

Myastenia Gravis Hastalarında Timektominin Klinik İyileşmeye Etkisi

The Effect of Thymectomy on Clinical Improvement in Patients

with Myasthenia Gravis

Ayşe Çağlar Sarılar¹, Emel Köseoğlu², Çağla Eröz³, Gönül Gülmez⁴, Fahri Oğuzkaya⁵, Büşra Sümeyye Arıca Polat⁶

Geliş/Received : 27.10.2021

Kabul/ Accepted : 07.03.2022

DOI: 10.17942/sted.1014922

Öz

Amaç: Timektomi, Myastenia Gravis hastalarında klinik iyileşme ve remisyona etkisi en belirgin tedavilerden biridir. Bu çalışmanın asıl amacı timektomiden görülen faydaya etkisi olan faktörleri bulabilmektir.

Metod: Fakültemizde Myastenia Gravis'i olan ve timektomi operasyonu olmuş 27 hastanın iki yıllık takiplerindeki bilgileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri ile timik patolojileri, hastalık tanısı aldıkları zamanı, tanı ile timektomi arasındaki süreleri ve hastalık şiddeti (Osserman sınıflaması) gibi bilgileri kaydedildi. Tüm bu faktörlerin klinik iyileşmeye etkisi olup olmadığı; hastaların klinik durumları, Myastenia Gravis-Günlük Yaşam Aktiviteleri skorları ve aldıkları tedavileri timektomi öncesi ve sonrası olarak iki gruba ayrılıp karşılaştırılarak incelendi.

Bulgular: Hastaların %59,3'ü kadın ve yaş ortalamaları 45.9 ± 15.2 yıldır. Hastaların %70,4'ünde klinik iyileşme gözlemlendi. Timektomi öncesi MG-ADL skorlarının ortalaması 6.88 ± 3.02 iken, ikinci yıl takiplerinde MG-ADL skor ortalamaları 5.44 ± 3.78 olarak bulundu ve iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Orta derecede jeneralize olan (Osserman IIb) hastalarda (%47,4'ü), ağır jeneralize olan gruba kıyaslayarak klinik iyileşmenin daha fazla olduğu tespit edildi ($p:0.047$).

Sonuç: Çalışmamızda timektomi, klinik iyileşmeye etkili bir tedavi olarak bulundu. Timektomi öncesinde hastalık şiddeti ne kadar hafifse görülecek faydanın daha fazla olacağı tespit edildi.

Anahtar sözcükler: Myastenia Gravis; klinik iyileşme; timektomi

Abstract

Background: Thymectomy is a treatment with the most important effect on clinical improvement and remission in Myasthenia Gravis patients. The main purpose of this study is to reveal the factors that effect the benefit of thymectomy.

Methods: The data of 27 patients who had Myasthenia Gravis and had thymectomy operation in our faculty were reviewed retrospectively during their 2-year follow-up. Demographic data such as age and gender, thymic pathologies, time of diagnosis, time between diagnosis and thymectomy, and disease severity (Osserman classification) were recorded. Whether all these factors have an effect on clinical improvement; the clinical status of the patients, Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living scores and the treatments they received were compared in two groups as before and after thymectomy.

Results: 59.3% of the patients were female (mean age \pm SD: 45.9 ± 15.2 years). Clinical improvement was observed in 70.4% of the patients. When the mean Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living scores were compared before and 2 year after thymectomy, a significant difference was found (respectively $6.88 \pm 3.02 / 5.44 \pm 3.78$, $p < 0.001$). In patients with moderately generalized (Osserman IIb) (47.4%), clinical improvement was found to be greater compared to the group with severe generalized ($p:0.047$).

Conclusions: In our study, thymectomy was found to be an effective treatment for clinical improvement for patients with Myasthenia Gravis. In addition, it was determined that the patients with milder disease severity before thymectomy benefited greater effect.

Key words: Clinical improvement; myasthenia gravis; thymectomy

¹Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD (Orcid no: 0000-0001-7818-1209)

²Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD (Orcid no: 0000-0001-9620-9949)

³Arş. Gör., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD (Orcid no: 0000-0003-2254-3957)

⁴Arş. Gör., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD (Orcid no: 0000-0001-8865-5092)

⁵Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi AD (Orcid no: 0000-0003-4791-0848)

⁶Uzm. Dr., Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi (Orcid no: 0000-0001-9337-4041)

Giriş

Miyastenia Gravis (MG) istemli kaslarda yorgunluk ve güçsüzlüğe neden olan çoğunlukla postsinaptik asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikörlerin olduğu otoimmün nöromusküler bir hastalıktır (1). Medikal tedavisinde antikolinesteraz ajanlar, immünsüpresifler, plazmaferez ve gamaglobülinler kullanılmaktadır (2).

Timus bezinin hücre yüzeylerinde asetilkolin reseptörleri olan müsküler hücre içermesi ve MG hastalarının timuslarında T4/T8 oranı artmış hücrelerin anormal bir miktarda bulunması nedeniyle MG'den sorumlu otoantikörlerin büyük oranda yapıldıkları yerin timüs bezi olduğu düşünülmektedir (3, 4). İlk olarak 1912 yılında Sauerbruch'un hipertiroidi ve MG'si olan bir hastada büyümüş timus dokusunun çıkarılmasıyla MG kliniğinde anlamlı bir düzelmeye olduğunu belirtmesi ve daha sonra 1939'da Blalock ve arkadaşlarının kistik bir timoma alınmasından sonra hastanın remisyona girdiğini göstermesinden itibaren medikal tedaviye ek olarak timektominin yapılması MG için standart bir tedavi yöntemi olmuştur (5, 6).

Medikal tedavi ile klinik remisyon oranları %15 civarında iken, timektomi yapılan hastalarda klinik remisyon oranları %80'lere kadar çıkabilmektedir (7).

Her ne kadar timektominin klinik remisyona etkisi olduğu bilinse de literatürde timik patolojinin tipi, hastanın klinik durumu, süre, cinsiyet ve yaşın timektomi sonucuna etkisi konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, MG hastalarında timektominin klinik düzelmeye etkisini ve timektomi yapılan MG hastalarının klinik özelliklerini ve klinik düzelmeye ilişkili faktörleri ortaya koymaktır.

Materyal Metod

Hastalar

Bu çalışmaya 2010-2019 yılları arasında, anamnezlerinde aktivite ile artan güçsüzlük

şikayeti olan, asetilkolinesteraz ilaçlarla güçsüzlükte düzelmeleri olan, ardışık sinir uyarım testlerinde en az %10 dekrementleri olan veya tek-lif EMG'de artmış jitterleri olan ve/veya antiasetilkolin reseptör antikörleri pozitif olan ve bu nedenlerle MG tanısı almış hastalardan toraks tomografilerinde timüs patolojisi saptanıp timektomi yapılması için cerrahiye yönlendirilen 27 hasta alındı. Timektomi sonrası takip süresinin klinik iyileşmeye etkisi olacağı düşünülerek tüm hastaların ikinci yıl kontrolü yapılarak değerlendirildi. Hastaların ikinci yıldaki takipleri muayene notlarından ve dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi ve timektominin klinik düzelmeye etkisi değerlendirildi.

Hastaların tanı konulduğundaki yaşı, cinsiyeti gibi demografik verileri ve operasyon öncesi asetilkolin ve varsa diğer reseptör otoantikörlerinin düzeyleri, operasyon öncesi ve sonrasında kullandıkları tedaviler kaydedildi.

Hastaların toraks tomografi bulguları, hangi yöntemle timektomi yapıldığı ve timektomi sonrası mortalite veya komplikasyonlar ve patoloji sonuçları kaydedildi. Ayrıca ilk şikayeti ile timektomi yapılmasına kadar geçen süre not edildi. Timektomi sonrası patoloji sonuçları; normal timüs dokusu, timik hiperplazi veya timomanın evrelemesi şeklinde rapor edildi. Normal timüs dokusu ve timüs hiperplazisi olan hastalar nontimomatöz, timoması olanlar da timomatöz gruplarına ayrılarak incelendi.

Bu çalışmaya başlamadan önce Erciyes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alındı (2020/612). Bu çalışmada Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uyuldu.

Klinik değerlendirme

Hastaların klinik durumları Osserman sınıflamasına göre gruplara ayrıldı. Bu sınıflamaya göre Evre I; saf oküler tutulum, Evre IIa; hafif jeneralize MG pulmoner

tutulmuş olmasından, Evre IIb; orta derecede jeneralize MG bulber tutulum, Evre III; jeneralize bulber hastalığın hızlı progresyonu veya solunum kas güçsüzlüğü, Evre IV; geç ağır tip MG olarak değerlendirildi (8).

Ayrıca tüm hastalara timektomi öncesinde ve sonrasındaki değerlendirmelerinde MG Activities of Daily Living Profile (MG-ADL) ölçeği uygulandı. MG-ADL ölçeği, MG hastalarında konuşma, çiğneme, yutma, nefes alma, diş fırçalama veya saç taramada güçlük, koltuktan kalkmada güçlük, çift görme ve göz kapağı düşüklüğü gibi semptomlar ve aktivitelerini sorgulamaya yönelik sekiz maddeden oluşmaktadır. Toplamda elde edilen puan klinik durumun şiddetini göstermektedir. Her bir soruya 0 ile 3 puan arasında puan verilmektedir ve en yüksek puan 24'tür. Puan arttıkça klinik daha kötüleşmektedir. Timektomi öncesi ve sonrası bu ölçekteki iki puanlık değişim klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir ve klinik düzelmeye olduğu şeklinde yorumlanmıştır (9).

Hastalar; timektomi sonrası MG-ADL skorlarında en az iki puan ve üzeri düşmesi olması durumunda "klinik iyileşme" grubunda, düşme olmaması veya puanda artış olması durumunda "klinik kötüleşme" grubunda olmak üzere iki gruba incelendi.

İstatistik

Verilerin analizi 'SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) for Windows Version 21.0' kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ise ortalama±standart sapma, medyan (minimum ve maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında Ki kare test ya da Fisher Exact's test kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk Testi ile irdelendi ve iki grubun karşılaştırmalarında değişkenler normal dağıldığında bağımsız örneklem T Test ile, normal dağılmadığında Mann-Whitney U Test ile kıyaslandı. Bağımsız

değişkenlerin hastaların klinik iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için ayrıca lojistik regresyon analizi yapıldı. P değeri 0.05'in üstünde olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi.

Bulgular

1. Hastalarla ilgili genel bulgular

Çalışmaya dahil edilen timektomi yapılmış 27 hastanın, yaş ortalaması 45.9 ± 15.2 yıldır ve bu hastaların 16'sı (%59.3) kadın, 11'i (%40.7) erkekti.

Hastalar, MG tanısını 50 yaş altı ve 50 yaş üstünde almalarına göre ayrıldığında 16'sının (%59.3) 50 yaşın altında olduğu belirlendi.

Hastaların 25'inin (%92.6) tanı ile timektomi yapılması arasındaki sürenin iki yılın altında olduğu tespit edildi.

Hastalar, timektomi öncesinde antikolinesteraz ve ilave olarak immünsüpresanlar, plazmaferez ve/veya gamaglobulin tedavileri almaktaydı.

Hastaların %92.6'sında (n=25) reseptör antikoru mevcuttu. Hastaların 26'sına (%96.3) transsternal maksimal timektomi, 1 (%3.7) hastaya da genişletilmiş timektomi yapıldı. Timektomi sonrasında mortalite gözlenmedi.

2. Timektomi sonrası klinik durum ile ilgili bulgular

Hastaların timektomi öncesi MG-ADL skorlarının ortalaması 6.88 ± 3.02 iken, timektomi sonrası ikinci yıl takiplerinde MG-ADL skor ortalamaları 5.44 ± 3.78 olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$).

Hastalar timektomi sonrası MG-ADL skorlarına göre klinik olarak iyileşen (n=19) ve kötüleşen (n=8) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Klinik iyileşme gözlenen MG'lilerin 7 (%36.8)'si erkek, 10'u (%52.6) 50 yaşın altında iken; kötüleşme gözlenen MG lilerin ise 4 (%50)'i erkek, 6'si (%47.4) 50 yaş altında idi ($p=0.414$, $p=0.405$).

Tablo 1: Timektomi sonrası MG-ADL skoruna göre "klinik iyileşme" ve "klinik kötüleşme" gösteren hastaların demografik ve klinik özellikleri

	Klinik iyileşme (n:19,%70.4)	Klinik kötüleşme (n:8,%29.6)	p
50 yaş altı (n,%)	10, %52.6	6, %47.4	0.405
Cinsiyet (Erkek n,%)	7 (%36.8)	4 (%50)	0.414
Osserman			
Evre I	5 (%26.3)	1 (%12.5)	
Evre II a	4 (%21.1)	1 (%12.5)	
Evre II b	9 (%47.4)	2 (%25)	0.047*
Evre III	1 (%5.3)	3 (%37.5)	
Evre IV	0 (%0)	1 (%12.5)	
Tanı-timektomi arası süre (ay, ort. ±ss)	9.57±13.98	13.37±18.14	0.562
Timektomi sonrası PF/IVIG ihtiyacı(var, n,%)	3 (%15.8)	8(%100)	0.001*

ort: ortalama, ss: standart sapma, PF: plazmaferez, IVIG: intravenöz immunglobulin, * p değeri < 0.05

**Bağımsız örneklem Kruskal-Wallis testi

***Ki kare testi

Postoperatif 2. yılda iyileşenlerin %47.4'ü Osserman sınıflamasına göre IIb idi. (p=0.047).

Hastaların %88.9'unda timektomi öncesinde plazmaferez veya gamaglobülin tedavisine ihtiyaç duyarken, timektomi sonrasında hastaların %40.7'sinin plazmaferez veya gamaglobülin ihtiyacı olduğu tespit edildi ve iki dönem arasında anlamlı azalma vardı (p<0.001).

Cinsiyet, tanı ile timektomi arasında geçen zaman açısından iki grup benzerdi (Tablo1).

Timektomi sonrasında patolojik incelemede hastaların %25.9'unda (n=7) normal timüs dokusu, %14.8'inde (n=4) timik hiperplazi, %59.3'ünde (n=16) timoma saptandı.

Normal timüs dokusu ve timik hiperplazi nontimomatöz, timomalar timomatöz

gruba ayrılınca; timomatöz grupta olan 16 hastanın 11'inde, non-timomatöz tanısı alan 11 hastanın 8'inde ikinci yıl MG-ADL skorlarında iyileşme gözlemlendi, ancak bu iki grup istatistiksel olarak benzerdi (p: 0.586).

Klinik olarak iyileşen ve kötüleşen gruplar üzerine etki eden faktörler (cinsiyet, Osserman sınıflaması, patoloji sonucu, ilk tanı ile timektomi arasındaki zaman, timektomi öncesi MG-ADL skoru, ilk tanı yaşının 50'nin altında olması) logistik regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Cinsiyet, patoloji sonucu, ilk tanı ile timektomi arasında geçen zaman, hastalık başlangıcının 50 yaşının altında olması ve timektomi öncesi MG-ADL klinik düzelme üzerinde anlamlı etkiye sahip değildi. Sadece Osserman sınıflaması ile klinik düzelme arasında bağımsız ilişki olduğu gösterildi (Tablo2).

Tablo 2. Timektomi sonrası klinik durum değişkeni için regresyon analizi **

	B	SE - B	OO	%95 GA	p
Cinsiyet	-0.99	1.02	0.36	0.05-2.72	0.322
Osserman	0.91	0.49	2.49	0.94-6.59	0.050
Patoloji	0.65	0.62	1.92	0.56-6.55	0.290
Timektomiye kadar olan süre	0.01	0.04	1.01	0.93-1.10	0.668
Timektomi öncesi MG-ADL skoru	-0.24	0.19	0.78	0.53-1.15	0.213
Hastalık başlangıç yaşı 50 yaş üstü/altı	0.99	0.93	2.70	0.43-16.93	0.282

OO: Odss oranı, GA: güven aralığı, MG-ADL: Miyastenia Gravis günlük yaşam aktiviteleri

**Logistik regresyon analizi

Tartışma

Bu çalışmada; ikinci yıldaki takipte timektominin klinik iyileşmeye etkisinin olduğu, bu iyileşmenin en çok kliniği hafif olan bulber tutulumu olmayan jeneralize MG hastalarında görüldüğü, timektomi sonrası plazmaferez veya gamaglobülin tedavisinde belirgin azalma olduğu ancak bu iyileşmeye cinsiyetin, tanı konulma yaşının, timüs patolojisinin veya tanı ile timektomi yapılma arasındaki sürenin etkisi olmadığı, sonuçları tespit edildi.

Hasta grubumuzda timektominin ikinci yılındaki takipte klinik iyileşmeye etkisi %70.4 oranında bulunmuştur. Yapılan çalışmaların çoğunda timektomi yapılmasının klinik iyileşmeye belirgin etkisinin olduğu bildirilmiştir. Yüzonüç hastanın 25 yıllık retrospektif değerlendirmesinde timektomiden fayda gören hasta oranının çalışmamıza benzer oranda %75 olduğu ve aynı çalışmada o dönemde yapılmış güncel çalışmalarda bu oranın, remisyon ve klinik iyileşme dahil yaklaşık %50 ile 90 oranında bulunduğu bildirilmiştir (10). Bununla beraber, oldukça yüksek sayıda MG hastalarının 60 yıllık takiplerinde, timektomiden görülen

faydanın son zamanlarda eskiye göre daha azaldığının tespit edilmesi, modern immünoterapötik yaklaşımların eskiye göre daha etkili olabilmesine bağlanmıştır (11).

Çalışmamızda en çok fayda gören grubun preoperatif hafif evre sayılabilecek, jeneralize bulber tutulumu olmayan hastalarda olduğu tespit edilmiştir. Mao ve ark. tarafından, MG hastalarında timektomiden sonra remisyona etkileyen faktörlerin değerlendirildiği 18 retrospektif çalışmanın sonuçlarını değerlendirdikleri bir çalışmada, klinik iyileşmenin en çok preoperatif hafif evre olan grupta olduğu tespit edilmiştir (12). Ayrıca diğer yapılan çalışmalarda da timektomi öncesindeki klinik durum ne kadar kötü ise sonrasında da klinik iyileşmenin o kadar az olacağını görüşü daha ağır basmaktadır (13).

Çalışmamızda timektominin klinik iyileşmeye etkisinde tanı ile timektomi arasında geçen sürenin etkili olmadığı tespit edilmiştir. Çalışmaların çoğunda, hastalığın erken fazlarında timektomi yapılan hastalarda klinik iyileşme oranlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (14, 15). Aynı zamanda hastalığın ilerleyen aşamalarında operasyon mortalitesinin artma ihtimali nedeniyle

de erken dönemlerde timektomi tercih edilmektedir. Ancak son zamanlarda anestezi ve cerrahi tekniklerinin ulaştığı düzey ve nöromüsküler alanda uzman bir nörolog, anestezi ve göğüs cerrahisi uzmanının işbirliği içinde çalışması sayesinde mortalite oranları oldukça düşmüştür (16). Her ne kadar erken timektomi yapılmasının kanıtlanmış bir yararı olmasa da genel olarak kabul edilen ve önerilen hastalığın ilk 3 yılında yapılmasıdır (17). Çalışmamızdaki hastaların ikisi haricinde hepsinin timektomileri ilk 2 yıl içinde yapılmıştır ve bu hastalarında büyük çoğunluğu benzer şekilde erken dönemlerde yapıldığı için süre ile ilgili fark bulunmamış olabilir.

Benzer şekilde çalışmamızda timektomi yapılma yaşını 50 yaş altı üstü olarak karşılaştırıldığında klinik iyileşmeye yaşın etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Literatürde daha genç yaşlarda daha iyi sonuçlar olduğuna dair makaleler bulunmaktadır (10, 18). Altmış yaş üstü MG hastalarının ve kontrol grubunun timik dokularının postmortem olarak incelendiği bir çalışmada, belirgin timik involüsyon olacağından dolayı 60 yaş üstünde timektominin yararı olmayacağını öngörmüşlerdir (19). Aynı zamanda, günümüzde timoması olan hastalarda timektomi yapmanın belirli bir yaş sınırı olmasa da (20) yaşlı hastalarda operasyon mortalitesi artabileceğinden genellikle 60 yaş üzerindeki hastalarda timektomi tercih edilmemektedir. Bununla beraber, kar zarar oranı ve risk faktörleri değerlendirilerek 60 yaşın üstünde de timektominin tercih edilebilir tedavi olduğu da düşünülmektedir (21). Çalışmamızdaki hasta grubunun sadece 4'ünde 60 yaş ve üzerinde timektomi yapılmıştır ve bu hastalarda da mortalite veya morbidite gözlenmemiştir. Ayrıca bu hastaların hepsinde klinik olarak iyileşme gözlenmiş olmasına rağmen hastaların çoğunun 50 yaş altında timektomi yapılmış olması sebebiyle anlamlı fark tespit edilmemiş olabilir.

Çalışmamızda ayrıca klinik iyileşmeye hastanın cinsiyeti ve timik patolojisinin de etkili olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda bir takım limitasyonlar mevcuttur. Bunların ilki retrospektif dizaynda olmasıdır. Çalışmamızda uzun dönem veya kısa dönem takibin etkisinin farklarını karşılaştırabilmemiz için yeterli sayıda hasta olmadığından standardize edebilmek için 2 yıllık takip süresi değerlendirmeleri yapılmıştır. Timektominin etkilerinin çok çabuk gözlenmeyebileceği, ilk yıl remisyon oranı %20'den azken, 7-10 yıllık takipte remisyonun %50'lere çıkabileceğini bildiren yayınlar vardır (22). Bu sebeple 2 yıllık takip süresi kısa sayılabilir. Ayrıca bir hasta hariç tüm hastalarda asetilkolin reseptör antikolları mevcut olduğundan hastalarda seronegatif ve seropozitif karşılaştırması yapılamamıştır. Aynı şekilde, bir hasta hariç tüm hastalara aynı cerrahi yöntemle timektomi yapıldığı için cerrahi yöntem karşılaştırması da yapılamamıştır.

Sonuç

MG hastalarında timektominin, yapılmış diğer çalışmalara benzer şekilde klinik iyileşmeye faydası olduğu gösterilmekle beraber, bu fayda ile yaş, cinsiyet, timüs patolojisi, timektomi yapılana kadar geçen süre, hastalık şiddeti gibi prognostik faktörlerin etkisi tam olarak belirlenememiştir. Bu çalışmada timektomi başarısına etki eden en önemli faktörün timektomi öncesi hastalık şiddeti olduğu bulunmuş ve MG hastalarında hastalık şiddeti ne kadar azsa timektomiden daha fazla fayda görebileceği tespit edilmiştir.

İletişim: Dr. Ayşe Çağlar Sarılar
E-Posta: acaglarsarikaya@gmail.com

Kaynaklar

1. Drachman D. Myasthenia gravis N Engl J Med 1994; 330: 1797-1810. Länk.
2. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of myasthenia gravis. Neurologic clinics. 2018;36(2):311-37.

3. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? Expert review of clinical immunology. 2012;8(5):427-38.
4. Fujii Y, Monden Y, Hashimoto J, Nakahara K, Kawashima Y. Acetylcholine receptor antibody-producing cells in thymus and lymph nodes in myasthenia gravis. Clinical immunology and immunopathology. 1985;34(1):141-6.
5. Cooper J, Al-Jilaihawa A, Pearson F, Humphrey J, Humphrey H. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. The Annals of thoracic surgery. 1988;45(3):242-7.
6. Bachmann K, Burkhardt D, Schreiter I, Kaifi J, Schurr P, Busch C, et al. Thymectomy is more effective than conservative treatment for myasthenia gravis regarding outcome and clinical improvement. Surgery. 2009;145(4):392-8.
7. Nieto IP, Robledo JPP, Pajuelo MC, Montes JAR, Giron JG, Alonso JG, et al. Prognostic factors for myasthenia gravis treated by thymectomy: review of 61 cases. The Annals of thoracic surgery. 1999;67(6):1568-71.
8. Aydin Y, Ulas AB, Mutlu V, Colak A, Eroglu A. Thymectomy in myasthenia gravis. The Eurasian journal of medicine. 2017;49(1):48.
9. Wolfe GI, Herbelin L, Nations S, Foster B, Bryan W, Barohn R. Myasthenia gravis activities of daily living profile. Neurology. 1999;52(7):1487-.
10. Budde JM, Morris CD, Gal AA, Mansour KA, Miller Jr JI. Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis. The Annals of thoracic surgery. 2001;72(1):197-202.
11. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2008;37(2):141-9.
12. Mao Z, Hu X, Lu Z, Hackett ML. Prognostic factors of remission in myasthenia gravis after thymectomy. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2015;48(1):18-24.
13. Özdemir N, Kara M, Dikmen E, Nadir A, Akal M, Yücemem N, et al. Predictors of clinical outcome following extended thymectomy in myasthenia gravis. European journal of cardio-thoracic surgery. 2003;23(2):233-7.
14. Bramis J, Pikoulis E, Leppäniemi A, Felekouras E, Alexiou D, Bastounis E. Benefits of early thymectomy in patients with myasthenia gravis. The European journal of surgery= Acta chirurgica. 1997;163(12):897-902.
15. Genkins G, Papatestas AE, Horowitz SH, Kornfeld P. Studies in myasthenia gravis: early thymectomy: electrophysiologic and pathologic correlations. The American journal of medicine. 1975;58(4):517-24.
16. Maggi G, Casadio C, Cavallo A, Cianci R, Molinatti M, Ruffini E. Thymectomy in myasthenia gravis. European journal of cardio-thoracic surgery. 1989;3(6):504-11.
17. Kumar V, Kaminski HJ. Treatment of myasthenia gravis. Current neurology and neuroscience reports. 2011;11(1):89-96.
18. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. The Annals of thoracic surgery. 1996;62(3):853-9.
19. PERLO VP, ARNASON B, CASTLEMAN B. The thymus gland in elderly patients with myasthenia gravis. Neurology. 1975;25(3):294-.
20. 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(1):7-15.
21. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. Neurology. 2016;87(4):419-25.
22. Jaretzki A, Steinglass KM, Sonett JR, editors. Thymectomy in the management of myasthenia gravis. Seminars in neurology; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New