

# PERBANDINGAN DOSIS PIRIDOSTIGMIN, PERFORMA FUNGSIONAL, DAN DERAJAT KLINIS PASIEN MIASTHENIA GRAVIS SEBELUM DAN SETELAH TIMEKTOMI

## COMPARISON BETWEEN PYRIDOSTIGMINE DOSE, FUNCTIONAL PERFORMANCE, AND CLINICAL SEVERITY IN MYASTHENIA GRAVIS PATIENTS BEFORE AND AFTER THYMECTOMY

Christianty Sugiarto,\* Sobaryati,\* Henny Anggraini Sadeli,\* Tri Wahyu Murni\*\*

### ABSTRACT

**Introduction:** Myasthenia gravis (MG) is highly associated with thymic abnormalities. Most cases, show decreasing dosage of drugs and improving of clinical symptoms after thymectomy. However, in Indonesia, there are only limited number of studies have evaluated it.

**Aim:** To evaluate and compare clinical condition of MG patients in Hasan Sadikin Hospital, Bandung before and after thymectomy.

**Methods:** A retrospective cohort and descriptive analytic study on adult MG patients who had gone through thymectomy in Hasan Sadikin Hospital, Bandung from January 2014 to December 2016. Daily Pyridostigmine dosage comparison, functional performance using Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) score, and clinical severity using Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) classification before and six months after thymectomy were assessed.

**Results:** There are 27 subjects, female: male 2.8:1, with a mean age of  $36.44 \pm 14.46$  years. Average daily Pyridostigmine dosage needed pre- and six months post-thymectomy were 240 (180–540)mg and 180 (0–480)mg respectively. The median of MG-ADL scores pre- and six months post-thymectomy were 10 (4–21) and 3 (0–18) respectively. The median of MGFA classification pre-and six months post-thymectomy were grade IVa (IIa–V) and IIb (normal–V) respectively.

**Discussion:** There were significant decrease in daily Pyridostigmine dosage, improvements in functional performance, and improvements in clinical severity six months after thymectomy in MG patients.

**Keywords:** MG-ADL, MGFA classification, pyridostigmine, thymectomy

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Penyakit miastenia gravis (MG) sering berhubungan dengan kelainan kelenjar timus. Pada kebanyakan kasus, timektomi dapat menurunkan kebutuhan dosis obat dan memperbaiki gejala klinis pasien MG. Di Indonesia penelitian mengenai hal ini masih sangat terbatas.

**Tujuan:** Mengetahui perbandingan kondisi klinis pasien MG antara sebelum dan setelah dilakukan timektomi di RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

**Metode:** Penelitian kohort retrospektif, deskriptif analitik pada pasien MG dewasa yang telah dilakukan timektomi di RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, antara Januari 2014–Desember 2016. Dilakukan perbandingan dosis Piridostigmin per hari serta penilaian performa fungsional dengan skor *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living* (MG-ADL) dan derajat klinis berdasarkan klasifikasi *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) antara sebelum dan 6 bulan setelah timektomi.

**Hasil:** Diperoleh 27 subjek, perempuan:laki-laki 2,8:1, rerata usia  $36,4 \pm 14,5$  tahun. Rerata dosis Piridostigmin per hari sebelum timektomi 240 (rentang 180-540)mg dan 6 bulan setelah timektomi 180 (0-480)mg. Median skor MG-ADL sebelum timektomi adalah 10 (4-21) dan 6 bulan setelah timektomi 3 (0-18). Median klasifikasi MGFA sebelum timektomi adalah IVa (rentang IIa-V) sedangkan 6 bulan setelah timektomi adalah IIb (rentang normal-V).

**Diskusi:** Terdapat penurunan dosis Piridostigmin, serta perbaikan performa fungsional dan derajat klinis yang bermakna antara sebelum dan 6 bulan setelah timektomi pada pasien MG.

**Kata kunci:** Klasifikasi MGFA, MG-ADL, piridostigmin, timektomi

\*Departemen Neurologi FK Universitas Padjajaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung; \*\*Departemen Bedah Toraks dan Kardiovaskular FK Universitas Padjajaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung. **Korespondensi:** christianty.sugiarto@gmail.com.

### PENDAHULUAN

Miastenia gravis (MG) merupakan suatu penyakit yang menyebabkan kegagalan transmisi otot akibat proses auto antibodi terhadap reseptor nikotinik

pada taut saraf-otot (*neuromuscular junction/NMJ*). Penyakit ini ditandai dengan kelemahan otot volunter yang berfluktuasi pada otot mata, otot batang tubuh, otot ekstremitas, otot bulbar, maupun otot pernapasan

yang dapat menyebabkan gagal napas. Kelemahan otot tersebut secara langsung mengganggu aktivitas keseharian dan kemampuan bekerja, sehingga pada akhirnya menurunkan performa fungsional penderitanya.<sup>1-2</sup>

Penyakit MG dapat terjadi pada semua usia dengan rasio perempuan dibandingkan laki-laki sebesar 3:2. Prevalensinya adalah 0,5–20,4 per 100.000 penduduk dengan insidens 0,3 kasus baru per 100.000 penduduk.<sup>1,3-9</sup> Belum ada angka yang pasti di Indonesia, namun di Instalasi Rawat Jalan (IRJ) RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tercatat 280 pasien MG pada tahun 2014-2016, dengan 115 pasien yang dirawat karena perburukan klinis dan 12 pasien meninggal dalam perawatan.

Sebanyak 75% pasien MG memiliki kelainan kelenjar timus, 10-15% diantaranya timoma dan 70% merupakan hiperplasia folikular.<sup>10</sup> Hampir 50% pasien dengan kelainan kelenjar timus berkembang menjadi MG.<sup>11-12</sup> Pada sebagian besar pasien, timektomi dapat memperbaiki gejala klinis dan menurunkan kebutuhan dosis Piridostigmin secara signifikan, bahkan hingga terjadi remisi. Risiko tindakan operasi sangat kecil dan akan menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien MG. Oleh karena itu, timektomi menjadi salah satu terapi pilihan pada pasien MG dan menjadi faktor prognostik yang menguntungkan.<sup>1-3,10,13-15</sup>

Derajat klinis MG dibagi berdasarkan klasifikasi *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)

**Tabel 1. Klasifikasi MGFA**

Derajat I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kelemahan otot mata dan/atau kelopak mata</li> <li>• Kekuatan semua otot lain normal</li> </ul>
Derajat IIa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kelemahan otot ringan selain mata, predominan otot ekstremitas dan/atau batang tubuh</li> <li>• Dapat disertai kelemahan otot mata dengan berbagai tingkat keparahan</li> </ul>
IIb	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kelemahan otot ringan selain mata, predominan otot bulbar</li> <li>○ Dapat disertai kelemahan otot mata dengan berbagai tingkat keparahan</li> </ul>
Derajat IIIa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kelemahan otot sedang selain mata, predominan otot ekstremitas dan/atau batang tubuh</li> <li>• Dapat disertai kelemahan otot mata dengan berbagai tingkat keparahan</li> </ul>
IIIb	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kelemahan otot sedang selain mata, predominan otot bulbar</li> <li>○ Dapat disertai kelemahan otot mata dengan berbagai tingkat keparahan</li> </ul>
Derajat IVa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kelemahan otot berat selain mata, predominan otot ekstremitas dan/atau batang tubuh</li> <li>• Dapat disertai kelemahan otot mata dengan berbagai tingkat keparahan</li> </ul>
IVb	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kelemahan otot berat selain mata, predominan otot bulbar</li> <li>○ Dapat disertai kelemahan otot mata dengan berbagai tingkat keparahan</li> </ul>
Derajat V	Terintubasi, dengan maupun tanpa ventilasi mekanik

yang terdiri dari derajat I hingga V sesuai dengan tingkat keparahan klinis. Derajat I merupakan derajat yang paling ringan, yaitu MG okular. Derajat II, III, IV merupakan MG generalisata dengan berbagai tingkat keparahan, yaitu ringan, sedang, dan berat. Derajat V merupakan kondisi paling berat hingga harus diintubasi, dengan maupun tanpa ventilator mekanik (Tabel 1).<sup>16</sup>

Adapun penilaian kemampuan aktivitas keseharian dan performa fungsional pada pasien MG dapat diukur menggunakan kuesioner *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living* (MG-ADL). Kuesioner ini terdiri dari 8 hal (Tabel 2), sudah divalidasi serta memiliki sensitivitas 77% dan spesifisitas 82% yang dapat menunjukkan adanya perbaikan klinis pada penurunan skor 2 poin.<sup>17-19</sup> Kebutuhan obat antikolinesterase (Piridostigmin atau Neostigmin) juga berhubungan dengan beratnya kelemahan otot pada pasien MG.<sup>1-2,4</sup>

## TUJUAN

Mengetahui perbandingan kondisi klinis pasien MG antara sebelum dan setelah dilakukan timektomi di RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung.

## METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian kohort retrospektif dengan mengumpulkan data serial sejak sebelum pasien menjalani tindakan timektomi sampai dengan 6 bulan setelah timektomi di RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, pada bulan Januari 2014

Tabel 2. *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL)*

Variabel	0	1	2	3
1. Bicara	Normal	Cadel atau sengau hilang timbul	Cadel atau sengau terus-menerus namun dapat dimengerti	Bicara sulit dimengerti
2. Mengunyah	Normal	Kelelahan dengan makanan padat	Kelelahan dengan makanan lunak	Selang makan ( <i>gastric tube</i> )
3. Menelan	Normal	Jarang tersedak	Sering tersedak, perlu perubahan jenis makanan	Selang makan ( <i>gastric tube</i> )
4. Bernapas	Normal	Sesak dengan aktivitas	Sesak pada waktu istirahat	Tergantung ventilator
5. Gangguan kemampuan menyikat gigi/ menyisir rambut	Tidak ada	Usaha lebih besar, namun tidak perlu waktu istirahat	Perlu waktu istirahat	Tidak dapat melakukan salah satu fungsi ini
6. Gangguan kemampuan bangun dari tempat duduk	Tidak ada	Ringan, kadang menggunakan bantuan lengan	Sedang, selalu menggunakan bantuan lengan	Berat, perlu bantuan orang lain
7. Pandangan ganda (diplopia)	Tidak ada	Terjadi, namun tidak setiap hari	Setiap hari, namun tidak terus-menerus	Terus-menerus
8. Kelopak mata turun (ptosis)	Tidak ada	Terjadi, namun tidak setiap hari	Setiap hari, namun tidak terus-menerus	Terus-menerus

hingga Desember 2016. Subjek penelitian ini adalah pasien MG berusia 17–65 tahun yang telah menjalani timektomi, dalam pengobatan teratur Piridostigmin atau dinyatakan remisi dari penyakit MG, terdapat hasil histopatologi untuk kelenjar timus, dan bersedia ikut serta dalam penelitian.

Kriteria eksklusi apabila terdapat komorbid yang berat dan tidak berhubungan dengan MG, seperti penyakit jantung yang berat, gangguan ginjal atau hati, diabetes melitus, stroke, polineuropati berat, maupun pasien yang memiliki penyakit autoimun lain, seperti *systemic lupus erythematosus*, *Graves*, reumatoid artritis).

Dilakukan wawancara dan pengisian kuesioner pada bulan Mei–Juni 2017 dengan mengevaluasi perbandingan dosis Piridostigmin per hari, performa fungsional menggunakan MG-ADL, dan derajat klinis berdasarkan klasifikasi MGFA antara sebelum dan setelah dilakukan timektomi.

Total skor MG-ADL berkisar antara 0–24, dengan skor 0 adalah normal dan skor 24 menunjukkan adanya performa fungsional dan klinis yang sangat berat. Penurunan skor MG-ADL lebih dari sama dengan 2 poin berarti perbaikan klinis. Subjek dinyatakan

remisi jika tidak mengonsumsi Piridostigmin selama  $\geq 1$  tahun, tanpa gejala atau maksimal kelemahan kelopak mata. Analisis statistik menggunakan SPSS 21.0 *for Windows*.

## HASIL

Didapatkan 27 subjek dengan rerata usia  $36,6 \pm 14,5$  dan proporsi perempuan (74%) lebih banyak daripada laki-laki dengan perbandingan 2,8:1 (Tabel 3). Tingkat keparahan subjek cukup berat (rerata klasifikasi MGFA IVa) dengan durasi menderita MG  $\leq 24$  bulan (59,3%).

Pada penelitian ini, didapatkan 16 orang yang sudah dilakukan timektomi lebih dari 1 tahun sebelum penelitian dilakukan, dengan jumlah subjek yang mengalami remisi sebanyak 3 orang (16,7%). Sebelas orang sisanya belum mencapai 1 tahun sehingga tidak dapat dinilai remisinya.

Tabel 4 menunjukkan penurunan dosis Piridostigmin per hari setelah timektomi, dari rerata dosis satu bulan sebelum timektomi 240 (180–540) mg menjadi 180 (0–480) mg setelah 6 bulan secara bermakna ( $p=0,0452$ ). Skor MG-ADL juga semakin menurun, dari median dalam satu bulan sebelum

**Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian (n=27)**

Variabel	n (%)	p
Usia [rerata (tahun)]	36,4±14,5	
Usia awitan MG (tahun)		
• Perempuan	27,7±11,1	
• Laki-laki	40,8±17,1	
Dosis Piridostigmin sebelum timektomi (mg)	240 (180-540)	
Skor MG-ADL sebelum timektomi	10 (4-21)	
Klasifikasi MGFA sebelum timektomi	IVa (IIa–V)	
Durasi MG		
• ≤24 bulan	16 (59,3%)	0,336
• >24 bulan	11(40,7%)	
Usia saat timektomi		
• <40 tahun	17 (63%)	0,178
• ≥40 tahun	10 (37%)	

MG: miastenia gravis; MG-ADL: *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living*; MGFA: *Myasthenia Gravis Foun dation of America*.

tindakan timektomi sebesar 10 (4–21) menjadi 3 (0–18) pada 6 bulan setelah tindakan timektomi (p=0,001).

Klasifikasi MGFA subjek sebelum timektomi seluruhnya (100%) merupakan MG generalisata dengan rerata derajat IVa (rentang IIa–V) yaitu MG generalisata derajat berat dengan dominan kelemahan otot ekstremitas dan batang tubuh (Tabel 4). Pada 6 bulan setelah timektomi menurun menjadi derajat IIb (rentang normal–V), yaitu pasien MG generalisata derajat ringan dengan dominan kelemahan otot bulbar (p<0,001).

Jumlah MG okular menjadi sebanyak 22,2% dan pasien tanpa gejala sebanyak 7,4%, sedangkan pasien MG generalisata menurun menjadi 70,4% (Tabel 5). Dari 27 orang subjek penelitian, didapatkan 21 orang (77,8%) mengalami perbaikan derajat MGFA 6 bulan setelah timektomi, sedangkan 6 orang (22,2%) lainnya menetap atau mengalami perburukan (Tabel 5).

**Tabel 4. Dosis Piridostigmin, Skor MG-ADL, dan Klasifikasi MGFA (n=27)**

Variabel	Sebelum Timektomi	Setelah Timektomi	p*
	Median (x <sub>min</sub> – x <sub>maks</sub> )	Median (x <sub>min</sub> – x <sub>maks</sub> )	
Dosis Piridostigmin (mg)	240 (180-540)	180 (0-480)	0,0452
MG-ADL	10 (4-21)	3 (0 – 18)	0,001
Klasifikasi MGFA	IVa (IIa-V)	IIb (normal -V)	<0,001

\*Uji Wilcoxon Matched Pairs; MG-ADL: *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*; MGFA: *Myasthenia Gravis Foundation of America*.

**Tabel 5. Klasifikasi MGFA Subjek (n=27)**

Klasifikasi MGFA	n (%)	
	Sebelum Timektomi	Setelah Timektomi
Normal/tanpa gejala	0	2 (7,4)
Derajat I	0	6 (22,2)
Derajat II a	2 (7,4)	2 (7,4)
Derajat II b	1 (3,7)	7 (25,9)
Derajat III a	4 (14,8)	5 (18,5)
Derajat III b	4 (14,8)	2 (7,4)
Derajat IV a	5 (18,5)	1 (3,57)
Derajat IV b	8 (29,6)	0
Derajat V	3 (11,1)	2 (7,4)

MGFA: *Myasthenia Gravis Foundation of America*.

Tabel 6 menunjukkan bahwa durasi subjek menderita MG sebelum timektomi dan usia saat dilakukan timektomi tidak memengaruhi perbaikan derajat MGFA pada 6 bulan setelah timektomi (p>0,05).

## PEMBAHASAN

Usia subjek penelitian ini serupa dengan penelitian di Iran dengan median 38 (16–60) tahun, sedangkan di Brazil 41,8 (17–72) tahun.<sup>20-21</sup> Demikian pula proporsi perempuan lebih banyak daripada laki-laki dengan perbandingan 2,8:1, seperti halnya Poomthong dkk. di Thailand (2,6:1), Barnett dkk di Kanada (2,1:1), maupun Lorenzoni dkk di Brazil (4,9:1).<sup>20,22-23</sup>

Usia awitan MG pada perempuan sebagian besar muncul pada usia 20-30 tahun, sedangkan laki-laki umumnya muncul pada usia yang lebih tua, yaitu lebih dari 40 tahun.<sup>24</sup> Sesuai dengan penelitian ini, rerata usia awitan MG subjek perempuan lebih muda daripada laki-laki (27,7±11,1 tahun versus 40,8±17,1 tahun).

Dalam penelitian ini, rerata dosis Piridostigmin per hari menurun secara bermakna dalam 6 bulan setelah timektomi. Penelitian oleh Tellez-Zentero, dkk. di Mexico mendapatkan rerata dosis Piridostigmin per

Tabel 6. Hubungan antara Durasi MG dan Usia Saat Timektomi dengan Perubahan Derajat Klinis (n=27)

Variabel	Total Subjek	Klasifikasi MGFA		p*
		Perbaikan n (%)	Menetap/Perburukan n (%)	
<b>Durasi MG</b>				
• ≤24 bulan	16	14 (87,5)	2 (12,5)	0,187
• >24 bulan	11	7 (63,6)	4 (36,4)	
<b>Usia saat Timektomi</b>				
• <40 tahun	17	15 (88,2)	2 (11,8)	0,153
• ≥40 tahun	10	6 (60)	4 (40)	

\*Uji Fisher's *Exact Test*; MG: miastenia gravis; MGFA: *Myasthenia Gravis Foundation of America*.

hari sebelum timektomi 319,1 (rentang 90–720) mg yang diobservasi setiap 3 bulan sampai dengan 3 tahun dengan rerata dosis setelah timektomi menurun menjadi sebesar 263,5 (rentang 0–720) mg.<sup>25</sup> Beberapa penelitian di Thailand menyatakan bahwa perbaikan klinis MG dapat terlihat sejak 2 bulan setelah timektomi, bahkan perbaikan gambaran elektrofisiologis dapat terlihat mulai satu minggu setelah timektomi.<sup>23-24</sup>

Secara teoretis, sel B dan sel T *helper* abnormal yang sudah bersirkulasi dalam darah akan tetap bertahan untuk jangka waktu yang cukup lama, bahkan mencapai berbulan-bulan sampai bertahun-tahun, meskipun sumber autoimunitasi sudah disingkirkan dengan tindakan timektomi. Oleh sebab itu, perbaikan klinis dan penurunan dosis obat dapat berbeda pada setiap individu. Apabila diikuti dalam jangka waktu yang lebih lama, jumlah pasien yang mengalami perbaikan akan semakin banyak.<sup>26</sup>

Pada penelitian ini terdapat 16,7% subjek yang mengalami remisi, sesuai dengan studi Muhammed dkk yang menyatakan angka pencapaian remisi berkisar 13–46% pada pasien MG yang diikuti selama 3 bulan sampai 10 tahun setelah timektomi.<sup>15</sup>

Rerata skor MG-ADL penelitian ini menurun sangat bermakna antara sebelum dan 6 bulan setelah timektomi. Oleh karena itu, dapat dilihat bahwa seiring dengan berjalannya waktu, performa fungsional pasien pasca-timektomi semakin membaik. Penelitian di Texas, Amerika Serikat menyatakan bahwa MG-ADL merupakan alat ukur yang masih relevan meskipun dibandingkan dengan alat ukur

yang lebih baru seperti *Myasthenia Gravis-Quality of Life (MG-QoL)*.<sup>17</sup>

Dalam satu bulan sebelum timektomi, klasifikasi MGFA subjek penelitian ini seluruhnya merupakan MG generalisata, tidak didapatkan pasien dengan MG okular maupun tanpa gejala klinis. Hal ini sama dengan Poomthong dkk, bahwa subjek penelitian sebelum timektomi didominasi oleh pasien MG generalisata (84,3%, dan hanya 15,7% dengan MG okular.

Sebanyak 77,8% subjek penelitian ini mengalami perbaikan derajat MGFA 6 bulan pasca-timektomi, sesuai dengan Muhammed dkk tahun 2016 bahwa perbaikan klinis dapat terlihat pada 54-94% pasien MG yang diikuti selama 3 bulan sampai 10 tahun pasca-timektomi.<sup>15</sup>

Serupa dengan hasil penelitian ini, Huang dkk di Taiwan dan Takunami dkk menyatakan bahwa pasien dengan durasi MG ≤24 bulan sebelum timektomi lebih mungkin mengalami perbaikan daripada >24 bulan.<sup>27-28</sup> Semakin lama durasi MG, maka fungsi sel T akan semakin abnormal seiring dengan progresifitas penyakit MG. Aghajanzadeh dkk pada tahun 2007 menyatakan bahwa terdapat banyak faktor yang memengaruhi keberhasilan tindakan timektomi, salah satunya adalah usia saat pasien dilakukan timektomi. Pasien dengan usia saat timektomi <40 tahun memiliki angka perbaikan klinis yang lebih tinggi.<sup>29</sup>

Penelitian ini bersifat retrospektif dengan menggunakan kuesioner mengenai dosis obat dan kemampuan aktivitas hidup harian, sehingga bias memori subjek menjadi kendala yang paling utama.

Selain itu, jumlah sampel yang sedikit dan hanya dilakukan di satu institusi menyebabkan penelitian ini tidak dapat melihat hubungan maupun pengaruh tindakan timektomi terhadap luaran klinis pasien MG dan tidak dapat diaplikasikan pada populasi umum pasien MG di Indonesia yang menjalani timektomi. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian menggunakan studi kohort prospektif untuk menghindari bias memori dan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan multisenter untuk dapat menilai hubungan atau pengaruh jenis kelainan kelenjar timus terhadap luaran pasien MG pasca-timektomi.

### KESIMPULAN

Terdapat penurunan yang bermakna antara dosis Piridostigmin per hari, skor MG-ADL, dan klasifikasi MGFA antara 1 bulan sebelum dan 6 bulan setelah timektomi. Didapatkan penurunan yang bermakna antara skor MG-ADL sebelum dengan 3 bulan setelah timektomi. Sebanyak 16,7% pasien yang telah menjalani timektomi selama lebih dari satu tahun mengalami remisi.

Ditemukan pula subjek dengan durasi MG  $\leq 24$  bulan pada saat dilakukan timektomi memiliki persentase perbaikan klinis lebih besar dibandingkan subjek dengan durasi MG lebih dari 24 bulan. Subjek dengan usia kurang dari 40 tahun pada saat dilakukan timektomi memiliki persentase perbaikan klinis lebih besar dibandingkan subjek berusia lebih dari atau sama dengan 40 tahun.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:474512.
2. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, dkk. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: executive summary. *Neurology.* 2016;87(4):419-25.
3. Gentile R, Capone L, Schoenhuber R. Thymus-related myasthenia gravis. Multimodal therapy and follow up. Dalam: Lavini C, Moran CA, Morandi U, Schoenhuber R, editor. *Thymus gland pathology: clinical, diagnostic, and therapeutic features.* Italy: Springer; 2008. h. 247-54.
4. Khadilkar SV, Sahni AO, Patil SG. Myasthenia gravis. *J Assoc Physicians of India.* 2004;52:897-904.
5. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Hematopoietic and lymphoid systems. *Robbins basic pathology.* Edisi ke-9. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. h. 456-7.
6. Lucchi M, Ricciardi R, Melfi F, Duranti L, Basolo F, Palmiero G, dkk. Association of thymoma and myasthenia gravis: oncological and neurological results of the surgical treatment. *European J Cardiothorac Surg.* 2009;35(5):812-6.
7. Mao ZF, Mo XA, Qin C, Lai YR, Hackett ML. Incidence of thymoma in myasthenia gravis: a systematic review. *J Clin Neurol.* 2012;8(3):161-9.
8. Murthy JM. Thymectomy in myasthenia gravis. *Neurol India.* 2009;57(4):363-5.
9. Raica M, Ribatti D. Head and neck; thymus: thymoma: an overview. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology.* 2012.
10. Raica M, Cimpean AM, Ribatti D. Myasthenia gravis and the thymus gland. A historical review. *Clin Exp Med.* 2008;8(2):61-4.
11. Mourao AM, Araujo CM, Barbosa LS, Gomez RS, Burns TM, Lemos SM, dkk. Brazilian cross-cultural translation and adaptation of the questionnaire of life quality specific for myasthenia gravis-15 items. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(12):955-8.
12. habitAAM, Rosli NA, Solehan HM, Pilus Z. Validation study of the Malay version of the Myasthenia Gravis Quality of Life (MGQOL) 15 and Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MGADL) questionnaires. *Neurol Asia.* 2016;21(1):33-9.
13. Dalakas MC. Treating myasthenia on consensus guide: helpful and challenging but still unfinished business. *Neurology.* 2016;87(4):350-1.
14. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1023-36.
15. Muhammed J, Chen CY, Wan Hitam WH, Ghazali MZ. Thymectomy for myasthenia gravis: a 10-year review of cases at the hospital Universiti Sains Malaysia. *Malays J Med Sci.* 2016;23(4):71-8.
16. Jayam-Trouth A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:874680.
17. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM, Mg C Mg-Qol15 Study G. MG-ADL: still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve.* 2011;44(5):727-31.
18. Tapia CB. Development and validation of a new measure of impairment in myasthenia gravis: the myasthenia gravis impairment index. Toronto: University of Toronto; 2015.
19. Thabit M, Adlan A, Rosli NA, Solehan HM, Pilus Z, Lotfie MM, Sahathevan R, dkk. Validation study of the Malay version of the Myasthenia Gravis Quality of Life (MGQOL)15 and Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MGADL) questionnaires. *Neurology Asia.* 2016;21(1):33-9.
20. Lorenzoni PJ, Augusto LP, Kay CS, Scola RH,

- Werneck LC. Myasthenia gravis and thymus: long-term follow-up screening of thymectomized and non-thymectomized patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(7):462-4.
21. Mozzaffar M, Fard A, Kharazm P, Kermani H, Aminseresht M, Yavari P. Thymectomy after plasmapheresis in myasthenia gravis: results of long term follow up. *Tanaffos*. 2007;6(1):23-8.
  22. Barnett C, Katzberg HD, Keshavjee S, Bril V. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis: a propensity score matched study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):214.
  23. Poomthong P, Arayawichanont A. Response of thymectomy in myasthenia gravis patients: a one year retrospective study at Sappasithiprasong hospital, Thailand. *Noth-Eastern Thai J Neurosci*. 2010;7(2):71-8.
  24. Witoonpanich R. Evaluation of electrophysiological response to thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Med Assoc Thai*. 2004;87(11):1301-3.
  25. Tellez-Zenteno JF, Cardenas G, Estanol B, Garcia-Ramos G, Weder-Cisneros N. Associated conditions in myasthenia gravis: response to thymectomy. *Eur J Neurol*. 2004;11(11):767-73.
  26. Kumar N, Verma AK, Mishra A, Agrawal G, Agrawal A, Misra UK, dkk. Factors predicting surgical outcome of thymectomy in myasthenia gravis: a 16-year experience. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011;14(4):267-71.
  27. Huang CS, Hsu HS, Huang BS, Lee HC, Kao KP, Hsu WH, dkk. Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*. 2005;112(2):108-14.
  28. Takanami I, Abiko T, Koizumi S. Therapeutic outcomes in thymectomized patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;15(6):373-7.
  29. Aghajanzadeh M, Khoshrang H, Mohammadzadeh A, Roudbari SA, Ghayeghran AR. Thymectomy for myasthenia gravis: prognostic factors in 70 patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2007;15(5):371-5.