



بررسی اثر برداشتن تیموس در میزان بهبودی بیماران مبتلا به میاستنی گراویس با و بدون تیموما

منوچهر آقاچانزاده^۱، سیدعلی رودباری^۱، شهرام خادم^۱، مهدی سخابخش^۱، دینا امامی^۱، سارا مساح‌نیا^{۱*}

^۱ مرکز تحقیقات فلوریه، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

چکیده

زمینه: میاستنی گراویس یک بیماری اتوایمیون است که با ضعف عضلانی خستگی، به دنبال فعالیت‌های ارادی همراه است. این بیماری با فعالیت فیزیکی تشدید و با استراحت بهتر می‌گردد. تیموس نقش عمده‌ای در این بیماری دارد. تایمکتومی اثرات مفیدی در درمان میاستنی گراویس ممکن است داشته باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر برداشتن تیموس در میزان بهبودی بیماران مبتلا به میاستنی گراویس با و بدون Thymoma می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در بین سالهای ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۷، ۶۸ بیمار که مبتلا به میاستنی گراویس بودند و عمل شده بودند، به‌طور گذشته‌نگر مورد بررسی قرار گرفتند. اثبات بیماری با الکترومیوگرافی مختل و تست‌تنسیلون مثبت صورت گرفته بود. این بیماران توسط یک جراح در مراکز آموزش درمانی و خصوصی شهرستان رشت تحت جراحی قرار گرفتند. بیماران به مدت ۴۸ - ۱۲ ماه تحت پیگیری قرار بودند و افراد زیر ۱۲ ماه از طرح خارج شدند. پاسخ بیماران به درمان را بر اساس مصرف روزانه Mestinon و بروز گریز میاستنی تحت بررسی قرار گرفتند. پیگیری بیماران با مراجعه به مدارک جراحی و نیز مدارک موجود در کلینیک سرپایی و مطب انجام گردید.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران مورد مطالعه ۳۴ سال بود. جوان‌ترین فرد ۱۴ سال و مسن‌ترین آنها ۶۰ سال داشت. ۴۲ نفر (۶۱/۷ درصد) از بیماران مونث و ۲۶ نفر (۳۸/۳ درصد) از بیماران مذکر بودند. از افراد مذکر، ۱۱ نفر (۴۲/۳ درصد) بهبودی کامل، ۱۴ نفر (۵۳/۸ درصد) بهبودی نسبی و ۱ نفر (۴/۵ درصد) عدم بهبودی را داشتند. از افراد مونث ۲۱ نفر (۵۰ درصد) بهبودی کامل، ۱۹ نفر (۴۵/۲ درصد) بهبودی نسبی و ۲ نفر (۴/۸ درصد) عدم بهبودی داشتند. این مطالعه هیچ‌گونه مرگ بیمارستانی نداشت ولی در پیگیری ۴ ساله ۴/۴ درصد مرگ رخ داد. در بررسی پاتولوژی ۲۱ نفر (۳۰/۸ درصد) تایموما، ۴۵ نفر (۶۶/۱ درصد) هیپرپلازی و ۲ نفر (۳/۱ درصد) نرمال گزارش شد. از ۲۱ مورد تایموما، ۱۱ نفر (۵۲/۳ درصد) بهبودی کامل و ۱۰ نفر (۴۷/۷ درصد) بهبودی نسبی داشتند. از ۴۵ مورد هیپرپلازی، ۲۰ نفر (۴۴/۴ درصد) بهبودی کامل، ۲۲ نفر (۴۸/۸ درصد) بهبودی نسبی و ۳ نفر (۶/۸ درصد) عدم بهبودی داشتند. از دو مورد گزارش پاتولوژی نرمال، یک مورد (۵۰ درصد) بهبودی کامل و یک مورد دیگر نیز (۵۰ درصد) بهبودی نسبی داشت.

نتیجه‌گیری: در نتیجه باید به این نکته اهمیت داد که تایمکتومی باعث بهبود نسبی یا کامل در بیماران میاستنی خواهد شد. بیماران مبتلا به میاستنی گراویس را بهتر است در اولین زمان مناسب جراحی نمود. زیرا هر چه بیماری مزمن‌تر شود درمان جراحی با بهبودی میزان کامل کمتری توأم خواهد بود.

واژگان کلیدی: میاستنی گراویس، تایمکتومی، تایموما، هیپرپلازی، بهبودی

دریافت مقاله: ۸۹/۴/۶ - پذیرش مقاله: ۸۹/۵/۲۸

* مرکز تحقیقات فلوریه، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

مقدمه

میاستنی گراویس یک بیماری عصبی عضلانی است که به صورت ضعف در عضلات ارادی خود را نشان می دهد و با فعالیت فیزیکی تشدید می شود. این علائم با استراحت بهتر می شود یا ممکن است به صورت پیشرونده درآید (۱ و ۲). میزان شیوع این بیماری در ایران به خوبی مشخص نشده است.

بر اساس میزان درگیری عضلات مخطط علائم بالینی متفاوتی را نشان می دهد. یافته اساسی این بیماری خستگی مفرط به دنبال فعالیت مکرر است که با استراحت بهتر می شود. بنابراین علائم به تدریج از صبح آغاز شده، در شب بیشتر می گردد. شایع ترین علامت بیماران، علائم چشمی است که به صورت پتوز و دویینی است که معمولاً در انتهای روز و به دنبال تماشای تلویزیون یا رانندگی رخ می دهد (۲ و ۳).

تایموما تومور اولیه غده تیموس است که از تکثیر سلول های اپیتلیال در داخل غده به وجود می آید و ۵۰ درصد از توده های مدیاستن قدامی و ۱۵ درصد از تومورهای کلی مدیاستن را شامل می گردد. تیموس در بیمار میاستنی حاوی تعدادی لنفوسیت B است که در کشت سلولی توانایی تولید آنتی بادی ضد استیل کولین را دارند. افزایش تولید این آنتی بادی توسط سلول های T-Helper القا می گردد.

بنابراین هم B-cell و هم ell-T که از تیموس می گذرند، نقش عمده ای در این بیماری دارند (۲، ۴ و ۵). همین مسأله نشان می دهد که برداشتن تیموس، اثرات مفیدی در درمان میاستنی گراویس دارد. کریز میاستنی جدی ترین عارضه ای این بیماری است بیمارانی که به دنبال درمان طبی احساس ناراحتی می کنند یا با آن بهبود نمی یابند و نیز در موارد جنرالیزه و تایموما درمان جراحی صورت می گیرد (۲، ۸-۶) اگر چه مکرراً تایموما به عنوان

یک فاکتور کاهش دهنده ی بازده درمانی در بیماران مبتلا به میاستنی گراویس گزارش شده است، اما مطالعات آماری انجام شده بر روی بیماران میاستنی گراویس با یا بدون تایموما، اختلاف نظرهایی را مطرح کرده است (۱۵-۹). با توجه به این اختلاف نظرها، ما بر آن شدیم تا به یک بررسی کلی در مورد بیماران میاستنی گراویس که تحت عمل تایمکتومی قرار گرفته اند بپردازیم. هدف اصلی این تحقیق بررسی وضعیت بهبودی و پاسخ آن به درمان جراحی است و اساس ارزیابی بهبودی را بر دو محور مقدار مصرف داروی مستینون و بروز کریز میاستنی می باشد (۱۱-۹).

مواد و روش کار

در این تحقیق گذشته نگر تمام بیمارانی را که تاکنون در مراکز آموزشی-درمانی و خصوصی شهرستان رشت به-دلیل میاستنی گراویس بین سال های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۷ تحت عمل تایمکتومی قرار گرفته اند، مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد افراد مورد مطالعه ۶۸ نفر بودند که تمامی این بیماران توسط یک جراح تحت عمل جراحی قرار گرفته اند تمام بیماران، از گروه (مغز و اعصاب) دانشگاه علوم پزشکی گیلان پس از تشخیص جهت جراحی ارجاع شده بود. مدت پیگیری بیماران بین ۴۸-۱۲ ماه پس از عمل جراحی بود. معیار ما برای تشخیص میاستنی گراویس تست تنسیلون مثبت و الکترومبوغرافی بود. CT-SCAN قفسه ی سینه جهت بررسی وضع تیموس نیز انجام می گرفت.

وضعیت بهبودی بیماران، با توجه به اینکه علائم بالینی دارای طیف بسیار وسیعی است و امکان طبقه بندی دقیق آن موجود نمی باشد، اساس کار را بر مبنای مصرف روزانه داروی Mestinon (Pyridostigmine 60mg) و بروز

تایموما که تحت عمل جراحی تایمکتومی قرار گرفته‌اند، به تفکیک مرحله‌بندی osserman به صورت: باعلایم چشمی (۷/۳ درصد)، علایم خفیف جنرالیزه (۴۸/۵ درصد)، علایم متوسط جنرال با درگیری بولبار یا هر دو (۳۰/۸ درصد)، علایم شدید جنرال و با نارسای تنفسی یا هر دو (۱۳/۴ درصد) می‌باشد.

بیماران با توجه به بزرگی تیموس در CT اسکن، به روش‌های مختلف مورد عمل جراحی تیمکتومی قرار گرفتند که فراوانی نوع عمل جراحی انجام شده به شرح زیر است:

۳۱ مورد تحت عمل استرنوتومی پارشیال با قرار گرفتن (۴۵/۷ درصد)، ۲۳ مورد تحت عمل ترانس سرویکال قرار گرفتند. (۳۳/۸ درصد)، ۱۲ مورد تحت عمل استرنوتومی مدین قرار گرفتند (۱۷/۶ درصد)، ۲ مورد تحت عمل کلامشل قرار گرفتند (۲/۹ درصد)، میانگین مدت‌زمان بستری در بیمارستان ۹ روز بود. کمترین مدت بستری ۵ روز و بیشترین مدت بستری ۲۰ روز بود. در طی مدت بستری هیچ‌گونه مرگ بیمارستانی دیده نشد. در طی پیگیری بیماران سه مورد مرگ.

بیمار اول خانم ۳۱ ساله که دارای تایمومای بدخیم Stage III تیموما بود و به روش کلامشل عمل شده بود، وی پس از عمل، بهبودی نسبی داشت ولی ۴ سال بعد با کریز میاستنی فوت نمود. بیمار دوم خانم ۲۵ ساله که گرید III (Osserman) بود و پس از عمل بهبودی خوبی نداشت با انسزیون گردنی و استرنوتومی پارشیال با عمل شده بود و ۶ ماه پس از عمل در اثر کریز میاستنی فوت کرد. بیمار سوم خانم ۳۶ ساله که گرید (III Osserman) بود که به روش استرنوتومی مدین عمل شده بود و پس از عمل بهبودی واضح نداشت و ۱۱ ماه پس از عمل در اثر کریز میاستنی فوت نمود. بنابراین میزان مرگ و میر در طی مدت پیگیری ۴/۴ درصد بوده است.

کریز میاستنی علائم بیماران را بر حسب اسپرمن اصلاح شده به پنج گروه تقسیم‌بندی شد.

بدون علامت → Stage O
 با علایم چشمی → Stage I
 علایم خفیف جنرالیزه → Stage IIa
 علایم متوسط جنرال با درگیری بولبار یا هر دو → Stage IIb
 علایم شدید جنرال و با نارسای تنفسی یا هر دو → Stage III

در این بررسی تمام بیماران میاستنی گراویس که با تایموما همراه بوده‌اند در هر مرحله‌ای از علایم، کاندید تایمکتومی شدند. اما از بیماران میاستنی بدون تایموما، فقط آنهایی که علایم بالاتر از مرحله Osserman Stage IIa داشتند تایمکتومی گردیدند. بیماران میاستنی همراه با تایمومابا استرنوتومی یا استرنوتومی پارسیل جراحی شدند و بیماران میاستنی بدون تایموما بانسزیون کولار با استرنوتومی پارسیل جراحی شدند. بیمارانی که علائم بالینی آنها بالاتر از مرحل (osserman) stage IIb بودند، قبل از عمل جراحی پلاسمافرز شدند. اطلاعات لازم از پرونده‌ها استخراج شد و سپس بیماران از نظر سن، جنس، علائم بالینی و نحوه جراحی و میزان بهبودی بررسی شدند.

یافته‌ها

جوان‌ترین بیمار ۱۴ سال و مسن‌ترین ۶۰ سال داشت. میانگین سنی بیماران مورد بررسی ۳۴ سال بود. ۲۶ بیمار مذکر (۳۸/۳ درصد) و ۴۲ بیمار مونث (۶۱/۷ درصد) بودند و نسبت مونث به مذکر ۱/۶ بود. ۹ بیمار (۱۳/۲ درصد) بیماری اتوایمیون تیروئید داشتند. ۱۵ بیمار (۲۲/۵ درصد) قبل از پلاسما فرز شده بودند. توزیع بیماران مبتلا به میاستنی گراویس با یا بدون

باشد، به‌عنوان بهبودی نسبی در نظر گرفته می‌شود و اگر مقدار داروی مصرفی پس از عمل برابر یا بیشتر از قبل عمل باشد و یا بیمار دچار کریز میاستنی شود، به‌عنوان عدم بهبودی تلقی می‌گردد. در بررسی ما اکثر بیماران در مرحله II تقسیم‌بندی Osserman به‌خصوص در مرحله IIa قرار داشتند (۴۸/۵ درصد).

در مطالعات مختلف ۶۰-۵۰ درصد از بیماران در این گروه قرار می‌گیرند. در بررسی‌های انجام شده Osserman I ۷/۳ درصد بود به‌نظر می‌رسد که کمتر از مطالعات موجود است. (۲۰-۱۵ درصد) (۱۹ و ۲۰). در بررسی ما Osserman III ۱۳/۴ درصد بود که با نتایج مطالعات قبلی قابل مقایسه است (۱۱-۱۰ درصد) (۱۹ و ۲۰).

از نظر نسبت جنسی بیماران ما عمدتاً مؤنث بودند و نسبت مؤنث به مذکر ۱/۶ به ۱ بوده است. از سوی دیگر میانگین سنی بیماران نیز زیر ۴۰ سال بود به‌طوری‌که ۷۷/۸ درصد از بیماران ما دارای سن زیر ۴۰ سال بودند. میاستنی گراویس بیماری است که زنان جوانتر و بالغین مسن (هر دو جنس) را بیشتر مبتلا می‌کند (۱۵) با توجه به میانگین سنی پایین انتظار برتری شیوع در جنس مؤنث در مطالعه ما می‌رفت.

میانگین مدت زمان بستری در بیمارستان ۸ روز بود که کمترین مدت ۵ روز و بیشترین آن ۲۰ روز بود. این آمار مشابه بررسی دیگری در این زمینه است که در آن میزان اقامت بیماران تایمکتومی شده در بیمارستان ۹/۳ روز بود (۱۲، ۱۴ و ۲۲).

ما در این مطالعه هیچ مورد مرگ و میر بیمارستانی نداشتیم. در یک بررسی بر روی ۳۳ بیمار در دانشگاه Odense، ۴ بیمار پس از عمل فوت کردند. در یک بررسی دیگر بر روی ۱۵۳ بیمار میاستنی گراویس، هیچ مورد مرگ بعد از عمل گزارش نشد. (۲۳ و ۲۴). در بررسی متون، میزان مورتالیتی قابل قبول برای تایمکتومی

پس از عمل جراحی در بررسی وضعیت بهبودی بیماران نتایج به‌دست آمده به‌صورت زیر است: (۱) ۱۱ نفر که در پاتولوژی تیموما گزارش شده بودند، دارای وضعیت بهبودی کامل. (۲) ۱۰ نفر که در پاتولوژی تیموما گزارش شدند دارای وضعیت بهبودی نسبی. (۳) ۲۰ نفر که در پاتولوژی هیپرپلازی گزارش شدند، دارای وضعیت بهبودی کامل. (۴) ۲۲ نفر که در پاتولوژی هیپرپلازی گزارش شدند، دارای وضعیت بهبودی کامل. (۵) ۱ نفر با پاتولوژی نرمال دارای وضعیت بهبودی کامل. (۶) ۱ نفر با پاتولوژی نرمال دارای وضعیت بهبودی نسبی. (۷) ۳ نفر با گزارش پاتولوژی هیپرپلازی دارای وضعیت عدم بهبودی.

در کل ۲ (۴۷/۸ درصد) نفر وضعیت بهبودی کامل، ۳۳ (۴۸/۵۲ درصد) نفر وضعیت بهبودی نسبی، ۳ نفر (۴/۴ درصد) عدم بهبودی داشتند. پس از عمل جراحی نمونه‌های تیموس توسط پاتولوژیست بررسی شد که نتایج زیر به‌دست آمد. ۲۱ نفر تایموما ۳۰/۸ درصد (۴۵ نفر هیپرپلازی ۶۶/۱ درصد)، ۲ نفر نرمال ۳/۱ درصد.

بحث

مطالعاتی که پاسخ بیماران میاستنیک به تایمکتومی را بررسی می‌کند، محدودیت‌های به‌خصوص دارد. ماهیت متغیر بیماری و مشکلاتی که در تقسیم‌بندی نتایج درمان وجود دارد از این قبیل هستند (۱۱). رمیسیون، بهبودی، عدم تغییر و بدتر شدن واژه‌هایی هستند که مؤلفین مختلف برای تعیین نتیجه و پیش‌آگهی بیمار (outcome) مورد استفاده قرار داده‌اند (۱۹-۱۷).

در بررسی حاضر چنانچه بیمار در مدت پیگیری اصلاً از داروی مستینون استفاده نکرده باشد، به‌عنوان بهبودی کامل در نظر گرفته می‌شود. اگر مقدار داروی مصرفی بعد از عمل، کمتر از مقدار مصرفی قبل از عمل

که تایموما به طور بارزی میزان بهبودی کامل و نسبی را کاهش می‌دهد (۲۵). در هر حال عقیده بر آن است که ۴۰-۵۰ درصد بیماران میاستنیک با تایموما با تایمکتومی بهبود می‌یابند و از سوی دیگر تایموما را به علت تومور بودن باید جراحی کرد. (۲۵، ۲۶).

در مطالعه‌ی ما از میان ۶۸ بیمار (۵۲/۳) بیمار با تایموما به بهبودی کامل و (۴۷/۷) ۱۰ بیمار با تایموما به بهبودی نسبی دست یافتند. در گروه تایموما تمام بیماران بهبود یافتند و عدم بهبودی وجود نداشت.

۴۵ بیمار دارای گزارش پاتولوژی هیپرپلازی بودند که (۴۴/۴) ۲۰ مورد بهبودی کامل و (۴۸/۸) ۲۲ مورد بهبودی نسبی و (۶/۸) ۳ مورد عدم بهبودی داشتند.

در ۲ مورد گزارش پاتولوژی نرمال بود که یکی به بهبودی کامل و دیگری به بهبودی نسبی دست یافت.

در مورد عمل جراحی، در ۱۲ بیمار استرومی مدین انجام شد که در ۷ مورد بهبودی کامل و ۴ بیمار بهبودی نسبی و ۱ مورد عدم بهبودی داشت.

۲۳ مورد جراحی ترانس سرویکال انجام شده که ۸ مورد بهبودی کامل و ۱۶ مورد بهبودی نسبی داشت. ۳۱

مورد جراحی استرومی پارشیال انجام گرفت که ۱۵ مورد بهبودی کامل، ۱۴ مورد بهبودی نسبی و ۲ مورد

عدم بهبودی داشت. در ۲ مورد جراحی به روش کلامشل انجام شد که هر دو بهبودی کامل داشتند مهمترین عارضه در بیماران عمل شده‌ی ماینومونی بود که این مسأله در مطالعات قبلی نیز خاطر نشان شده است (۱۹).

بنابراین فیزیوتراپی قفسه سینه و مراقبت‌های حمایتی تنفسی لازم است. برای کمک به تنفس‌های عمیق و سرفه کردن بایستی درد بعد از عمل را تسکین داد. آنالژزی اپیدورال در قفسه سینه نیز مفید است.

در پایان باید به این نکته اهمیت داد که تایمکتومی باعث بهبود نسبی یا کامل در بیماران میاستنی خواهد شد.

بیماران مبتلا به میاستنی گراویس را بهتر است در اولین زمان مناسب جراحی نمود. زیرا هر چه بیماری مزمن‌تر شود درمان جراحی با میزان بهبودی کامل کمتری توأم خواهد بود و میزان بهبودی در بیماران مبتلا به میاستنی با

کمتر از ۵ درصد است (۱۹). در یک بررسی بر روی ۱۱۳ بیمار میاستنی که در طی ۲۵ سال انجام شد، مورتالیتی داخل بیمارستانی ۰/۸۸ درصد گزارش شد و در طی ۱۲ سال پیگیری (۴/۴ درصد) مرگ‌ومیر داشته است (۲۵). در بررسی پیگیری ماسه مورد یعنی (۴/۴ درصد) مورتالیتی داشتیم که با رقم فوق کاملاً همانند است. از نظر وضعیت بهبودی، ۴۷/۱ درصد از بیماران بهبودی کامل داشتند. در مطالعه‌ای در تورنتو این میزان ۳۶ درصد بوده است. (۲۶).

در یک گزارش سال ۲۰۱۰ که توسط زیلینسکی (Marcin Zielinski) انجام شده و بیماران میاستنی به روش‌های مختلف تیمکتومی شدند و به سه گروه تقسیم شدند، گروه ۱ که به روش ترانس استرنال وسیع تایمکتومی شدند. گروه ۲ به روش ترانس استرنال تایمکتومی شدند و گروه ۳ که به روش ترانس گزیفوییدو ترانس سرویکال با توراکوسکپی تایمکتومی وسیع شدند و لذا *complete remission rates* در عرض پنج سال در گروه یک ۲۰ درصد و در گروه دو ۵۰ درصد و در گروه سه ۵۳ درصد بود (۱۳).

در یک بررسی دیگر که در یونان انجام شد، ۳۷ درصد از بیماران بهبود کامل و ۵۱ درصد بهبود نسبی داشتند (۲۵). در مطالعه ما میزان بهبود نسبی بیماران ۴۸/۵ درصد بود که برابر به آمار فوق می‌باشد. در یک مطالعه‌ی دیگر که توسط بریل (Brill) و همکاران انجام شد ۵۲ بیمار تایمکتومی شده مورد بررسی قرار گرفتند که میزان بهبودی کامل ۴۴ درصد و نسبی ۴۶ درصد بود. کل دوره‌ی پیگیری بیماران نیز ۸/۴ سال طول کشید (۷). در مطالعه‌ای که توسط بود (Budde) و همکاران انجام شد در یک پیگیری ۴/۳ ساله، ۲۱ درصد بهبودی کامل و ۵۴ درصد بهبودی نسبی گزارش شد (۲۲).

در مورد پاتولوژی تیموس نظرات مختلفی وجود دارد بزرگترین مطالعه در این زمینه مربوط به (Masaoka) است که بر روی ۳۷۵ بیمار انجام و دوره‌ی پیگیری آن ۱۵ سال بود. در این مطالعه نتیجه‌گیری شد

تیموما و بدون تیموما فرقی با هم ندارد.

References:

- Wechsler AS, Olanow CW. Myasthenia gravis. *Surg Clin North Am* 1980; 60: 931-45.
- Shield TW, editor. *General thoracic surgery*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2010: p. 2323-64.
- Blalock A, McGehee Harvey A, Ford FR, et al. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. *JAMA* 1941; 117: 1529-33.
- Williams CL, Lennon VA. Thymic B lymphocyte clones from patients with myasthenia gravis secrete monoclonal striational autoantibodies reacting with myosin, alpha actinin, or actin. *J Exp Med* 1986; 164: 1043-59.
- Gronseth GS, Barohn RJ. Practice Parameter: Thymectomy for Autoimmune Myasthenia Gravis (an evidence based review): report of Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 7-15.
- Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia gravis: Analysis of the controversies regarding technique and results. *Neurology* 1997; 48: 52S-63.
- Bril V, Kojic J, Ilse WK, et al. Long – term clinical outcome after transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann thorac Surg* 1998; 65: 1520-2.
- Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic Crisis: Clinical features, Mortality, Complications and Risk factors Prolonged intubation. *Neurology* 1997; 48: 1253-60.
- de Perrot M, Liu J, Bril V, et al. Prognostic Significance of Thymomas in patients with Myasthenia gravis . *Ann thorac Surg* 2002; 74: 1658-62.
- Buckingham JM, Howard FM, Bernatz PE, et al. The values of thymectomy in Myasthenia gravis: a computer-assisted Matched study. *Ann Surg* 1976; 184: 453-8.
- Ainsworth AP, Jochumsen KM, Pedersen JJ. Thymectomy in Myasthenia gravis. *Ugerskr Laeger* 1996; 158: 2963-5.
- Aghajanzadeh M, Khoshrang H, Mohammadzadeh A, et al. Thymectomy for Myasthenia Gravis: Prognostic Factors in 70 Patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15: 371-5.
- Zielinski M, Hauer L, Hauer J, et al. Comparison of complete remission rates after 5 year follow-up of three different techniques of thymectomy for myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 1137-43.
- Park IK, Choi JG, Lee JG, et al. Complete stable remission after extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 525-8.
- Prokakis C, Koletsis E, Salakou S, et al. Dimitrios Dougenis, Modified Maximal Thymectomy for Myasthenia Gravis: Effect of Maximal Resection on Late Neurologic Outcome and Predictors of Disease Remission; *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1638-45.
- Jaretski A. Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis : Recommendations for clinical reseach standards. Task force of the Medical Scientific Advisory Board of myasthenia gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 327-34.
- Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, et al. Thymectomy for myasthenia yravis: A 27-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 621-4.
- Ferguson MK. Transcervical Thymectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 11: 59-64.
- Urschel JD, Grewal RP. ThymecTomy for Myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 1998; 74: 139-44.
- Kattach H, Anastasiadis K, Cleuziou J, et al. Transsternal Thymectomy for Myasthenia Gravis: Surgical Outcome .*Ann Thorac Surg* 2006; 81: 305-8.
- Philips LH, Torner JC, Anderson MS, et al. The epidemiology of Myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992; 42: 1888-93.
- Budde JM, Morris CD, Gal AA, et al. Predictors of out come in Thy Mectomy. For Myastheuia gravis. *Ann Thorac Surg* 2001; 27: 197-202.
- de perrot M, Liu J, Bril V, et al. Prognostic signficance of thymomas in Patients with myasthenia grawis. *Aun Thorac Surg* 2002; 74: 1658-62.
- Werneck LC, Cunha FM, Scola RH. Myasthenia gravis: a retrospective study comparing thymectomy to conservative treatment. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 41-6.
- Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, et al. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-years review. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 853-9.
- Kirschner PA. Myastheania gravis and other parathymic syndroms. *Chest Surg Clin Nam* 1992; 2: 183-201.