

KARAKTERISTIK KLINIS PASIEN MYASTHENIA GRAVIS DI PUSAT MATA NASIONAL RUMAH SAKIT MATA CICENDO

Sri Rezeki Handayani, Antonia Kartika Indriati
Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung

ABSTRACT

Introduction

Myasthenia gravis is a relatively uncommon disorder. This autoimmune disease is characterized by muscle weakness that fluctuates, worsening with exertion, and improving with rest, as a result of impaired synaptic transmission across the neuromuscular junction. Nearly all patients present with eyelid and extra ocular muscles involvement. Myasthenia gravis is often associated with other autoimmune disease. Several tests are available to help establish the diagnosis of myasthenia gravis. There are two approaches for management of Myasthenia gravis based on the pathophysiology of the disease.

Objective

To describe the clinical features, associated autoimmune diseases, diagnostic testing and treatment of myasthenia gravis patients in the National Eye Center-Cicendo Eye Hospital.

Methods

We retrospectively reviewed the medical records of 48 patients who had diagnosed myasthenia gravis. All patients were evaluated between January 2010 and December 2014. Age, gender, clinical feature, associated autoimmune disease, diagnostic testing and therapy were examined retrospectively.

Results

Among the 48 patient was more frequent in women (70.83%). The mean age of onset was 39.15 years. All of patients showed ptosis and unilateral presentation (83.33%). Associated autoimmune thyroid disease was in 8.33%. A positive response to the ice pack test was elicited in 100% patients. Pyridostigmine or combination with corticosteroid were administered in 23 patients.

Conclusions

Myasthenia gravis patient's in the National eye Center-Cicendo Eye Hospital was more frequent in females with mean age < 50 years old. Ptosis was the common sign and autoimmune disease such as thyroid disease was commonly found in these patients. The presence of an ice pack test may help to diagnose of myasthenia gravis. Cholinesterase inhibitor was common used in management.

Keywords : *Myasthenia gravis, ptosis, autoimmune disease, ice pack test*

PENDAHULUAN

Kejadian *Myasthenia gravis* relatif jarang. Prevalensinya 20 per 100.000 populasi di Amerika Serikat. Kejadian pada wanita lebih sering dibandingkan dengan pria. Manifestasi okular dapat terjadi 20% dari seluruh kasus.¹

Myasthenia gravis adalah suatu kondisi yang ditandai dengan kelemahan dan keletihan, yang disebabkan oleh penurunan jumlah reseptor *acetylcholine* di *neuromuscular junction*. Penurunan reseptor ini akibat adanya antibodi terhadap reseptor *acetylcholine* atau membran postsinap, sehingga

menyebabkan gangguan transmisi neuromuskular.^{1,2}

Gejala yang khas dari *myasthenia gravis* adalah bervariasinya kekuatan kontraksi otot. Kelemahan otot yang timbul terutama pada sore hari. Otot levator palpebra superior dan otot ekstraokular terjadi hampir pada 90% pasien.¹

Beberapa pemeriksaan dilakukan untuk mendiagnosis *Myasthenia gravis*. Misalnya pemeriksaan klinis, antibodi, farmakologi, dan *electrophysiologic test*.¹

Pasien dengan *Myasthenia gravis* dapat disertai dengan penyakit autoimun lain, salah satunya adalah penyakit tiroid. Mekanisme hubungan penyakit autoimun ini masih belum diketahui.¹

Managemen *Myasthenia gravis* terbagi menjadi dua macam berdasarkan patofisiologi penyakitnya, yaitu *acetylcholinesterase* inhibitor dan immunosupresif.¹

Tujuan penelitian ini adalah untuk menggambarkan karakteristik klinis pasien yang didiagnosis *Myasthenia gravis*, pemeriksaan diagnosis, pengobatan dan penyakit autoimun yang menyertai seperti *Rheumatoid disease*, *Thyroid disease*, *Systemic Lupus Erythematosus*.

METODE

Data dikumpulkan dari rekam medis pasien yang didiagnosis *Myasthenia gravis* selama periode 1 Januari 2010 hingga 31 Desember 2014 di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo Bandung.

Kriteria inklusi adalah rekam medis dari pasien yang didiagnosis *Myasthenia gravis*, yaitu ptosis atau diplopia atau gangguan gerak bola mata yang disertai dengan salah satu abnormalitas pemeriksaan *ice pack test*, *electrophysiologic test* atau *prostigmin test*.

Data dilihat secara retrospektif dan dilakukan pengambilan data yang terdiri dari usia, jenis kelamin, karakteristik

klinis, lateralitas, penyakit autoimun yang menyertai seperti *rheumatoid disease*, *thyroid disease*, *systemic lupus erithematous* dan pemeriksaan penunjang serta pengobatan yang diberikan.

Thyroid disease, *systemic lupus erithematous* atau *rheumatoid disease* adalah pasien yang telah didiagnosis *thyroid disease*, *systemic lupus erithematous*, *rheumatoid heart disease* atau *rheumatoid arthritis* oleh bagian Ilmu Penyakit Dalam atau sedang dalam pengobatan.

Data yang didapat kemudian dipaparkan secara deskriptif terhadap seluruh variabel dengan menggunakan *Microsoft Excel 2010* dan ditampilkan dalam bentuk tabel.

HASIL

Selama periode 1 Januari 2010 hingga 31 Desember 2014, terdapat 55 pasien yang didiagnosis dengan *Myasthenia gravis* dan 48 pasien memenuhi kriteria inklusi dan dimasukkan ke dalam penelitian.

Karakteristik klinis pasien *Myasthenia gravis* yaitu jenis kelamin, usia, keluhan, lateralitas dan penyakit penyerta ditunjukkan pada tabel 1. Pasien berjenis kelamin wanita (70,83%) lebih banyak bila dibandingkan dengan pria (29,17%) yaitu 2,4:1 dengan rentang usia 9 sampai 79 tahun dan rerata usia 39,15 tahun.

Ditemukan 77,08% kelompok usia kurang dari 50 tahun, diantaranya terdapat 4 pasien berusia dibawah 18 tahun. Pada kelompok usia diatas 50 tahun, terdapat 63,63% atau 7 pasien berjenis kelamin wanita.

Seluruh pasien mengalami keluhan ptosis dan keluhan kedua yang paling sering adalah diplopia sebanyak 21 pasien (43,75%). Pasien yang mengalami ptosis saja sebanyak 27 pasien (56,25%) dan tidak ada pasien yang hanya mengalami diplopia saja tanpa disertai ptosis.

Tabel 1. Gambaran Klinis *Myasthenia Gravis*

Karakteristik	Jumlah	Persen
	n : 48	
Usia rata rata	39,15	
< 50 tahun	37	77,08
> 50 tahun	11	22,92
Jenis Kelamin		
Wanita	34	70,83
Pria	14	29,17
Keluhan		
Okular		
Ptosis	48	100
Diplopia	21	43,75
Ekstraokular		
Disfagia	4	8,33
Disfonia	1	2,08
Dyspnoe	3	6,25
Fatigue	16	33,33
Pemeriksaan fisik		
Unilateral ptosis	40	83,33
Bilateral ptosis	8	16,67
Gangguan gerak bola mata	7	14,58
Penyakit Autoimun Penyerta		
<i>Rheumatoid disease</i>	2	4,17
<i>Thyroid disease</i>	4	8,33
<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>	1	2,08

Pada pemeriksaan fisik, 83,33% pasien mengalami ptosis unilateral dan terdapat 8 pasien (16,67%) yang ditemukan bilateral ptosis, namun salah satu mata terjadi lebih berat dibandingkan mata sebelahnya. Tujuh pasien disertai dengan gangguan gerak bola mata.

Penyakit autoimun yang menyertai pasien *Myasthenia gravis* adalah 4 pasien menderita *thyroid disease*, dan 1 pasien dengan *systemic lupus erythematosus*. Terdapat 2 pasien dengan diagnosis *rheumatoid disease*, yaitu terdiri dari 1 pasien dengan *rheumatoid heart disease* dan 1 pasien dengan *rheumatoid arthritis*.

Pasien yang disertai dengan penyakit autoimun dilakukan pemeriksaan diagnosis dengan

electrophysiological test atau *prostigmine test*. Seluruh hasil pemeriksaan menunjukkan hasil positif.

Tabel 2 menunjukkan pemeriksaan diagnosis dan pengobatan yang diberikan. Pemeriksaan *ice pack test* dilakukan pada 48 pasien dan hasil yang positif sebanyak 100% pasien. *Cogan eyelid twitch* 38,46% menunjukkan hasil positif dan tes tatap dilakukan pada 45 pasien dan terdapat 33 pasien (73,33%) menunjukkan suatu hasil positif.

Tabel 2. Pemeriksaan Diagnostik *Myasthenia Gravis*

	n = 48	
	Dilakukan	Persen Abnormal
Pemeriksaan diagnostik		
Non farmakologi		
<i>Ice pack test</i>	48	100
<i>Cogan eyelid twitch</i>	39	38,46
Tes tatap	45	73,33
<i>Orbicularis weakness</i>	27	62,96
Farmakologi		
<i>Tensilon test</i>	0	-
<i>Prostigmine test</i>	11	100
Elektrofisiologi		
<i>Repetitive Nerve Stimulation</i>	2	100

Pemeriksaan non farmakologi ini dilakukan di poliklinik Rumah Sakit mata Cicendo, sedangkan pemeriksaan farmakologi dan elektrofisiologi dilakukan di departemen Neurologi Rumah Sakit Hasan Sadikin.

Tabel 3 menunjukkan 23 pasien (47,91%) yang diberikan pengobatan, yaitu 18 pasien diberikan *pyridostigmine* dan 5 pasien kombinasi *pyridostigmine* dengan *methylprednisolone*. Tidak semua pasien yang didiagnosis *Myasthenia gravis* langsung diberikan pengobatan. Sebagian besar pasien yang dirujuk untuk pemeriksaan diagnosis farmakologi atau elektrofisiologi tidak kembali lagi untuk kontrol, sehingga data pengobatan yang diterima pasien tidak diketahui.

Tabel 3. Pengobatan *Myasthenia Gravis*

Jenis terapi	Diberikan	Persen n : 48
<i>Pyridostigmine</i> Kombinasi	18	37,5
<i>Pyridostigmine</i> & Kortikosteroid	5	10,41

PEMBAHASAN

Di Amerika dan Eropa, kelemahan otot ekstraokular adalah gejala yang paling sering timbul pada *Myasthenia gravis*, mencapai 59 sampai 85 persen pasien.^{3,4,5} Sedangkan di Cina 50% pasien *Myasthenia gravis* terdapat manifestasi okular.⁶

Hasil penelitian ini didapatkan 48 pasien yang didiagnosis *Myasthenia gravis* selama 5 tahun. Angka ini hampir setara dengan jumlah pasien di unit Neuro-ophthalmologi Universitas Kansas dan di Kairo, yaitu didapatkan 95 pasien selama periode 9 tahun, dan 14 pasien dalam 1 tahun.^{7,8}

Klasifikasi onset usia berdasarkan abnormalitas timus, *Thymoma-associated MG*, membagi menjadi dua kelompok, yaitu *early-onset Myasthenia gravis* bila onset usia < 50 tahun dan *late-onset Myasthenia gravis* bila onset usia \geq 50 tahun. Pada penelitian ini 77,08% pasien berusia dibawah 50 tahun. Penelitian sebelumnya juga ditemukan 74,3% pasien dibawah usia 50 tahun.⁹ Berbeda dengan penelitian Akaishi bahwa usia penderita *Myasthenia gravis* rata-rata diatas 50 tahun.¹⁰ Zivkovic melaporkan bahwa *ocular Myasthenia gravis* lebih sering pada *late onset*. Rerata onset usia pada penelitian ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya, yaitu 39,15 dan 36,4 tahun.¹¹

Pada penelitian sebelumnya, terdapat 18 pasien anak-anak di Canada yang didiagnosis *ocular Myasthenia gravis* selama periode 2 tahun.¹² Sedangkan di Korea ditemukan 24 pasien anak-anak selama 13 tahun.¹³ Vanderpluym dkk menemukan *ocular Myasthenia gravis* pada anak-anak paling sering terjadi pada etnis asia.¹² Pada

penelitian ini ditemukan 4 pasien yang berusia dibawah 18 tahun.

Wanita lebih sering menderita *Myasthenia gravis* dibandingkan dengan pria. Pada penelitian ini wanita 2 kali lebih sering dibandingkan pria. Pada penelitian yang lain, rasio wanita dan pria 2,8 : 1 di Eropa dan 0,68 di Taiwan.^{9,14} Sedangkan di Jepang menunjukkan bahwa wanita tiga kali lebih sering daripada pria.¹⁰

Predileksi jenis kelamin dipengaruhi oleh usia, wanita lebih didominasi pada kelompok usia muda dan pria lebih banyak pada usia yang lebih tua.^{1,15} Di Jepang selama 5 tahun terakhir, pada kelompok usia diatas 70 tahun, wanita lebih banyak daripada pria.¹⁶ Sedangkan pada penelitian ini menunjukkan bahwa wanita lebih banyak dibandingkan pria pada kedua kelompok, yaitu usia diatas 50 tahun dan dibawah 50 tahun. Hasil ini hampir sama dengan penelitian Oopik bahwa rasio wanita dan pria pada kelompok usia muda (< 50 tahun) adalah 2,5 : 1, dan usia tua (\geq 50 tahun) adalah 2,0:1.⁴

Seluruh pasien pada penelitian ini mengalami ptosis. Dua puluh satu pasien atau 43,75% mengalami kombinasi ptosis dengan diplopia. Berbeda pada penelitian Koppersmith yang mengumpulkan pasien *ocular Myasthenia gravis* murni, kurang dari 10% pasien mengalami ptosis saja dan kurang dari 30% mengalami diplopia saja, sedangkan mayoritas pasien (65%) mengalami kombinasi diplopia dan ptosis.¹⁷

Keluhan ptosis pada pasien *Myasthenia gravis* lebih sering terjadi pada salah satu mata.¹⁷ Hasil penelitian ini manifestasi unilateral ptosis terjadi pada 83,33% pasien sedangkan bilateral ptosis lebih jarang yaitu 16,63% pasien.

Myasthenia gravis dapat disertai dengan penyakit autoimun lain. Sekitar 13% - 15% pasien *Myasthenia gravis* disertai dengan penyakit autoimun lain. Pada penelitian ini penyakit autoimun yang paling banyak menyertai adalah

thyroid disease, yaitu 4 pasien (8,33%). Penyakit autoimun lain yaitu *rheumatoid disease* dan *systemic lupus erithematous*. Kejadian ini setara dengan penelitian sebelumnya bahwa *thyroid disease* adalah penyakit autoimun yang paling sering menyertai yaitu 8%.^{18,19} Hasil ini lebih rendah bila dibandingkan dengan penelitian Rastentye yang menemukan diagnosis *hyperthyroidism* pada 10 pasien (12,2%) yang menderita *ocular Myasthenia gravis*.¹⁹ Di eropa bagian utara, *rheumatoid arthritis* lebih sering daripada *thyroid disease*.⁴

Pada pasien *ocular Myasthenia gravis* yang berusia lebih dari 70 tahun, 27% wanita dan 13% pria disertai dengan penyakit autoimun.⁴ Penyakit autoimun lebih sering terjadi pada wanita yang memiliki *seropositive Myasthenia gravis*.²⁰

Pemeriksaan *ice pack test* menunjukkan spesifisitas yang tinggi dan sensitif untuk mendiagnosis ptosis dan diplopia akibat *Myasthenia gravis*. Spesifisitasnya mencapai 98,3%. Secara umum sensitivitas *ice pack test* untuk mendiagnosis *Myasthenia gravis* adalah 93,33%. Namun, sensitivitas *ice pack test* pada *myasthenic ptosis* lebih baik bila dibandingkan diplopia, 92,3% banding 76,9%.²¹ El-Touky membandingkan antara *Ice pack test* dengan *single-fiber electromyography*, terdapat respon yang positif pada 85,7% pasien yang dilakukan pemeriksaan *ice pack test*.⁸ Keuntungan pemeriksaan ini yaitu noninvasif, mudah, murah, aman dan cepat.²²⁻³

Pemeriksaan *ice pack test* yang dilakukan di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo pada penelitian ini sebanyak 48 pasien dan hasilnya menunjukkan 100% positif. Perbaikan ptosis terjadi setelah aplikasi es pada kelopak mata disebabkan karena penurunan aktifitas *acetylcholinesterase* saat penurunan temperatur. Ellis meneliti 15 pasien dengan *ice pack test* menunjukkan 100% hasil positif.²¹⁻³

Sensitivitas *Cogan's eyelid twitch* relatif rendah yaitu 50% dengan angka prediksi positif 25%. Hasil yang positif dapat dicurigai suatu *Myasthenia gravis*.²⁴ Penelitian sebelumnya menunjukkan sensitivitas *cogan eyelid twitch* adalah 0,5 dan spesifitas 0,92.⁷ pada penelitian ini pemeriksaan *cogan eyelid twitch* paling rendah hasilnya, yaitu hanya 38,46% yang positif.

Edrophonium test merupakan pemeriksaan farmakologis untuk mendiagnosis *Myasthenia gravis* dengan sensitivitas 86% sampai 97% dan spesifisitas 83%.^{8,23} Pada penelitian ini, tidak ada pasien yang dilakukan pemeriksaan *edrophonium test*, karena tidak tersedianya pemeriksaan ini di Departemen Neurologi Rumah Sakit Hasan Sadikin. *Edrophonium test* atau *Tensilon test* cukup aman, namun beberapa efek samping dapat terjadi seperti hipotensi, bradikardi, *cardiac arrest* dan *respiratory distress*. Adanya potensial efek samping yang dapat timbul ini, maka *tensilon test* harus dilakukan di tempat yang memiliki fasilitas resusitasi yang lengkap.^{8,23}

Pemeriksaan farmakologi lain adalah *prostigmine test* dilakukan di bagian Neurologi Universitas Padjadjaran. Sebelas pasien dalam penelitian ini menunjukkan hasil positif. Menurut Hoyt sensitivitas *prostigmine test* adalah 70 – 94%.¹ *Neostigmine* tetes mata juga dapat digunakan untuk pemeriksaan penunjang *ocular Myasthenia gravis*. Respon positif setelah penetesan *neostigmine* akan terjadi peningkatan fisura palpebra. Tetes mata *neostigmine* cukup aman, mudah dan efektif untuk mendiagnosis *Myasthenia gravis*.²⁵

Pemeriksaan penunjang yang paling sensitif untuk *Myasthenia gravis* adalah *single fiber electromyography*, mencapai 99%.²⁶ Mittal melaporkan bahwa sensitivitas *single fiber electromyography* adalah 0,62-0,99 dan spesifitas 0,66-0,98. *Repetitive nerve stimulation* memiliki

spesifitas 0,89-0,98 dan sensitivitas 0,11-0,39.⁷ Hanya 2 pasien yang dilakukan pemeriksaan *electrophysiological* pada penelitian ini.

Pengobatan pada *Myasthenia gravis* dibagi menjadi 2 pendekatan berdasarkan patofisiologinya. Pertama meningkatkan jumlah *acetylcholine* yang terdapat di postsinaps dengan *acetylcholinesterase inhibitor*. Kedua bertujuan menurunkan ikatan antara reseptor *acetylcholine* terhadap antibodi dengan menggunakan imunosupresor.²⁷

Pada penelitian ini terdapat 37,5% pasien mendapatkan pengobatan *pyridostigmine*, dan 10,41% pasien mendapatkan pengobatan kombinasi *pyridostigmine* dengan *methylprednisolone*.

Pyridostigmine adalah pilihan utama dan mempunyai respon yang baik terhadap *Myasthenia gravis*. Pemberian kortikosteroid diduga dapat mencegah terjadinya *ocular Myasthenia gravis* menjadi *general Myasthenia gravis*.^{7,27}

Kelemahan dari penelitian ini adalah data pemeriksaan diagnostik pasien kurang seragam. Saran untuk penelitian berikutnya adalah pemeriksaan diagnosis dilakukan dengan lengkap sesuai formulir yang disarankan.

Pasien *Myasthenia gravis* di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo, lebih banyak terjadi pada wanita dengan usia rerata di bawah 50 tahun. Ptosis merupakan gejala yang paling umum ditemukan dan penyakit autoimun *thyroid disease* yang paling sering menyertai. Pemeriksaan *ice pack test* dapat digunakan untuk membantu mendiagnosis *Myasthenia gravis*. *Cholinesterase inhibitor* menjadi pilihan dalam pengobatan *Myasthenia gravis* di Pusat Mata Nasional Rumah Sakit Mata Cicendo.

DAFTAR PUSTAKA

1. Calvert PC. Disorder of neuromuscular transmission. Dalam: Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. Sixth edition. 2005. 1041-75

2. American Academy of Ophthalmology. Basic and Clinical Science Course Section 5 : Neuro Ophthalmology. San Fransisco. 2011-2012.
3. Allen JA, Scala S, Jones HR. Ocular myasthenia gravis in a senior population: diagnosis, therapy, and prognosis. *Muscle Nerve*. 2010;41: 379-84
4. Oopik M, Kaasik AE, Jakobsen J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 2003:1638-43
5. Meriggioli M dan Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009;8(5): 475-90
6. Zhang X, Yang M, Xu J, Zhang M, Lang B, Wang W, Vincent A. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:386-90
7. Mittal MK, Barohn RJ, Pasnoor M, McVey A, Herbelin L, Whittaker T dkk. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. *Journal of clinical neuromuscular disease*. 2011; Vol 7(1): 46-52
8. El-Toukhy E dan Hosni HH. A comparison between the ice test and single-fiber electromyography (SFEMG) in the diagnosis of ptosis caused by myasthenia gravis. *Middle east journal of ophthalmology*. 2007. Vol 14;2:51-3
9. Rastenyte D, Vaitkus A, Neverauskas R, Pauza V. Demographic-clinical profile of patients with *myasthenia gravis*. *Medicina*. 2002; Vol38(6): 611-6
10. Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, Nagane Y, Suzuki S dkk. Insights into the classification of myasthenia gravis. *PloS ONE*. 2014;9(9): e106757
11. Zivkovic S, Clemens P, Lacomis. Characteristics of late onset myasthenia gravis. *J Neurol*. 2012; 259: 2167-71
12. Vanderpluym J, Vajsar J, Jacob FD, Mah JK, Grenier D, Kolski H. Clinical characteristics of pediatric myasthenia:

- a surveillance study. *Pediatrics* 2013; 132:1-6
13. Kim JH, Hwang JM, Hwang YS, Kim KJ, Chae J. Childhood Ocular Myasthenia gravis. *American Academy of Ophthalmology*. 2003.1458-62
 14. Lai CH dan Tseng HF. Nationwide population-based epidemiological study of myasthenia gravis in Taiwan. *Neuroepidemiology*. 2010; 35: 66-71
 15. Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL. *Neuro-ophthalmology: diagnosis and management*. Saunders Elsevier. 2010. 471-7
 16. Matsuda M, Iijima ND, Nakamura A, Sekijima Y, Morita H, Matsuzawa S. Increase in incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan. *Internal medicine*. 2005.Vpl 44;6: 572-77
 17. Koppersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89: 1330-4
 18. Lok Wing, Asha, Helen. Myasthenia gravis in Singapore. *Neurol J Southeast Asia*. 2003; 8: 35-40
 19. Beekman, Kuks, Oosterhuis. Myasthenia gravis:diagnosis and follow up of 100 consecutive patients. *JNeurol*. 1997; 244: 112-8
 20. Mao ZF, Yang LX, Mo XA, Qin C, Lai YR, He NY dkk. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. *International journal of neuroscience*. 2011. 121: 121-9
 21. Chatzistefanou KL, Kouris T, Iliakis E, Piaditis G, Tagaris G, Katsikeris dkk. The ice pack test in the differential diagnosis of myasthenic diplopia. *Ophthalmology*. 2009. Vol 116;11: 2236-43
 22. Ellis FD, Hoyt Creig, Ellis FJ, Jeffery AR, Sondhi N. Extraocular muscle responses to orbital cooling (ice test) for ocular myasthenia gravis diagnosis. *Journal of AAPOS*, 2000. Vol 5;5: 271-81
 23. Diogo Fraxino, Rafael de Figueiredo, Aluisio Cláudio. Ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(1):96-98
 24. Van Stavern GP,Bhatt A, Haviland J, Black H. A prospective study assessing the utility of Cogan's lid twitch sign in patients with isolated unilateral or bilateral ptosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007;256: 84-5
 25. Salih MA, Salih MA, Mustafa AA, Oystreck DT dkk. Ocular neostigmine drops for diagnosis myasthenia gravis. *J Neurol Neurophysiol*. 2012.
 26. Sarrigiannis PG, Kennett RP, Read S, Farrugia ME, Single fiber EMG with a concentric needle electrode validation in myasthenia gravis. *Muscle nerve*. 2006;33:61-5
 27. Annapurni Jayam, Alok Dabi,Noha Solieman, Mohankumar Kurukumbi and Janaki Kalyanam. *Myasthenia Gravis: A Review*. Hindawi Publishing Corporation. *Autoimmune Diseases*. 2012