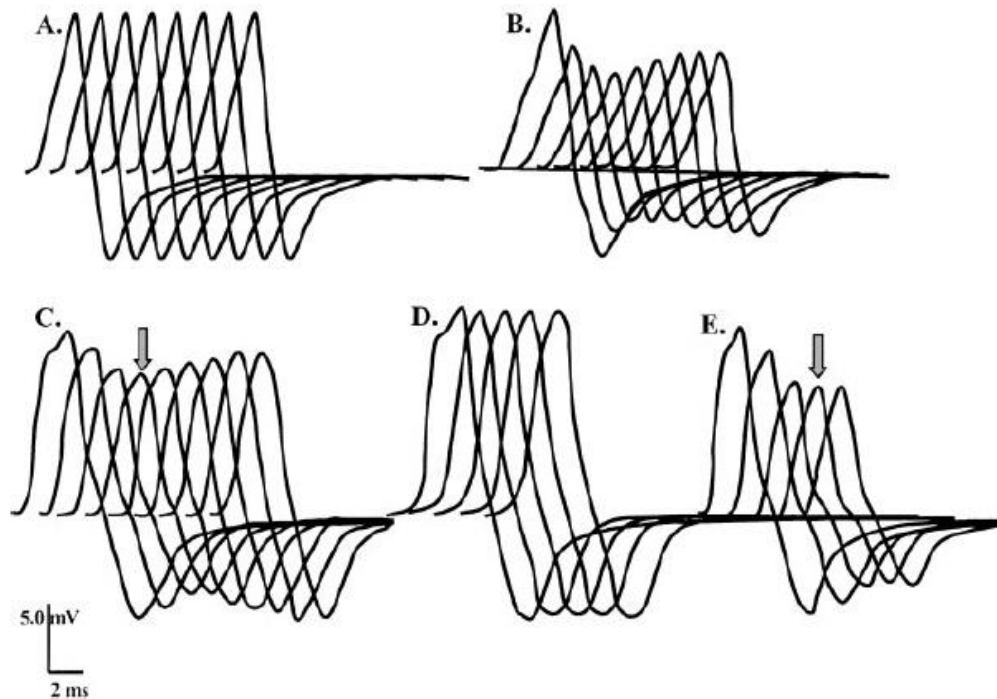
2.4. Dijagnoza miastenije gravis

Na mijasteniju gravis može se posumnjati kada se bolesnik žali na varijabilan zamor mišića i umor koji se pogoršavaju tijekom dana i poboljšavaju nakon odmora. (3) Klinički testovi koji nam pomažu pri dijagnozi su test ledom i test odmora. Kod testa ledom na vjeđu s više izraženom ptozom prislonimo ledeni oblog. Test je pozitivan ako nakon dvije minute dolazi do poboljšanja ptoze za dva ili više milimetara. Kod testa odmora, bolesnik odmara 30 minuta sa zatvorenim očima, te nakon otvaranja očiju mjerimo ptozu. (20)

Za dijagnozu možemo koristiti i tenzilonski test. Kod intravenske primjene tenzilona, čiju dozu postupno povećavamo od 2 mg do 5 mg, dolazi do poboljšanja simptoma miastenije gravis unutar 30 sekundi, ali efekt traje samo 5 minuta. Kao zamjenu za tenzilon možemo koristiti i neostigmin, ali njemu treba oko 15 minuta za početak djelovanja. (21) Kod testa može doći do muskarinsko kolinergičkih nuspojava kao što su hipersalivacija, mučnina i abdominalni grčevi. Stoga u pripremi treba imati 0.6 miligrama atropin-sulfata kao antagonista muskarinsko kolinergičkog djelovanja. (3)

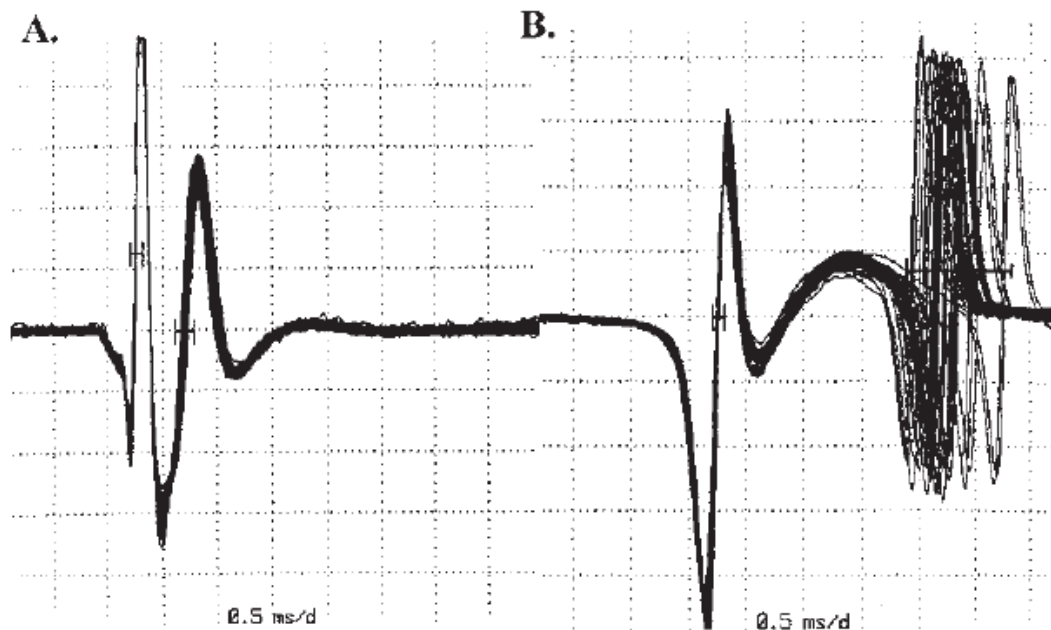
Elektrofiziološki postupci koji mogu pomoći kod dijagnosticiranja mijastenije gravis su repetitivna stimulacija živca (RNS, od engleskog „repetitive nerve stimulation“) i elektromiografija jednog vlakna (SFEMG, od engleskog „single-fiber electromyography“). (21)

Kod RNS supramaksimalno stimuliramo periferni živac i bilježimo amplitudu mišića. U klinici se najčešće koristi struja frekvencije 2-3 Hz uz ponavljanje stimulacije 5-10 puta. Kod pacijenata s miastenijom gravis uočava se uzorak kod kojeg od 2.- 4. stimulacije dolazi do pada amplitude mišića, dok kod pete stimulacije dolazi do blagog oporavka (Slika 1.).(21) Osjetljivost RNS-a je oko 60% za mijasteniju gravis. (22)



Slika 2. Repetitivna stimulacija živca kod zdravog ispitanika (A) i kod ispitanika s miastenijom gravis (B, C, D, E). Graf D pokazuje „ispravljanje“ pada amplitude nakon vježbanja. Graf E snimljen je kod istog bolesnika 4 minute nakon prestanka vježbanja; modificirano prema Meriggioli (21)

SFEMG koristi iglu koja mjeri akcijske potencijale zasebnih mišićnih vlakana. Kod podražaja motornog živca dolazi do pojave latencije između aktivacije živca i aktivacije mišića. Ta latencija i kod zdravih ljudi varira zbog različite količine izlučenog acetilkolina među podražajima. Kod miastenije gravis varijacije su jače izražene (Slika 2). (21) Kao podražaj može se koristiti ili umjerena voljna kontrakcija mišića ili aksonalne mikrostimulacije. (23)



Slika 2. SFEMG – Pod slovom A prikazan je SFEMG zdravog ispitanika, a pod slovom B SFEMG ispitanika sa miastenijom gravis; modificirano prema Meriggioli (21)

Serološkim testiranjima možemo u serumu pronaći protutijela na acetilkolinske receptore ili mišić specifičnu kinazu. (3) Količina protutijela varira kroz dan pa jedan negativan nalaz ne isključuje dijagnozu miastenije gravis. (21)

CT prikazom medijastinuma može se utvrditi prisutnost timoma što može potvrditi sumnju na miasteniju gravis. (3)

2.5. Miastenična kriza

Miastenična kriza se definira kao pogoršanje bolesnikova stanja do stupnja kad je potrebno primijeniti potporu disanju. (24) Otprilike 15% do 20% bolesnika tijekom života doživi miasteničnu krizu, a najčešće se javlja tijekom prve dvije godine bolesti. Smrtnost je pala od 40% u 1969.-ima do 5% u 1970.-ima. (25) Pneumonija, infekcije i operacije mogu dovesti do miastenične krize (24), koja ujedno može biti prvi simptom miastenije gravis. (26)

Miastenična kriza je reverzibilno stanje, koja ponekad može trajati i nekoliko tjedana te je potrebno ponavljano liječenje.(26)

Kao najučinkovitije liječenje ističu se plazmafereza i intravenski poliklonalni imunoglobulin. Njihov učinak može trajati 2-4 mjeseca i mogu se kombinirati sa dugotrajnim imunosupresivnim liječenjem. Koriste se i profilaktički prije operacija ili kod trudnica koje ne mogu primati imunosupresivne lijekove. Metilprednizolon u visokim dozama također može imati pozitivan učinak kod krize i akutnih egzacerbacija. (26)

2.6. Liječenje miastenije gravis

Liječenje miastenije gravis mora biti prilagođeno svakom bolesniku zasebno. Na raspolaganju su nam 4 terapijske opcije – inhibitori acetilkolinesteraze, imunosupresija, timektomija, te liječenje akutnih egzacerbacija (plazmafereza, imunoglobulini). (27) Uz ove oblike liječenja pretpostavlja se da gotovo svaki bolesnik može voditi normalan život, a kod pacijenata sa anti-AChR i seronegativnom miastenijom može doći i do stabilne remisije. (28) Kod pacijenata sa anti MuSK MG liječenje je teže te postoji povećana šansa za miasteničnu krizu. (29)

Najčešće korišten inhibitor acetilkolinesteraze i dalje je piridostigmin bromid, koji je kao terapija uveden još prije 60 godina. (30) Koristi se kod pacijenata sa blagom, ne progresivnom bolesti i kao pomoćna terapija kod teških bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju. Piridostigmin bromid ne utječe na progresiju bolesti već je riječ samo o simptomatskoj terapiji. Dnevna doza ne bi smjela prelaziti 600 mg, a više doze mogu dovesti do kolinergične krize. (27) Poznate nuspojave su pojačana oralna i bronhalna sekrecija, znojenje, dijareja, bradikardija i mišićni grčevi. Unatoč tome što su se kod većine pacijenata pokazali manje učinkoviti osim piridostigmina mogu se koristiti i neostigmin te ambemonijum klorid. (1)

Miastenija gravis sa anti-MuSK protutijelima u pravilu lošije reagira na liječenje inhibitorima acetilkolinesteraze. (12)

Od imunosupresivnih lijekova najčešće se koristi azatioprin, a druge opcije su metotreksat, mikofenolat-mofetil i ciklofosfamid. Azatioprin se najčešće primjenjuje u dozi od 2-3 mg/kg na dan. (3) Glavni nedostatak azatioprina je odgođeni početak djelovanja pa se često kombinira sa prednizolonom kako bi se učinak ubrzao. Kasnije se prednizolon polako uklanja iz bolesnikove terapije. (27) Nuspojave korištenja azatioprina mogu biti osip, gastrointestinalni simptomi, febrilnost i toksično oštećenje jetre. (3) Rezultati istraživanja provedenog u Južnoafričkoj Republici pokazali su kako je metotreksat dobra i jeftinija alternativa azatioprinu. (31) Mikofenolat-mofetil je inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze kod biosinteze purina, a koji su potrebni za stvaranje T i B limfocita. (27)

Terapija kortikosteroidima započinje s dozama od 50-100 mg na dan te se postupno smanjuje do doze od 5 do 15 mg na dan. Terapija se daje svaki drugi dan. Treba biti oprezan kod početka terapije, jer prevelike doze mogu dovesti do pogoršanja miastenije gravis. (3) Dugotrajna uporaba može dovesti do osteoporoze, aseptičke nekroze zglobova, gastrointestinalnih i hepatskih poteškoća i hiperlipidemije. (32)

Kod pacijenata s timomom, timektomija može značajno poboljšati simptome miastenije gravis. (1) Ako je timom malignan, onda je liječenje jednako liječenju malignih tumora. (3) Najbolji učinak timektomije zabilježen je kod skupine pacijenata miastenije gravis sa ranim početkom bez timoma. U takvih pacijenata obično je prisutna hiperplazija timusa, a timus ima ključnu uloga u stvaranju protutijela u miasteniji gravis. (10) Randomizirano istraživanje Wolfea i suradnika (33) je pokazalo da timektomija poboljšava simptome bolesti kod pacijenata koji nemaju timom.

Akutne egzacerbacije mogu se liječiti plazmaferezom i intravenskim poliklonalnim imunoglobulinom (IVIg, od engleskog intravenous immunoglobulin), kao što je već spomenuto kod miastenične krize. Kod plazmafereze dolazi do zamjene protutijela i drugih komponenta plazme s 5% humanim albuminom i kristaloidima. (27) Kod miastenije se tijekom alternirajućih dana radi 5 zamjena. (34) Imunoglobulin se daje u dozi od 0.4 g/kg tjelesne mase bolesnika kroz 3 do 5 dana. (34)

3. KVALITETA ŽIVOTA

Svjetska zdravstvena organizacija definirala je zdravlje kao „stanje potpunog fizičkog, duševnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti i iznemoglosti“. (35) Mnogi autori termine zdravlje i kvaliteta života koriste kao sinonime. (36) Više znanstvenika nastojalo je jednoznačno odrediti definiciju kvalitete života osobito kroz poveznicu sa zdravljem. Unatoč tome ne postoji definicija koja bi u potpunosti odredila kvalitetu života. (37) Pojedini autori smatraju kvalitetu života kao subjektivnu procjenu, dok drugi smatraju da je to spoj objektivnih i subjektivnih varijabli. (38) Primjer definicije kvalitete života koja polazi od subjektivne procjene koju koriste Rejeski i Mihalko jest da je to „svjesna kognitivna procjena zadovoljstva s vlastitim životom“. (39) Felce i Perry kvalitetu života opisuju kao „opće dobro stanje koje obuhvaća objektivne deskriptore i subjektivne evaluacije fizičkog, materijalnog, društvenog i emocionalnog blagostanja zajedno s opsegom osobnog razvoja i svrhovite aktivnost, a sve to ponderirano osobnim skupom vrijednosti“. (40)

Kvaliteta života povezana sa zdravljem (HRQoL, od engleskog health-related quality of life) opisana je u radu Kaplana i Busha (41), a sam izraz kasnije je korišten i u drugim utjecajnim člancima. Karimi i Brazier (42) navode četiri različite vrste definicija HRQoL, te ističu problematiku usuglašavanja definicija. Prva definicija koju navode je ona Haysa i Reevea (43) a HRQoL se definira kroz procjenu: „koliko dobro osoba funkcionira u svom životu i njegovu percipiranu dobrobit u fizičkim, mentalnim i društvenim područjima zdravlja“. Druga definicija je autora Torrancea i povezuje HRQoL sa kvalitetom života – „kvaliteta života je sveobuhvatni koncept koji uključuje sve čimbenike koji utječu na život pojedinca. Kvaliteta života povezana sa zdravljem uključuje samo one čimbenike koji su dio zdravlja pojedinca“. Treća definicija izdvaja aspekte kvalitete života na koje utječe zdravlje – „aspekti samo-percipiranog blagostanja koji su povezani sa ili pod utjecajem prisutnosti bolesti ili liječenja“.

(44) Četvrta definicija odnosi se na vrijednost zdravlja, pa tako Gold (45) HRQoL definira kao „vrijednosti dodijeljene različitim zdravstvenim stanjima“.

3.1. Mjerila kvalitete života i kvalitete života povezane s zdravljem

Ware i suradnici (46) razvili su upitnik Medical Outcomes Study 36-Item Short Form (SF-36) koji služi procjeni općeg statusa zdravlja. Pitanja iz upitnika se mogu podijeliti u dvije skupine od kojih je prva vezana za fizičko (PCS, od engleskog physical component summary), a druga za mentalno zdravlje (MCS, od engleskog mental component summary). Svaka skupina u sebi sadrži 4 zdravstvena koncepta. Za fizičko zdravlje to su fizičko funkcioniranje (PF, od engleskog physical functioning - 10 pitanja), fizička uloga (RP, od engleskog role physical - 4 pitanja), tjelesna bol (BP, od engleskog bodily pain - 2 pitanja) i općenito zdravlje (GH, od engleskog general health - 5 pitanja). U skupini mentalnog zdravlja, varijable su vitalnost (VT, od engleskog vitality - 4 pitanja), socijalno funkcioniranje (SF, od engleskog social functioning - 2 pitanja), emocionalna uloga (RE, od engleskog role emotional - 3 pitanja) i mentalno zdravlje (MH, od engleskog mental health - 5 pitanja). Također postoji pitanje „Kako bi ocjenili svoje opće zdravlje sada u usporedbi s prije godinu dana?“.

Upitnik EuroQol (EQ-5D) koji služi vrednovanju kvalitete života razvila je interdisciplinarna grupa znanstvenika. . (47) Potrebno je samo dvije minute za rješavanje upitnika, te se može koristiti kod brojnih zdravstvenih intervencija. EuroQol grupa preporučuje da se instrument, zbog svoje jednostavnosti, koristi u kombinaciji sa drugim instrumentima. Upitnik EQ-5D se sastoji od pet područja: pokretljivost, uobičajene aktivnosti, briga za sebe, bol i anksioznost/depresija. Koristi se najčešće kod procjene zdravstvenog sustava. (37)

Svjetska Zdravstvena Organizacija razvila je Disability Assessment Schedule II (WHO-DAS II) kao opće mjerilo kvalitete života. WHO-DAS II dozvoljava procjenu posljedica bolesti na razini participacije, aktivnosti i tjelesne funkcije. Sam upitnik sastoji se od 6 područja koja se

odnose na komunikaciju, mobilnost, brigu o sebi, životne aktivnosti, međuljudske odnose i sudjelovanje u društvu. (48)

3.2. Specifična mjerila kvalitete života

Prije navedeni instrumenti mogu uspoređivati kvalitetu života kod različitih stanja, ali zbog svoje generaliziranosti nisu usmjereni na područja važna pri pojedinim bolestima. Zato su tijekom vremena razvijeni brojni instrumenti koji su usmjereni ili na pojedine skupine bolesti ili pojedinačno na samo jednu bolest. Primjerice za istraživanje kvalitete života u bolesnika s karcinomom postoje EORTC QLQ-30, FACT-G, RSCL i drugi. Za praćenje kvalitete života djece sa astmom postoji posebni instrument – Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire. Osim usmjerenja na pojedine skupine bolesti, postoje i instrumenti koji kao fokus uzimaju samo jedan aspekt zdravlja. Tako naprimjer za bol postoji McGill Pain Questionnaire, a za anksioznost i depresiju „Hospital Anxiety and Depression Scale“. (37)

Prvo specifično mjerilo za kvalitetu života razvijeno je prema preporukama MGFA i naziva se MG Upitnik (MGQ, od engleskog MG Questionnaire). Upitnik rješavaju bolesnici i sastoji se od 25 pitanja vezanih za mogućnost obavljanja aktivnosti i potrebu za prilagodbom u svakodnevnom životu. MGQ ne sadrži pitanja vezana uz mentalno zdravlje bolesnika, pa nije često korišten. (49)

MG Quality of Life Scale 60 (MG-QOL60) procjenjuje kvalitetu života kroz osam različitih dimenzija bolesnikovog života - Pokretljivost, Simptomi, Emocionalno zdravlje, Opće zadovoljstvo, Razmišljanje i zamor, Društveno zdravlje, i Ostale poteškoće. (50) Kasnije je razvijen kraći upitnik od 15 pitanja koji se naziva MG Quality of Life Scale 15 (MG-QOL15). Skraćeni upitnik pokazao je dobre rezultate u istraživanjima, te se danas često koristi. Postoje i modificirane, lokalne, verzije ovog upitnika, poput japanske verzije MG-QOL15-J. Taj je

upitnik provjeren u istraživanju Masude i suradnika (51) te je pokazao dobru pouzdanost i korelaciju sa SF-36.

Osim ovdje navedenih postoje i druga mjerila koja se mogu primijeniti kod miastenije gravis, a tiču se simptoma koji nisu specifični za bolest. Primjer su mjerila za zamor, anksioznost i depresiju, i poremećaje spavanja.

4. KVALITETA ŽIVOTA U BOLESNIKA S MIASTENIJOM GRAVIS

Razmatrajući utjecaj miastenije gravis na kvalitetu života, te povezanost kvalitete života s drugim mogućim faktorima provedeno je istraživanje recentne literature s navedenom problematikom. Cilj istraživanja bio je utvrditi kako suvremena znanost definira kvalitetu života u bolesnika s miastenijom gravis. Za potrebe ovog rada analizirano je 12 članaka.

Analiza je pokazala kako postoji smanjena kvaliteta života kod bolesnika s miastenijom gravis. Kao glavni čimbenik u smanjenju kvalitete života najčešće se spominje težina bolesti.

Tako su Padua i suradnici (52) u svojem istraživanju, na 46 pacijenata, dokazivali povezanost između težine bolesti i kvalitete života pojedinca. Za procjenu težine bolesti koristili su prilagođenu Ossermanovu klasifikaciju, te klinički pregled koji je uključivao mjerenje slabosti mišića lica, vrata i šake, te prisutnost ptoze, diplopije, disfagije, dizartrije, respiratorne dispneje. Od dijagnostičkih testova korištena je ponavljajuća stimulacija živaca (RNS), SFEMG u slučaju da je RNS bio bez promjena, te elektromiografija (EMG) provedena na proksimalnim mišićima ruke. Za pacijentovu procjenu kvalitete života korištena je talijanska inačica SF-36, te procjena nemogućnosti korištenja ruke, ramena i šake (DASH, od engleskog disabilities of the arm, shoulder and hand). Istraživači nisu pronašli poveznicu između različitih Osserman kategorija i MCS-a, već je on bio snižen kod svih kategorija. Maksimalna mogućnost abdukcije gornjih udova je bila povezana s PCS-om i DASH-FS-om, dok je snaga deltoidnih mišića bila povezana samo s DASH-FS-om. Nije pronađena povezanost između pacijentove samo procjene i facijalnih i okularnih problema. Trajanje MG je pokazalo povezanost s MCS-om, dok razlika između različito liječenih pacijenata nije bilo. Kao zaključak, autori navode ne postojanje povezanosti smanjenja MCS-a s uobičajenim mjerenjima ozbiljnosti bolesti, dok kod vrijednosti PCS-a ta povezanost postoji. U konačnici su naveli generalizirano smanjenje PCS-a i MCS-a u usporedbi s općom populacijom.

S druge strane Leonardi i suradnici (53) su za procjenu težine bolesti koristili WHO-DAS II upitnik uz pregled neurologa. Uzorak se sastojao od 102 pacijenta. Za samu procjenu kvalitete života korišten je SF-36 upitnik. Rezultati su pokazali korelaciju između SF-36 PCS-a i WHO-DAS II podskala, dok je ta korelacija manja kod SF-36 MCS-a. Značajne su razlike postojale u WHO-DAS II i SF-36 PCS bodovanju između pacijenata bez simptoma i onih s izoliranom okularnom slabosti; te između bolesnika s generaliziranom MS i bolesnika s bulbarnim simptomima. Razlika između pacijenata s generaliziranom MS i bolesnika s okularnim simptomima nije bila statistički značajna. Svi bolesnici zabilježili su manje bodova na MCS-u u usporedbi s općom populacijom. Kao zaključak autori navode kako je, s obzirom na simptome bolesti, moguće predvidjeti fizičku kvalitetu života, dok je za mentalne aspekte to znatno teže. Iako su dokazali povezanost između WHO-DAS II mjerila i kvalitete života, smatraju da je ta povezanost srednja ili mala.

Utsugisawa i suradnici (54) svoje su istraživanje proveli u 11 neuroloških centara u Japanu na 640 pacijenata, od kojih je 275 sudjelovalo u prethodnom istraživanju istih autora. U istraživanju su prikupljeni klinički podaci, a svaki je ispitanik morao ispuniti MG-QOL15-J. Ozbiljnost bolesti ocijenjena je po QMG i MG Composite skali. Istraživanje je pokazalo povezanost između ozbiljnosti bolesti i samoprocjene kvalitete života. Zanimljivo je da je uočena povezanost između doze kortikosteroida koje bolesnik prima i kvalitete života, poglavito u pitanjima vezana za kretanje u zajednici. Jedan od zaključaka bila je i veća povezanost MG Composite mjerila s MG-QOL15-J mjerilo, u odnosu na QMG.

U prethodnom se istraživanju spominje moguća povezanost između terapije koju bolesnik prima i kvalitete života. Jednaku poveznicu pronašli su i Nagane i suradnici (55). Oni su se u svojem su istraživanju usmjerili na društvene poteškoće vezane s miastenijom gravis i njenim liječenjem. Svoje su istraživanje proveli na 917 pacijenata iz 13 neuroloških centara u Japanu. U istraživanju su za procjenu težine bolesti korišteni QMG i MG Composite, a svaki je ispitanik

morao ispuniti i MG-QOL15-J. Kako bi prikupili više informacija o društvenim poteškoćama istraživači su sastavili poseban upitnik. Upitnik je pokazao da je 31.3% bolesnika nakon obolijevanja dobilo otkaz ili premještaj na poslu, 35.9% je smanjena plaća, od kojih 47.1% je plaća smanjena za više od 50%. Pacijenti su kao razloge za navedene poteškoće navodili predrasude, nedovoljnu kontrolu simptoma i dugotrajno liječenje. Umor je istaknut kao jedan od simptoma koji okolina može percipirati kao lijenost, a ne posljedicu bolesti. Kao razlozi za otkaz ili smanjenje prihoda navode se i težina bolesti te doza kortikosteroida. U istraživanju je 49% bolesnika navelo smanjenje socijalne pozitivnosti i aktivnosti, a kao razloge su naveli depresivno stanje, promjene raspoloženja ili osobnosti, te promjenu fizičkog izgleda zbog dugotrajne primjene kortikosteroida.

S druge strane Kulkantrakorn i suradnici (56) u svojem istraživanju nisu pronašli vezu između upotrebe imunosupresivne terapije i kvalitete života. Oni su u svoje istraživanje uključili 31 pacijenta. Za određivanje kliničke slike koristili su MGFA, a za procjenu kvalitete života SF-36. Primijećeni su niži rezultati u VT kategoriji, dok je rezultat RE kategorije bio izrazito snižen u grupi pacijenta s malim primanjima. Pronađena je statistički značajna veza između učestalosti mišićne slabosti, diplopije, respiratornih i bulbarnih simptoma, nuspojava lijekova, i SF-36 rezultata. Nije pronađena ni korelacija između timektomije i kvalitete života.

Postojanje korelacije između timektomije i kvalitete života razmatrali su i Busch i suradnici (57). Svoje su istraživanje usmjerili na promjenu kvalitete života nakon timektomije. Svih 86 bolesnika uključenih u istraživanje podvrgnuti su transsternaloj timektomiji. Za kliničku procjenu stanja bolesnika korištena je Ossermanova klasifikacija, a kvaliteta života mjerila se po modificiranom upitniku za kvalitetu života (QLQ – od engleskog quality-of-life questionnaire) kojeg je izradila Europska Organizacija za Istraživanje i Liječenje Raka (EORTC – od engleskog European Organization for Research and Treatment of Cancer). Pacijenti su s obzirom na uspjeh timektomije podijeljeni u dvije skupine – uspješne i

neuspješne. Uspjeh timektomije se mjerio usporedbom preoperativne i postoperativne Ossermanove klase, gdje je jednaka ili viša postoperativna klasa značila neuspjeh. 22% bolesnika je nakon timektomije spadalo u istu klasu, dok je kod 9% bolesnika došlo do pogoršanja. Kao rezultat u tih je pacijenata došlo do pogoršanja kvalitete života u odnosu na skupinu uspješnih pacijenata. Primijećeno je i smanjenje kvalitete života u emocionalnom i vegetativnom području te globalno.

Rozmilowska i suradnici (58) istraživali su kvalitetu života nakon plazmafereze u pacijenata s miasteničnom krizom. Za procjenu kliničkog stanja pacijenata korištena je MGFA klasifikacija, a kvaliteta života procijenjena je SF-36 upitnikom prevedenim na poljski jezik. Studija je pokazala znatno poboljšanje kliničkog statusa kod pacijenata nakon plazmafereze. U tablici se mogu vidjeti rezultati SF-36 prije i poslije plazmafereze. Kvaliteta života se jednako tako poboljšala u tih pacijenata, ali poboljšanje nije bilo ujednačeno kroz sve kategorije. PCS je kod većine pacijenata bio bolji nakon plazmafereze, dok kod MCS-a nije uočeno znatno poboljšanje.

Twork i suradnici (59) proveli su istraživanje na Sveučilištu Tehnologije Dresden na uzorku od 1518 ispitanika u kojem su se usmjerili na razlike među spolovima. Za procjenu kvalitete života koristili su SF-36 te rezultate uspoređivali sa zdravom njemačkom populacijom, ali i među ženama i muškarcima uključenim u istraživanje. Srednja vrijednost kvalitete života po SF-36 bila je 60.7, a žene su u odnosu na muškarce niže ocijenile kvalitetu života u fizičkom funkcioniranju, vitalnosti i mentalnom zdravlju. U odnosu na zdravu populaciju razlike su postojale u općem zdravlju i fizičkom funkcioniranju kod žena, te fizičkom funkcioniranju, emocionalnoj ulozi i društvenom funkcioniranju kod muškaraca.

Basta i suradnici (60) u svoje su istraživanje uključili 230 pacijenata s Neurološke Klinike, Kliničkog Centra Srbije u Beogradu. Klinički status procijenjen je MGFA ljestvicom, a slabost

mišića dodatno je procijenjena QMG ljestvicom. Za procjenu kvalitete života koristili su više različitih skala. Za procjenu depresije i anksioznosti korištene su HDRS (od engleskog Hamilton Depression Rating Scale) i HARS (od engleskog Hamilton Anxiety Rating Scale). Prihvatanje bolesti mjereno je AIS-om (od engleskog Acceptance of Illness Scale), a društvena podrška MSPSS-om (Multidimensional Scale of Percieved Social Support). Uz ove skale pacijenti su ispunili i srpsku verziju SF-36 upitnika. Viši rezultati zabilježeni su za PF, RF i BP, dok su najniži rezultati zabilježeni za GH, VT, RE. Uz to je rezultat PCS-a bio nešto viši od MCS-a, ali ne u dovoljnoj razini da to bude statistički značajno. Nije pronađena razlika između timektomiranih i netimektomiranih pacijenata. Pacijenti u braku postigli su bolji rezultat u svim kategorijama SF-36. Pacijenti sa završenim fakultetom zabilježili su bolji rezultat u PCS-u u odnosu na pacijente sa završenom osnovnom školom. Pacijenti koji su spadali u više kategorije MGFA ljestvice ocijenili su svoju kvalitetu života nižom od pacijenata iz nižih kategorija. Starost pacijenata statistički značajno pokazuje korelaciju samo s MCS-om. Dokazana je i statistički značajna negativna povezanost između SF-36 rezultata i AIS, MSPSS, HDRS, HARS i QMG rezultata.

Boldingh i suradnici (61) svoje istraživanje proveli su na 858 bolesnika iz Norveške i Nizozemske. Za procjenu kvalitete života korišten je SF-36, a rezultate su uspoređivali s rezultatima opće populacije, podacima za kronične bolesti i dvije studije o multiploj sklerozi i Parkinsonovoj bolesti. Grupa bolesnika zabilježila je niže rezultate od kontrolne skupine, s nižim rezultatima kod žena. Pacijenti u remisiji i oni sa okularnim simptomima imali su slične ili bolje rezultate od kontrolne skupine. Liječenje sa nesteroidnim imunosupresivnim lijekovima dovelo je do nižih PCS rezultata.

Martinez De Lapsicina i suradnici (62) proveli su istraživanje na 54 pacijenta s fokusom na kvalitetu sna, kvalitetu života i ozbiljnost bolesti. Kako bi procijenili kvalitetu sna koristili su Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) i Epworth Sleepiness Scale (ESS). ESS služi za procjenu

pospanosti tijekom dana, tako što mjeri šansu da ispitanik zaspi u 8 različitih dnevnih situacija. PSQI evaluira kvalitetu sna tijekom zadnjih mjesec dana. Za procjenu kvalitete života korišten je MG-QOL15. Kod 14.8% pacijenata zabilježen je patološki ESS rezultat, a viši rezultati češće su pronađeni kod pacijenata s generaliziranom miastenijom gravis. Patološki PQSI rezultat pronađen je kod 82.6% pacijenata s generaliziranom miastenijom gravis, 50% pacijenata s okularnom miastenijom gravis i 40% pacijenata u remisiji. Pronađena je i statistički značajna korelacija između MG-QOL15 upitnika i PSQI upitnika kod pacijenata s aktivnom bolesti. Sami rezultati MG-QOL15 upitnika pokazali su smanjenje kvalitete života u pacijenata s generaliziranom bolesti, a u manjoj mjeri i kod pacijenata s okularnom miastenijom gravis, te pacijentima u remisiji.

Paul i suradnici (63) u svom su istraživanju procjenjivali zamor u bolesnika s miastenijom gravis. Zamor su definirali kao subjektivni manjak energije za fizičke ili kognitivne zadatke. U istraživanje je uključeno 28 pacijenata s generaliziranim oblikom bolesti, te 34 zdrava pacijenta. Kako bi odvojili simptome depresije od simptoma miastenije gravis korištena je Multiscale Depression Inventory (MDI) ljestvica. Za procjenu zamora upotrijebljene su dvije ljestvice – Multicomponent Fatigue Indeks (MFI) i Fatigue Impact Scale (FIS). Nakon ispunjavanja MFI pacijenti su podvrgnuti seriji testova namijenjenih mjerenju kognitivne funkcije, a po završetku testova ispunili su MFI po drugi put. Skupina bolesnika je zabilježila više rezultate na MFI ljestvici prije serije testova, a rezultat se još pogoršao nakon njih. Kod kontrolne skupine nije došlo do pogoršanja rezultata nakon testova. Na FIS skali pacijenti su lošije ocjenjivali svoje fizičko funkcioniranje u odnosu na kognitivno i socijalno funkcioniranje. Kao zaključak autori navode važnost zamora kao jednog od simptoma miastenije gravis koji može bitno utjecati na život bolesnika.

5. ZAKLJUČAK

Temeljem pregledane literature može se zaključiti kako miastenija gravis često zahvaća radno sposobnu populaciju, a ima značajne učinke na kvalitetu života. Mali broj radova na temu kvalitete života u bolesnika s miastenijom gravis govori o nedostatku osviještenosti o problemima na koje bolesnik nailazi.

Upoznavanje okoline bolesnika s problemima koje nosi dijagnoza miastenije gravis moglo bi doprinijeti poboljšanju kvalitete života s obzirom na to da su istraživanja pokazala bolju kvalitetu života kod bolesnika koji imaju potporu okoline. Edukacija šire javnosti mogla bi spriječiti predrasude prema bolesnicima, pogotovo u radnom okruženju.

Mnoga istraživanja istaknula su uspješno liječenje miastenije gravis kao glavni faktor u poboljšanju kvalitete života, ali bitno je istaknuti i učinak terapije. Istraživanja koja su pronašla vezu između visokih doza kortikosteroida i sniženja kvalitete života mogu poslužiti kao upozorenje liječnicima o učinku nuspojava na kvalitetu života.

Liječnici ne smiju zanemariti druge simptome koji se mogu javiti u bolesnika s miastenijom gravis, poput depresije, zamora i poremećaja sna, te upoznati bolesnika s njegovom bolešću i posljedicama koje ona nosi. Bitan je cjeloviti pristup bolesniku, te aktivno poboljšanje njegove kvalitete života.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, prof.dr.sc Ervini Bilić, na usmjeravanju, pomoći i potpori u pisanju ovog rada.

Zahvaljujem se članovima povjerenstva na evaluaciji diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojoj obitelji i Ani na potpori tijekom cijelog školovanja.

7. LITERATURA

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2570-81.
2. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaesth*. 2009;103(1):108-14.
3. Brinar V. i sur. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2009.
4. Kulaksizoglu IB. Mood and anxiety disorders in patients with myasthenia gravis: aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*. 2007;21(6):473-81.
5. Marsteller HB. The first American case of myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 1988;45(2):185-7.
6. Hughes T. The early history of myasthenia gravis. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2005;15(12):878-86.
7. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1023-36.
8. Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, Romi F. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology*. 2009;73(2):150-1.
9. Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, Evoli A, Ricciardi R, Nalls MA, et al. A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurol*. 2015;72(4):396-404.
10. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Strobel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(9):875-84.
11. Bartoccioni E, Scuderi F, Augugliaro A, Chiatamone Ranieri S, Sauchelli D, Alboino P, et al. HLA class II allele analysis in MuSK-positive myasthenia gravis suggests a role for DQ5. *Neurology*. 2009;72(2):195-7.
12. Guphill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve*. 2011;44(1):36-40.
13. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 2012;69(4):445-51.
14. Zisimopoulou P, Brenner T, Trakas N, Tzartos SJ. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens. *Autoimmun Rev*. 2013;12(9):924-30.

15. Kerty E, Elsaï A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):687-93.
16. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1940-52.
17. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med*. 1971;38(6):497-537.
18. Schneider-Gold C, Toyka KV. Myasthenia gravis: Pathogenesis and immunotherapy. 2007. 420-6 p.
19. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology*. 2000;55(1):16-23.
20. Kline LB. *Neuro-Ophthalmology*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2011.
21. Meriggioli MN, Sanders DB. Myasthenia gravis: diagnosis. *Semin Neurol*. 2004;24(1):31-9.
22. Howard JF, Jr., Sanders DB, Massey JM. The electrodiagnosis of myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin*. 1994;12(2):305-30.
23. Stalberg E, Trontelj JV, Mihelin M. Electrical microstimulation with single-fiber electromyography: a useful method to study the physiology of the motor unit. *J Clin Neurophysiol*. 1992;9(1):105-19.
24. Bershad EM, Feen ES, Suarez JI. Myasthenia gravis crisis. *South Med J*. 2008;101(1):63-9.
25. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*. 1997;48(5):1253-60.
26. Gilhus NE. Autoimmune myasthenia gravis. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(3):351-8.
27. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):408-18.
28. Baggi F, Andreetta F, Maggi L, Confalonieri P, Morandi L, Salerno F, et al. Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis. *Neurology*. 2013;80(2):188-95.

29. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology*. 2007;68(8):609-11.
30. Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis: focus on pyridostigmine. *Clin Drug Investig*. 2011;31(10):691-701.
31. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, Renison R, Badri M. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol*. 2011;11:97.
32. Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(4):289-94.
33. Wolfe GI, Kaminski HJ, Cutter GR. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(20):2006-7.
34. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci*. 2007;261(1-2):127-33.
35. Constitution of the World Health Organization. *American Journal of Public Health and the Nations Health*. 1946;36(11):1315-23.
36. Patrick DL, Bergner M. Measurement of health status in the 1990s. *Annu Rev Public Health*. 1990;11:165-83.
37. Fayers PM, Machin D. Introduction. *Quality of Life: John Wiley & Sons, Ltd; 2007*. p. 1-30.
38. Cummins RA. Moving from the quality of life concept to a theory. *J Intellect Disabil Res*. 2005;49(Pt 10):699-706.
39. Rejeski WJ, Mihalko SL. Physical activity and quality of life in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56 Spec No 2:23-35.
40. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil*. 1995;16(1):51-74.
41. M. Kaplan R, W. Bush J. Health-Related Quality of Life Measurement for Evaluation Research and Policy Analysis 1982. 61-80 p.
42. Karimi M, Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016;34(7):645-9.
43. Hays RD RB. Measurement and modeling of health-related quality of life. *International Encyclopedia of Public Health*. 2008.:12.
44. Ebrahim S. Clinical and public health perspectives and applications of health-related quality of life measurement. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1383-94.

45. Gold MR PD, Torrance GW, Fryback D, Hadorn DC, Kamlet M, et al. Identifying and valuing outcomes. In: Gold MR SJ, Russell LB, Weinstein MC, editor. Cost-effectiveness in health and medicine. Oxford: Oxford University Press; 1996.
46. Ware J, Snoww K, Ma K, Bg G. SF36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide1993.
47. Devlin NJ, Brooks R. EQ-5D and the EuroQol Group: Past, Present and Future. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017;15(2):127-37.
48. Chisolm TH, Abrams HB, McArdle R, Wilson RH, Doyle PJ. The WHO-DAS II: psychometric properties in the measurement of functional health status in adults with acquired hearing loss. *Trends Amplif*. 2005;9(3):111-26.
49. M. JS, G. GK, M. BT. Quality of life measures for myasthenia gravis and evaluation of non-motor symptoms. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2015;6(1):32-9.
50. Mullins LL, Carpentier MY, Paul RH, Sanders DB, Muscle Study G. Disease-specific measure of quality of life for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008;38(2):947-56.
51. Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Kabasawa C, Suzuki Y, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve*. 2012;46(2):166-73.
52. Padua L, Evoli A, Aprile I, Caliandro P, Mazza S, Padua R, et al. Health-related quality of life in patients with myasthenia gravis and the relationship between patient-oriented assessment and conventional measurements. *Neurol Sci*. 2001;22(5):363-9.
53. Leonardi M, Raggi A, Antozzi C, Confalonieri P, Maggi L, Cornelio F, et al. The relationship between health, disability and quality of life in myasthenia gravis: results from an Italian study. *J Neurol*. 2010;257(1):98-102.
54. Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Masuda M, Murai H, Imai T, et al. Health-related quality-of-life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2014;50(4):493-500.
55. Nagane Y, Murai H, Imai T, Yamamoto D, Tsuda E, Minami N, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;7(2):e013278.
56. Kulkantrakorn K, Jarungkiatkul W. Quality of life of myasthenia gravis patients. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(10):1167-71.
57. Busch C, Machens A, Pichlmeier U, Emskotter T, Izbicki JR. Long-term outcome and quality of life after thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Surg*. 1996;224(2):225-32.

58. Rozmilowska I, Adamczyk-Sowa M, Rutkowska K, Pierzchala K, Misiolek H. Improvement of quality of life after therapeutic plasma exchange in patients with myasthenic crisis. *Neurol Neurochir Pol.* 2016;50(6):418-24.
59. Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pohlau D, Kugler J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:129.
60. Basta IZ, Pekmezovic TD, Peric SZ, Kusic-Tepavcevic DB, Rakocevic-Stojanovic VM, Stevic ZD, et al. Assessment of health-related quality of life in patients with myasthenia gravis in Belgrade (Serbia). *Neurol Sci.* 2012;33(6):1375-81.
61. Bolding MI, Dekker L, Maniaol AH, Brunborg C, Lipka AF, Niks EH, et al. An update on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:115.
62. Martinez-Lapiscina EH, Erro ME, Ayuso T, Jerico I. Myasthenia gravis: sleep quality, quality of life, and disease severity. *Muscle Nerve.* 2012;46(2):174-80.
63. Paul RH, Cohen RA, Goldstein JM, Gilchrist JM. Fatigue and its impact on patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2000;23(9):1402-6.

8. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 26. veljače 1993. godine u Čakovcu. Od 1999. do 2007. godine pohađao sam III. Osnovnu školu Čakovec. Po završetku osnovne škole, upisao sam Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec koju sam pohađao do 2011. godine. 2011. godine upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Položio sam tečaj kardiopulmonalne reanimacije uz potporu automatskog vanjskog defibrilatora te tečaj neposrednih mjera održavanja života u organizaciji Hrvatskog društva za reanimatologiju. Aktivno sam sudjelovao na CROSS-u 11. Aktivno govorim engleski jezik te razumijem njemački jezik.