

بررسی نتایج طولانی مدت تیمکتومی و عوامل مرتبط با آن در مبتلایان به میاستنی گراویس، مراجعین به بیمارستان لقمان حکیم طی سالهای ۸۶-۱۳۷۲

دکتر اسماعیل مامی نصرالله^{۱*}، دکتر علی فوشکار^۲، دکتر سیدامیر موسویان^۳، دکتر نوراالله صالحی^۲،
دکتر مسن پیوندی^۲، دکتر ممسن آرایشفواه^۳

۱. دانشیار، بخش جراحی عمومی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲. استادیار، بخش جراحی عمومی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳. دستیار، گروه آموزشی جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: میاستنی گراویس بیماری خودایمنی می باشد که با تولید آنتی بادی ضد رسپتور استیل کولین در غشای پس سیناپسی شناخته می شود. جراحی در این بیماران به منظور خارج کردن کامل بافت تیموس و کنترل بیماری انجام می گردد، اما نتایج طولانی مدت جراحی به درستی شناخته نشده است و مورد بحث است. این مطالعه به بررسی نتایج تیمکتومی در درمان، میزان بهبودی و کنترل علائم بیماران مبتلا به میاستنی گراویس، مراجعه کننده به بیمارستان لقمان حکیم طی سالهای ۱۳۷۲ لغایت ۱۳۸۶ می پردازد.

مواد و روش ها: مطالعه به روش توصیفی در کلیه مبتلایان به میاستنی گراویس جنرالیزه که مورد تیمکتومی ترانس استرنال قرار گرفته بودند، انجام شد. کلیه بیماران میاستنی گراویس که طی سالهای ذکر شده، جراحی شده بودند، فراخوان شدند و تأثیر جراحی با شاخصهای میزان داروی مصرفی، علائم، سن، جنس، پاتولوژی تیموس و .. بررسی شد و با آمار توصیفی ارزیاب گردید. وضعیت بیماران پس از جراحی تا حداکثر ۱۵ سال (میانگین ۹ سال) پیگیری شد.

یافته ها: طی مدت مورد بررسی، ۶۳ بیمار تحت جراحی تیمکتومی قرار گرفتند که ۴۸ نفر (۷۶/۲٪) مراجعه و پیگیری شدند. بهبود کلی در مدت پیگیری پس از جراحی تیمکتومی، در ۷۷٪ بیماران مشاهده شد که ۳۱/۲٪ بیماران در این مدت به طور کامل بهبود یافته و ۴۵/۸٪ نیاز به داروی کمتری پیدا کردند، در ۱۸/۷٪ تغییری دیده نشد و در ۴/۲٪ موارد، بیماری سیر پیشرونده ای پیدا کرد. بیشترین بهبودی در دو سال اول پس از تیمکتومی دیده شد.

نتیجه گیری: به نظر می رسد تیمکتومی یک درمان مناسب در بیماران مبتلا به میاستنی گراویس جنرالیزه می باشد. نتایج طولانی مدت تیمکتومی در بیماران این مطالعه، قابل قبول بوده است ولی بررسی بیشتر در جامعه آماری بزرگتر و مطالعات تجربی توصیه می شود.

واژگان کلیدی: میاستنی گراویس، تیمکتومی، غده تیموس

مقدمه

میاستنی گراویس یک اختلال خودایمن اکتسابی در انتقال عصبی-عضلانی است که با ضعف عضلانی مشخص می گردد (۱و۲). در اروپا شیوعی در حدود ۴/۶ تا ۶/۵ نفر در هر یک میلیون جمعیت دارد (۳و۴). در ایران آمار رسمی در مورد شیوع و بروز میاستنی گراویس موجود نمی باشد و مطالعات پراکنده ای در این زمینه صورت گرفته است (۵).

این بیماری می تواند همه گروههای سنی و هر دو جنس را مبتلا کند، اما بیشترین بروز آن در زنان در دهه های دوم و سوم و در مردان در دهه های پنجم و ششم روی می دهد. نسبت شیوع بیماری در زنان نسبت به مردان ۳ به ۲ می باشد (۱و۶). آنتی بادی ضد گیرنده استیل کولین روی فیبرهای عضله اسکلتی در نزدیک به ۹۰٪ بیماران، قابل مشاهده می باشد و به نظر می رسد نقش مستقیمی در بیماریزایی ایفا می کند (۷). حملات خودایمنی سبب تخریب یا آسیب به رسپتورهای استیل کولین در محل اتصال عصبی-عضلانی پس سیناپسی می شود که در انتقال عصبی-عضلانی اختلال ایجاد می کند. علت اولیه ایجاد اتوآنتی بادیها ناشناخته است

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر اسماعیل حاجی نصرالله؛ تهران، خیابان کارگر، چهارراه لشگر، خیابان کمالی، بیمارستان لقمان حکیم، بخش جراحی عمومی؛ پست الکترونیک: e.hajinassrollah@gmail.com

تیموس، می‌تواند سبب میاستنی‌گراویس شدید شود که با خارج کردن آن، بهبودی قابل‌ملاحظه‌ای به دست آمده است (۱۱).

در این مطالعه، بیمارانی که در طی ۱۵ سال (۸۶-۱۳۷۲) در بیمارستان لقمان حکیم به علت میاستنی‌گراویس مورد جراحی تیمکتومی ترانس‌استرنال قرار گرفتند، بررسی شدند.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی، ابتدا پرونده کلیه بیمارانی که با تشخیص قطعی میاستنی‌گراویس مورد جراحی تیمکتومی قرار گرفته بودند، مورد مطالعه قرار گرفت. تشخیص بیماری توسط بخش نورولوژی بیمارستان لقمان حکیم قطعی گردیده بود. اندیکاسیونهای جراحی شامل بروز جدید میاستنی‌گراویس، شکست در درمان دارویی یا همراهی با تیموما بر اساس شواهد رادیولوژیک بود. جراحی حداقل یک ماه پس از کنترل بیماری صورت گرفته بود. تمام بیماران به روش ترانس‌استرنال به صورت *en bloc* بر اساس تکنیک Jaretzki (۹)، تیمکتومی شده بودند. در تمام بیماران سعی شده بود تا حد امکان با تمیز کردن ورید بی‌نام و پریکارد قدامی از بافت چربی مدیاستن، بافت تیموس به صورت کامل خارج گردد. تمام نمونه‌ها به بخش پاتولوژی بیمارستان لقمان حکیم ارسال شده بود. از سوابق بیماران موارد زیر ثبت گردید: جنس، سن، مدت زمان علامتدار بودن بیمار تا زمان جراحی، پاتولوژی نهایی تیموس، درمانهای دارویی، یافته‌های سی‌تی‌اسکن، عوارض زودرس جراحی و میزان شدت بیماری قبل از جراحی. پس از ثبت موارد فوق، جهت ارزیابی نتایج طولانی مدت پس از جراحی، فراخوان بیماران صورت گرفت. بیماران مورد معاینه قرار گرفتند و میزان داروی مصرفی نسبت به قبل از جراحی و پاسخ آنها به درمان، ارزیابی شد. پاسخ به درمان به صورت بهبودی کامل (از بین رفتن کامل علائم بدون نیاز به دارو)، بهتر شدن (کاهش علائم یا کاهش میزان داروی مصرفی)، عدم تغییر و تشدید (افزایش علائم یا افزایش دوز داروهای مصرفی)، طبقه‌بندی گردید. پس از معاینه بیماران و مصاحبه با آنها در درمانگاه جراحی بیمارستان لقمان حکیم و اخذ رضایتنامه کتبی، اطلاعات مربوط به عوارض دیررس بیماری و میزان داروی مصرفی در فرمهای از قبل طراحی شده ثبت گردید. لازم به ذکر است که جمع‌آوری و ثبت اطلاعات، تنها توسط دستیاران این مطالعه انجام شد. مدت زمان پیگیری و زمان ورود به مطالعه در بیماران متغیر بوده و داده‌های حذف‌شده به دلیل عدم موفقیت پیگیری، در مطالعه با فرض

(۷). ناهنجاریهای تیموس نیز در میاستنی‌گراویس شایعند، بیش از ۷۰٪ این بیماران، دچار هایپرپلازی تیموس بوده و در ۱۵ تا ۲۰ درصد این افراد تیموما وجود دارد. شایعترین علائم میاستنی‌گراویس شامل افتادگی پلک، دوبینی و خستگی‌پذیری سریع عضلانی بعد از فعالیت می‌باشد. دیس‌آرتری، دیسفاژی و ضعف عضلات پروگزیمال شایع می‌باشند (۱). از سی‌تی‌اسکن و MRI جهت بررسی مدیاستن، تیموس و تغییرات نئوپلاستیک احتمالی استفاده می‌شود (۱۸).

استفاده از داروهای آنتی‌کولین‌استراز و پلاسمافرز می‌تواند علائم بیماری را برطرف کند. کورتیکواستروئیدها، داروهای سرکوب‌کننده ایمنی و تیمکتومی با دخالت در فرایند خودایمنی، می‌توانند سیر بیماری را تغییر دهند. از کورتیکواستروئیدها مانند پردنیزولون و داروهای سرکوب‌کننده ایمنی مانند آزاتیوپرین برای درمان طولانی مدت استفاده می‌شود و در فاز حاد بیماری دارای کاربرد نمی‌باشند (۱). اغلب بیماران با میاستنی‌گراویس جنرالیزه نیاز به تیمکتومی پیدا خواهند کرد. هدف اصلی در جراحی این افراد، برداشتن کامل تیموس است (۹-۱۴)؛ البته در مورد نتایج آن اظهارنظرهای متفاوتی شده است. بهبود علائم میاستنی‌گراویس تقریباً همیشه به دنبال تیمکتومی روی می‌دهد اما میزان بهبودی کامل در مطالعات مختلف از حداقل ۷٪ (۹) تا حداکثر ۶۳٪ (۱۰) متغیر بوده است. اثرات انجام تیمکتومی بر سیر طبیعی بیماری میاستنی‌گراویس، به درستی شناخته نشده است. مطالعات کمی در مورد مزایا و عوارض طولانی مدت تیمکتومی انجام شده است. برخی محققین سعی در مشخص کردن پارامترهایی داشته‌اند که بتوانند نتایج تیمکتومی را پیش‌بینی کنند. مقایسه بین مطالعات مختلف به علت اختلاف در انتخاب بیمار و تعاریف وضعیتهای بالینی، تعداد بیماران مورد بررسی و طول مدت پیگیری، امکان‌پذیر نیست. علاوه بر این، امکان مقایسه به علت اختلاف در رژیمهای درمانی، تکنیک جراحی (ترانس‌سرویکال، ترانس‌توراسیک یا توراکوسکوپیک) و میزانی از چربی مدیاستینال که خارج می‌گردد، مشکلتر می‌شود. به عنوان مثال، مشاهده شده است که بافت تیموس اکتوپیک نه تنها در ۲۰ تا ۳۰ موارد اتوپسی (۸) دیده شده است، بلکه در ارزیابی عود مجدد میاستنی‌گراویس (۱۰) و در ۳۹/۵٪ تیمکتومی‌های انجام شده برای میاستنی‌گراویس (۱۱) نیز وجود دارد که اهمیت تکنیک و روش جراحی را چند برابر می‌کند. گزارش شده است که حتی باقی ماندن مقدار ناچیز ۲ گرم از بافت

حذف، وارد شدند. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۴ انجام شد. متغیرهای کمی به صورت میانگین بیان شدند. متغیرهای کمی با پراکندگی نرمال با آزمون t مستقل و متغیرهای با پراکندگی غیرنرمال با آزمون Mann-Whitney مقایسه شدند. متغیرهای اسمی به شکل جداول فراوانی و با استفاده از آزمون مجذور کای و یا فیشر مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای مقایسه متغیرها قبل و بعد از عمل، از آزمون paired t استفاده شد. در تمامی آزمونها با سطح اطمینان ۹۵ درصد، مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

طی مدت بررسی، جمعاً ۶۳ نفر با تشخیص میاستنی‌گراویس تحت عمل قرار گرفته بودند و فراخوانده شدند که تعداد ۴۸ نفر (۷۶/۲٪) در مطالعه وارد شدند. ۱۵ نفر مرد (۳۱/۲٪) و ۳۳ نفر زن (۶۸/۸٪) بودند. سن بیماران مورد مطالعه از ۱۸ سال تا ۵۸ سال با میانگین سنی ۳۶ سال متغیر بود. فاصله شروع علائم تا زمان جراحی به طور متوسط ۱۱ ماه (از ۱ ماه تا ۵ سال) به دست آمد.

ضعف عضلانی به صورت شایعترین علامت هنگام مراجعه در ۴۱ نفر (۸۵/۴٪) مشاهده شد، پس از آن خستگی‌پذیری سریع چشمی در ۳ مورد (۶/۲٪)، اختلالات تنفسی در ۲ مورد (۴/۲٪) دیده شد. علائم میاستنی‌گراویس در یک بیمار (۲/۱٪)، با بحران میاستنیک و در یک مورد، با اشکال در بلع غذا و دیسفاژی بروز کرده بود. میانگین مدت پیگیری بیماران، ۹ سال (۱ سال تا ۱۵ سال) بود.

پاتولوژی تیموس بر اساس یافته‌های سی‌تی‌اسکن پیش از عمل در ۴۸ بیمار مورد مطالعه، در ۳۱ نفر (۶۴/۶٪) هیپرپلازی، در ۸ نفر (۱۶/۶٪) تیموما و در ۹ نفر (۱۸/۷٪) نرمال مطرح گردید، درحالی که پاتولوژی نهایی بعد از عمل در ۲۶ بیمار (۵۴/۲٪) هیپرپلازی، ۱۷ مورد (۳۵/۴٪) تیموما و در ۵ نفر (۱۰/۴٪) نرمال گزارش شد.

بهبود کلی علائم کلینیکی در ۲ سال اول در افرادی که تحت تیمکتومی قرار گرفته بودند، به سرعت روی داد و برای تمام مدت باقی ماند. از بین ۴۸ بیمار، ۱۵ بیمار (۳۱/۲۵٪) به طور کامل بهبود یافتند (علائم بالینی از بین رفته و دارویی مصرف نکردند)، ۲۲ بیمار (۴۵/۸٪) به صورت نسبی به درمان پاسخ دادند (علائم بالینی از بین رفت و نیاز به مصرف دارو کاهش پیدا کرد)، ۹ بیمار (۱۸/۷۵٪) تغییری نداشتند و در نهایت ۲ بیمار (۴/۲٪) سیر بالینی بدتری پیدا کرده، داروی مصرفی افزایش پیدا کرد.

بحث

طی دو دهه اخیر با افزایش دانش در مورد پاتوژنز، ایمونولوژی و بیولوژی مولکولی میاستنی‌گراویس، تشخیص و درمان آن، بهبود یافته است. اگرچه بیشتر بیماران در طولانی‌مدت پس از اتمام جراحی، بهبود علائم بالینی پیدا می‌کنند، ولی هنوز انجام جراحی برای همه بیماران، مورد توافق قرار نگرفته است. بنابراین تلاش شده است که فاکتورهای دخیل در نتایج طولانی‌مدت میاستنی‌گراویس، پس از انجام تیمکتومی مشخص شود. بیشتر مطالعات نتوانسته‌اند رابطه‌ای بین نتایج بعد از عمل و سن بیمار در زمان جراحی (۱۸-۱۰ و ۷)، جنس بیمار (۱۸-۹ و ۱۳)، مدت زمان علامتدار بودن تا جراحی (۱۵-۷ و ۱۰-۱۹) یا نوع پاتولوژی تیموس (۱۳-۱۹) به دست آورند. به هر حال در برخی مطالعات، نتایج بهتری در تیمکتومی زنان با دوره کوتا‌هتر (۱۹-۱۱ و ۱۵) یا طولانیتر (۲۰) علائم میاستنی‌گراویس قبل از جراحی و با پاتولوژی غیر تیموما (۲۰ و ۱۳) دیده شده است. در مطالعه‌ای از ایران با حجم نمونه ۷۰ نفر، نتایج درمان پس از جراحی، در جنس مؤنث، سنین جوانتر، شدت کمتر بیماری و مدت بیماری کمتر از یک سال، بهتر بوده است (۲۱) و در مطالعه دیگری با حجم نمونه ۶۰ نفر و پیگیری ۵۶ ماه رابطه معنی‌داری بین سن، جنس، پاتولوژی تیموس و مدت زمان شروع علائم با نتایج تیمکتومی به دست نیامد (۲۲). البته در بیشتر این مطالعات، مشاهدات به صورت آماری تقویت نشده است؛ یعنی به دلیل کم بودن حجم نمونه، نتایج قابل‌بسط نیست و در جمعیت‌های بزرگتر، نتایج می‌تواند تغییر کند و نیاز به متاآنالیز دیده می‌شود. این بیماری در زنان بسیار شایعتر است و در مطالعه ما نیز مشابه سایر مطالعات، نزدیک به ۷۰٪ بیماران را زنان تشکیل می‌دادند. در مطالعه حاضر نیز سن و جنس تأثیری در نتیجه جراحی نداشتند که می‌تواند به علت پایین بودن تعداد افراد مورد مطالعه یا غیرمعنی‌دار بودن واقعی آن و یا عدم وجود افراد با سن بالا در مطالعه ما باشد، به طوری که افرادی که مورد جراحی قرار گرفتند، همگی سن زیر ۶۰ سال داشتند. بنابراین در مورد سن، جنس و پاتولوژی تیموس و تأثیر آن در نتایج جراحی، نمی‌توان قضاوت کرد و نیاز به انجام مطالعات با جامعه آماری بزرگتر می‌باشد.

ارزش پارامترهای قبل از تیمکتومی بیماران برای پیش‌بینی نتایج طولانی‌مدت پس از تیمکتومی، تنها در تعداد اندکی مطالعه به صورت سیستماتیک مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج ۴ مطالعه با این پژوهش مقایسه می‌شود.

محیطی بستگی دارد و می‌تواند به سادگی با کاهش فعالیت فیزیکی به دست آید. این نتایج در مطالعات دیگر نیز تأیید شده است (۱۶-۱۸ و ۲۰). به طور متوسط در طی ۹ سال اول پس از جراحی حدود ۸۵٪ از بیماران نتایج رضایت‌بخشی از جراحی تیمکتومی دریافت کرده و احتمال شکست این روش حدود ۱۲/۳٪ در طول ۹ سال است.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج کوتاه‌مدت و بلندمدت این مطالعه و سایر مطالعاتی که تاکنون انجام شده است، می‌توان گفت که تیمکتومی یک روش درمانی مناسب در بیماران مبتلا به میاستنی‌گراویس است. تیمکتومی باعث کاهش نیاز به مصرف دارو و همچنین کاهش شدت میاستنی‌گراویس در بیماران می‌گردد و می‌تواند در کلیه این بیماران صرف‌نظر از سن، جنس، مدت زمان شروع بیماری، شدت علائم و وجود تیموما به کار رود. بهبود کیفیت زندگی باید در مطالعات بزرگتر در جامعه آماری بیشتر و با دقت بالاتری ارزیابی گردد. روشهای کم‌تهاجم تیمکتومی، امیدهای فراوانی را در کاهش عوارض جراحی این بیماران فراهم آورده و نتایج اولیه قابل‌قبولی به دست آمده است، هر چند نتایج طولانی‌مدت تیمکتومی در این تکنیک‌های جراحی، شناخته شده نیست.

(۹، ۱۱، ۱۲، ۱۴). از نظر تعداد افراد مورد مطالعه، هر ۴ تحقیق مشابه بوده و حدود ۷۰٪ جمعیت مورد مطالعه را زنان تشکیل دادند. متوسط پیگیری در ۳ مطالعه، ۴۵ ماه و در مطالعه ما ۱۰۸ ماه بود. میانگین سن زمان جراحی در مطالعه ما، ۳۶ سال بوده و تمام افراد زیر ۶۰ سال بودند؛ در حالی که در دیگر مطالعات اگر چه میانگین سنی کمتر از ۴۰ سال به دست آمد، ولی افراد بالای ۶۰ سال را نیز شامل می‌شد. Hatton (۱۱) و Blossom (۱۴) میزان بهبودی بالاتری در میاستنی‌گراویس شدید نسبت به مطالعه ما گزارش کردند، در حالی که Defillipi (۱۲) میزان بهبودی کمتری را به دست آورد. این موضوع قابل پیش‌بینی است که ما میزان بهبودی بالینی بیشتری را پس از تیمکتومی در بیماری پیشرفته داشته باشیم، در حالی که در افراد با علائم کم بالینی، میزان بهبودی به نسبت کمتر است. فاکتورهای دیگری که به عنوان عامل پیش‌بینی‌کننده مورد بررسی قرار گرفته بودند، هیچ کدام معنی‌دار نبوده به جز آن که در مطالعه Hatton (۱۱)، نتایج در زنان بهتر بوده و Defillipi نتایج بهتری را در مواردی که دوره علامت‌دار قبل از جراحی کمتر از ۱۲ ماه بوده است، به دست آورد (۱۲).

ارزیابی بهبود کیفیت زندگی در بیماران میاستنی‌گراویس با موفقیت خوبی همراه بود. در بیشتر موارد بازگشت کیفیت زندگی به نرمال مشاهده گردید. بیشتر مواردی که به بیمار کمک می‌کند تا بتواند به زندگی نرمال باز گردد، به فاکتورهای

REFERENCES

1. Beers MH; Berkow R, Burs M. The Merck manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed. Merck publication;2005. P. 1497-99.
2. Howard JF. Myasthenia Gravis. Myasthenia Gravis Foundation of America. Available from URL: www.chelationtherapyonline.com/anatomy/p125.htm.
3. Somnier FE. Myasthenia gravis. Dan Med Bull 1996;43(1):1-10.
4. Zivadinov R, Jurjevic A, Willheim K, Cazzato G, Zorzon M. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the county of the coast and Gorski kotar, Croatia, 1976 through 1996. Neuroepidemiology 1998;17(5):265-72.
5. Hassantash SA, Ashbaugh DG, Verrier ED, Maier RV. Surgical treatment of myasthenia gravis in two major Middle East teaching hospitals. Thorax 1996;51(2):193-6.
6. de Assis JL, Curi N. Thymectomy in myasthenia gravis. Evaluation of the results in 73 patients. Arq Neuropsiquiatr 1998;36(1):16-26.
7. Rabbins S. Leonard; Kumar: Vinay. Basic Pathology. 7th Samat publication. 1383 PP 548-9.
8. Rendina EA. Clinical and pathologic predictors of outcome in thymoma-associated myasthenia gravis: invited commentary. Annals of Thoracic Surgery 2003;76(5):1649-55.
9. Jaretzki A 3rd, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Olarte MR, Lovelace RE, et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. Results. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95(5):747-57.
10. Ashour M. Prevalence of ectopic thymic tissue in myasthenia gravis and its clinical significance. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:632-5.
11. Hatton PD, Diehl JT, Daly BD, Rheinlander HF, Johnson H, Schrader JB, et al. Transsternal radical thymectomy for myasthenia gravis: a 15-year review. Ann Thorac Surg 1989;47(6): 838-40.

12. DeFilippi VJ, Richman DP, Ferguson MK. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1994;57:194-7.
13. Langenfeld J, Graeber GM. Current management of thymoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8(2):327-39.
14. Blossom GB, Ernstoff RM, Howells GA, Bendick PJ, Glover JL. Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 1993;128(8):855-62.
15. Spath G, Brinkman A, Huth C, Wietholter H. Complication and efficacy of transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1987;35:283-9.
16. Petkov R, Kūtev N, Mladenovski V, Todorov G, Gavrilo N, Atanasov A, et al. Thymectomy for myasthenia gravis: 25-year experience. *Khirurgiia (Sofia)* 2004;60(3):27-9.(Full Text in Bulgarian)
17. De Perrot M; Liu,J; Bril,V. Prognostic significance of thymomas in patients with myasthenia gravis. *Annals of Thoracic Surgery* 2002;74(5):1658-62.
18. Kattach H; Anastasiadis K; Cleuziou J. Transsternal thymectomy for myasthenia gravis: Surgical outcome. *Annals of Thoracic Surgery* 2006;81(1);305-8.
19. Kim HK; Park MS; Choi YS. Neurologic outcomes of thymectomy in myasthenia gravis: Comparative analysis of the effect of thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(3):601-7.
20. Monlar J, Szobor A. Myasthenia gravis: effect of thymectomy in 425 patients: a 15 year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:8-14.
21. Aghajanzadeh M, Khoshrang H, Mohammadzadeh A, Roudbari SA. Thymectomy for myasthenia gravis: prognostic factor in 70 patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007;15:371-5.
22. Mirsharifi R, Moulavi S, Aminian A, Karimian F, Harirchian MH. The Clinical outcome of thymectomy in Myasthenia gravis. *Tehran University Medical Journal (TUMJ)* 2009;66:821-5.