

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۲ شماره ۳ مرداد و شهریور ۱۳۸۹ صفحات ۱۲-۷

تعیین آنتی ژنهای HLA-I در بیماران مبتلا به میاستنی گراویس

هرمز آیرملو: گروه بیماریهای مغز و اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نویسنده رابط:
E-mail: ayromlough@tbzmed.ac.ir

جعفر مجیدی: گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
صفا نجمی: گروه بیماریهای مغز و اعصاب، بیمارستان امام رضا، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
ابوالفضل حاتمی: گروه بیماریهای مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
مهدی اناری: دانشجوی رشته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۸/۲۸، پذیرش: ۸۸/۹/۳۰

چکیده

زمینه و اهداف: گرچه پاتوژنز بیماری میاستنی گراویس نسبتاً بخوبی مشخص شده است، ولی مکانیسم القاء پاسخ ایمنی ناشناخته است. استعداد ژنتیکی نسبت به بیماری بارها گزارش شده است و بر اساس تظاهرات بالینی بیماران متفاوت می باشد. رابطه بین وجود یا غیبت برخی انواع خاص HLA (Human leukocyte antigen) با بیماری یا شدت آن نیز گزارش شده است؛ هدف از این مطالعه، یافتن آنتی ژنهای کلاس یک HLA-I در بیماران مبتلا به میاستنی گراویس است.

مواد و روشها: در یک مطالعه مورد-شاهدی، ۵۰ بیمار مبتلا به میاستنی گراویس تاییدشده و ۵۰ فرد سالم (دهنده کلیه) همسان از نظر جنسی طی ۱۸ ماه بررسی شدند. انواع مختلف HLA-I بررسی و بین دوگروه مورد و شاهد مقایسه گردید. رابطه بین دوز تجویزی آنتی کولین استراز و انواع مختلف HLA-I ارزیابی شد.

یافته‌ها: درصد فراوانی HLA-I از نوع A9 (OR=۷/۷۳)، A29 (OR=۱۰/۷۶)، B8 (OR=۰/۸۸)، B53 (OR=۸/۸۱) و BW4 (OR=۶/۵۰)، در بیماران میاستنی گراویس بطور معنی داری بیشتر بود. از سوی دیگر درصد فراوانی HLA-I از نوع BW6 (OR=۰/۱۰) و B5 (OR=۰/۲۶۳) در همان گروه بطور معنی داری کمتر بود. دوز آنتی کولین استراز تجویز شده در بیماران با HLA-I از نوع A2 و A3 بطور معنی داری بیشتر بود. سن آغاز بیماری در افراد دارای HLA-A2 بطور معنی داری کمتر بود. در بیماران مونث درصد فراوانی HLA-BW6+ بطور معنی داری در مقایسه با افراد مذکر بیشتر است.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج مطالعه ما، رابطه معنی داری بین انواعی از HLA-I و میاستنی گراویس وجود دارد.

کلمات کلیدی: میاستنی گراویس، آنتی ژن لوکوسیت انسانی، بیماری خودایمنی.

مقدمه

روماتوئید یا لوپوس اریتماتوی سیستمیک همراه است. این بیماری با ضعفهای عضلانی نوساندار و خستگی زودرس عضلات ارادی مشخص می شود (۱). انسیدانس آن در آمریکا ۵ تا ۱۰ مورد از یک میلیون نفر در سال است. میاستنی

میاستنی گراویس نوعی از بیماریهای عصبی است که باعث مشکلات حرکتی و ضعف عضلانی می شود و در آن اختلال در هدایت عصبی عضلانی وجود دارد (۱). در هر سنی ایجاد شده و گاهی اوقات با تومور تیموسی، تیروتوکسیکوز، آرتريت

ترتیب که بیماران با تشخیص میاستنی گراو جهت تعیین آنتی ژنهای HLA به آزمایشگاه ایمنولوژی بیمارستان امام رضا(ع) هدایت شده و خون دفیبرینه یا هپارینه تهیه گردیده و با استفاده از فایکول-های پاک با دانسیته ۱/۰۷۷، لکوسیت ها جداسازی شدند. لکوسیت ها به میکروپلیت های تراساکی حاوی آنتی بادی های مختلف ضد آنتی ژن های مختلف لکوسیتی اضافه شدند تا در اثر انکوباسیون کمپلکس آنتی ژن و آنتی بادی احتمالی تشکیل گردد که در این صورت با اضافه نمودن کمپلمان خرگوش در نهایت MAC یا کمپلکس مهاجم غشایی تشکیل گردیده و با اضافه کردن رنگ حیاتی مثل ائوزین به درون لکوسیت نفوذ کرده و فرمالین جهت ختنی سازی اثر اضافی ائوزین اضافه شده و قرائت در زیر میکروسکوپ معکوس آنتی ژنهای HLA-I مرتبط با میاستنی گراو در مقایسه با شاهد تعیین گردید. تیپ های مختلف HLA-I مورد ارزیابی قرار گرفته و بین دو گروه مقایسه شدند. لازم به تذکر است دو گروه مورد و شاهد از نظر جنسیت همسان (matched) بودند. و هیچکدام از افراد مورد و شاهد سابقه بیماری خودایمنی نداشتند.

از تمام بیماران جهت خونگیری و انجام آزمایش رضایت نامه کتبی اخذ شد.

متغیرهای مربوط به گروه مورد شامل: سن آغاز بیماری، سابقه بستری در بخش مراقبت ویژه، دفعات بستری در بخش مراقبت ویژه (Intensive Care Unit)، کلاس اوسرمن، سابقه خانوادگی مثبت، سابقه تیمکتومی، سابقه دریافت ایمنوگلوبولین وریدی، سابقه پلاسمافرز، دریافت پیریدوستیگمین و دوز آن، دریافت پردنیزولون و دوز آن، دریافت آزاتیوپرین و دوز آن و تست میاستنی مثبت بودند.

در هر دو گروه مورد و شاهد جنسیت، سن، HLA (A1, A2, A3, A9, A11, A24, A29, A30, B5, B7, B8, B12, B22, B27, B35, B51, B53, BW4, BW6, CW3, CW4, CW7) تحت بررسی قرار گرفتند.

لازم به تذکر است فرم مربوط به دسته بندی اوسرمن در ضمیمه موجود نبود. داده های به دست آمده بصورت میانگین \pm انحراف معیار و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه آماری بکار رفته SPSS™ نسخه ۱۵ است. مقایسه در مورد متغیرهای کیفی توسط Contingency Tables و با استفاده از Chi-Square Test و یا Fisher's Exact Test بر حسب شرایط صورت گرفته است.

در مورد متغیرهای کمی مقایسه با استفاده از Student T-test صورت گرفته است. در تمامی موارد مورد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن $P \leq 0.05$ از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

گراویس بیشتر بیماری زنان جوان و مردان با سن بالاتر است. در پایین ۴۰ سال در خانم ها و در بالای ۴۰ سال در آقایان بیشتر دیده می شود (۲). در این بیماری تمایل به درگیری عضله چشمی خارجی و سایر عضلات جمجمه ای شامل عضلات ماضغه و صورتی و حلقی و حنجره ای وجود دارد. عضلات تنفسی و اندام ها نیز مبتلا می شوند. ضعف در پروگزیمال بیشتر از دیستال است. ضعف عضلانی در این بیماری به بلوک متغیر انتقال عصبی عضلانی مربوط است که علت آنهم کاهش با واسطه مکانیسم های ایمنی در تعداد گیرندههای استیل کولین می باشد. اختلال مشابهی در بیمارانی که برای درمان آرتريت روماتوئید پنی سیلامین دریافت می کنند دیده می شود که غالباً با قطع دارو برطرف می شود. از نظر بالینی شروع بیماری معمولاً تدریجی است، این اختلال گاهی اوقات با عفونت همزمان که منجر به تشدید علائم می گردد آشکار می شود. همچنین تشدید علائم در حاملگی یا پیش از قاعدگی عارض می شود. میاستنی سیر پیش رونده ای دارد (۱،۲). یکی از روشهای بررسی پیش آگهی بیماران مبتلا به میاستنی گراویس، تعیین نوع HLA در این بیماران است (۲). با توجه به وجود ارتباط بین HLA و بیماریهای مختلف از جمله میاستنی گراویس و با توجه به شرایط و ویژگی ژنتیکی خاص هر منطقه و نیز با توجه به اینکه تاکنون چنین مطالعه ای در این منطقه انجام نشده، بررسی حاضر انجام یافت.

مواد و روشها

در یک مطالعه مورد-شاهدی (case-control)، ۵۰ بیمار مبتلا به میاستنی گراویس (گروه مورد) و ۵۰ فرد فاقد این بیماری (گروه شاهد) از نظر وجود آنتی ژن های سازگاری نسجی (HLA) مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند. افراد گروه شاهد از میان مراجعین جهت اهدای کلیه با رعایت گروه سنی و جنسی انتخاب شدند. این افراد با توجه به مراجعه جهت اهدای کلیه از نظر بسیاری از بیماریهای سیستمیک و متابولیک و عفونی بررسی شده بودند. مکان انجام پژوهش بخش مغز و اعصاب بیمارستان امام رضا (ع) تبریز و کلینیک های تخصصی دانشگاه (شیخ الرئیس و بزرگمهر) بود.

مدت انجام مطالعه فعلی ۱۸ ماه بود که از اول اردیبهشت ماه سال ۱۳۸۶ هجری - شمسی لغایت اول آبان ماه سال ۱۳۸۷ جمع آوری اطلاعات اولیه و تجزیه و تحلیل داده ها صورت پذیرفته است.

۵۰ بیمار تشخیص داده شده میاستنی گراویس از نظر کلینیکال و پاراکلینیکال (گروه مورد) و ۵۰ فرد فاقد این بیماری (گروه شاهد) بصورت جهت دار انتخاب شده و سپس از نظر سیستم HLA-I مورد آزمایش قرار می گیرند. بدین

یافته‌ها

۵۰ بیمار در گروه مورد (مبتلا به میاستنی گراویس) و ۵۰ نفر در گروه شاهد از نظر متغیرهای ذکر شده تحت بررسی قرار گرفتند.

در گروه مورد سن شروع بیماری بطور متوسط ۳۹/۰۸±۱۵/۶۶ (۷۲-۱۲) سال بود. ۲۰٪ (۴۰٪) نفر در این گروه سابقه بستری در ICU داشتند و دفعات بستری بطور متوسط ۰/۷۶±۱/۳۰ (۷-۰) دفعه بود.

از میان بیماران ۸ (۱۶٪) نفر در کلاس ۱ اوسرمن بودند. ۲۶ (۵۲٪) نفر در کلاس ۲ و ۱۳ (۲۶٪) مورد در کلاس ۳ و ۳ (۶٪) مورد در کلاس ۴ بودند. ۲ (۴٪) نفر در گروه مورد سابقه خانوادگی مثبت و ۲۷ (۵۴٪) نفر سابقه تیمکتومی داشتند. در این گروه ۹ نفر (۱۸٪) سابقه دریافت ایمونوگلوبولین وریدی و ۲۵ نفر (۵۰٪) سابقه پلاسمافرز داشت. تمام ۵۰ نفر این گروه پیریدوستیگمین گرفته بودند که در این میان ۳ (۶٪) نفر ۶۰ میلی گرم در روز، ۸ (۱۶٪) نفر ۱۲۰ میلی گرم در روز، ۹ (۱۸٪) نفر ۱۸۰ میلی گرم در روز، ۱۹ (۳۸٪) مورد ۲۴۰ میلی گرم در روز، ۱ (۲٪) نفر ۳۰۰ میلی گرم در روز، ۸ (۱۶٪) مورد ۳۶۰ میلی گرم در روز و ۲ (۴٪) نفر ۴۸۰ میلی گرم در روز پیریدوستیگمین دریافت کرده بودند.

در همین گروه ۳۹ نفر (۷۸٪) پردنیزولون دریافت کرده بودند که از این میان ۱۴ (۲۸٪) نفر ۵ میلی گرم در روز، ۱۳ (۲۶٪) نفر ۱۰ میلی گرم در روز، ۳ (۶٪) نفر ۱۵ میلی گرم در روز، ۳ (۶٪) نفر ۲۵ میلی گرم در روز، ۴ نفر (۸٪) ۵۰ میلی گرم در روز، ۱ (۲٪) نفر ۶۰ میلی گرم در روز، ۱ (۲٪) نفر ۱۰۰ میلی گرم در روز پردنیزولون گرفته بودند.

۳۰ (۶۰٪) نفر از بیماران گروه مورد، آزاتیوپرین دریافت کرده بودند که از میان آنها ۱ (۲٪) مورد ۵۰ میلی گرم در روز، ۲۳ (۴۶٪) مورد ۱۰۰ میلی گرم در روز، ۵ (۱۰٪) مورد ۱۵۰ میلی گرم در روز، ۱ (۲٪) مورد ۲۰۰ میلی گرم در روز آزاتیوپرین گرفته بود.

(۹۰٪) نفر از بیماران در گروه مورد، تست میاستنی مثبت داشتند. در هر گروه مورد و شاهد ۱۹ (۳۸٪) بیمار مذکر و ۳۱ (۶۲٪) بیمار مونث بودند که از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P=1$).

متوسط سنی بیماران در گروه مورد ۴۲/۸۶±۱۵/۶۳ (۶۰-۲۰) سال و در گروه شاهد ۴۲/۱۲±۱۲/۶۷ (۶۰-۲۰) سال بود و از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/79$).

در گروه مورد ۹ (۱۸٪) نفر و در گروه شاهد ۱۰ (۲۰٪) نفر HLA-A1 داشتند و از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/799$).

HLA-A2 در گروه مورد در ۲۷ (۵۴٪) نفر و در گروه شاهد در ۲۰ (۴۰٪) نفر یافت شد که از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/16$).

HLA-A3 در گروه مورد ۱۰ (۲۰٪) مورد و در گروه شاهد در ۹ (۱۸٪) نفر وجود داشت و از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/79$).

HLA-A9 در گروه مورد در ۱۶ نفر و در گروه شاهد در ۳ نفر یافت شد. درصد فراوانی موارد HLA-A9+ در گروه MG بطور معنی دار بیشتر است ($P=0/001$ ، $1/99-27/32$ ، $OR=7/37$ ؛ $95\%CI$).

HLA-A11 در گروه بیمار در ۸ (۱۶٪) نفر و در گروه شاهد در ۵ (۱۰٪) نفر پیدا شد که از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/37$).

HLA-A24 در گروه مورد در ۷ (۱۴٪) نفر و در گروه سالم در ۲ (۴٪) مورد وجود داشت که از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/16$).

HLA-A29 در گروه بیمار در ۹ نفر و در گروه سالم در ۱ نفر دیده شد. درصد فراوانی موارد HLA-A29+ در گروه MG بطور معنی دار بیشتر است ($P=0/008$ ، $1/31-88/47$ ، $OR=10/76$ ؛ $95\%CI$).

HLA-A30 در گروه مورد در ۷ (۱۴٪) نفر و در گروه سالم در ۱ (۲٪) نفر دیده شد و از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/059$).

HLA-B5 در گروه بیمار در ۸ مورد و در گروه سالم در ۲۱ نفر یافت شد. درصد فراوانی موارد HLA-B5+ در گروه MG بطور معنی دار کمتر است ($P=0/004$ ، $0/103-0/675$ ، $OR=0/263$ ؛ $95\%CI$).

HLA-B7 در گروه بیمار در ۳ (۶٪) مورد و در گروه سالم در ۲ (۴٪) نفر دیده شد و از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P=1$).

HLA-B8 در گروه بیمار ۶ نفر و در گروه سالم دیده نشد. درصد فراوانی موارد HLA-B8+ در گروه MG بطور معنی دار بیشتر است ($p=0/027$ ، $0/794-0/975$ ؛ $95\%CI$ ؛ $OR=0/88$).

HLA-B12 در گروه بیمار ۸ (۱۶٪) مورد و در گروه سالم ۹ (۱۸٪) مورد بود و از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/790$).

HLA-B22 در گروه بیمار ۸ (۱۶٪) مورد و در گروه سالم ۴ (۸٪) مورد بود که از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/218$).

HLA-B27 در گروه بیمار ۹ (۱۸٪) مورد و در گروه سالم ۵ (۱۰٪) مورد بود و از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/249$).

سن آغاز بیماری در موارد HLA-A2+ بطور معنی داری کمتر و در موارد HLA-A11+ و HLA-BW4+ بطور معنی داری بیشتر است. در سایر موارد تفاوت معنی دار مشاهده نگردید.

از نظر کلاس اوسرمن بین انواع آنتی ژنها تفاوت معنی دار آماری مشاهده نگردید.

به لحاظ سابقه بستری در بخش مراقبتهای ویژه تفاوت معنی دار آماری بین بیماران با گروههای مختلف آنتی ژنی مشاهده نگردید. لازم به تذکر است بعلت کم بودن حجم نمونه امکان بررسی رابطه مثبت شدن HLA با دفعات بستری در ICU مقدور نگردید.

همینطور موارد HLA+ را براساس دوز پیریدوستیگمین در دو گروه با دریافت پیریدوستیگمین پایین (۱۸۰-۶۰ میلی گرم در روز) و بالا (بیش از ۱۸۰ میلی گرم در روز) مقایسه نمودیم. بر این اساس موارد HLA-A2+ و HLA-A3+ در گروه گیرنده دوز بالای پیریدوستیگمین بطور معنی داری بیشتر بود. در سایر موارد تفاوت معنی دار مشاهده نگردید.

موارد HLA+ را بر اساس دریافت پردنیزولون، در دو گروه با عدم دریافت پردنیزولون یا دوز پایین آن (۵ میلی گرم در روز) و دوز بالای ۵ میلی گرم در روز مقایسه کردیم. بر این اساس موارد HLA-B22+ در گروه گیرنده دوز بالا بطور معنی داری بیشتر و HLA-B53+ بطور معنی داری کمتر بود. در سایر موارد تفاوت معنی دار مشاهده نگردید.

بحث

ما در این مطالعه به بررسی رابطه آنتی ژنهای HLA-I و بیماری میاستنی گراویس (Myasthenia gravis) در منطقه آذربایجان شرقی پرداختیم. در مقایسه ۵۰ فرد بیمار و ۵۰ فرد سالم، درصد فراوانی آنتی ژنهای HLA-A9، HLA-A29، HLA-B8، HLA-B53 و HLA-BW4 در گروه بیمار بطور معنی داری بیشتر و درصد فراوانی آنتی ژنهای HLA-B5 و HLA-BW6 بطور معنی داری در این گروه بطور معنی داری کمتر بود.

HLA-B35 در گروه بیمار ۱۸ (۳۶٪) مورد و در گروه سالم ۱۰ (۲۰٪) مورد بود و از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دوگروه وجود نداشت (P=۰/۰۷۵).

HLA-B51 در گروه بیمار ۷ (۱۴٪) مورد و در گروه سالم ۱ (۲٪) مورد بود و از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دوگروه وجود نداشت (P=۰/۰۵۹).

HLA-B53 در گروه بیمار در ۱۸ نفر و در گروه NL در ۳ مورد دیده شد. درصد فراوانی موارد HLA-B53 در گروه MG بطور معنی دار بیشتر است (P<۰/۰۰۱، ۲/۳۹-۳۲/۴۱، OR=۸/۸۱؛ ۹۵٪CI:).

HLA-BW4 در گروه MG در ۱۸ مورد و در گروه ۴ مورد وجود داشت. درصد فراوانی موارد HLA-BW4+ در گروه MG بطور معنی دار بیشتر است (P=۰/۰۰۱، ۲۰/۹۲-، OR=۶/۵۰؛ ۹۵٪CI: ۲/۰۰).

HLA-BW6 در گروه بیمار ۷ مورد و در گروه سالم ۳۱ مورد دیده شد. درصد فراوانی موارد HLA-BW6+ در گروه MG بطور معنی دار کمتر است (P<۰/۰۰۱، ۰/۲۷-۰/۴۱، OR=۰/۱؛ ۹۵٪CI:).

HLA-CW3 در گروه بیمار ۹ (۸٪) مورد و در گروه سالم ۸ (۱۶٪) مورد وجود داشت و از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دوگروه وجود نداشت (P=۰/۷۹۰).

HLA-CW4 در گروه بیمار ۲۷ (۵۴٪) مورد و در گروه سالم ۲۸ (۵۶٪) مورد وجود داشت و از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دوگروه وجود نداشت (P=۰/۸۴۱).

HLA-CW7 در گروه بیمار ۱۵ (۳۰٪) مورد و در گروه سالم ۲۲ (۴۴٪) مورد وجود داشت که از این نظر تفاوت معنی دار آماری بین دوگروه وجود نداشت (P=۰/۱۴۷).

در گروه بیمار، متغیرهای دیگری شامل جنسیت، سن آغاز بیماری، کلاس اوسرمن و سابقه بستری در بخش مراقبتهای ویژه نیز بر اساس وضعیت HLA بررسی شد.

مشاهده شد که از نظر جنسیت درصد فراوانی HLA-BW6+ در افراد مونث بطور معنی داری بیشتر است. در سایر موارد تفاوت معنی دار مشاهده نگردید.

جدول فراوانی موارد HLA+ با تفاوت معنی دار بین دو گروه مبتلا به میاستنی گراویس و سالم.

آنتی ژن	گروه بیمار (N=۵۰)	گروه سالم (N=۵۰)
HLA-A9	۳۲٪ (۱۷)	۶٪ (۳)
HLA-A29	۱۸٪ (۹)	۲٪ (۱)
HLA-B5	۱۶٪ (۸)	۴۲٪ (۲۱)
HLA-B8	۱۲٪ (۶)	۰٪ (۰)
HLA-B53	۳۶٪ (۱۸)	۶٪ (۳)
HLA-BW4	۳۶٪ (۱۸)	۸٪ (۴)
HLA-BW6	۱۴٪ (۷)	۶۲٪ (۳۱)

وجود آنتی ژن HLA-B8 و رابطه معکوسی بین وجود آنتی ژن های HLA-A9, HLA-A11, HLA-A29 و HLA-A29 با بیماری میاستنی گراویس وجود دارد (۱۳).

در اینجا نیز نقطه اشتراک نتایج دو مطالعه HLA-B8 می باشد؛ ولی نکته جالب توجه، نتایج معکوس دو مطالعه در مورد HLA-A9 و HLA-A29 می باشد؛ بگونه که در مطالعه ما این دو آنتی ژن نقش مستعدکننده به بیماری داشته اند و در مطالعه مذکور، نقش حفاظت کننده برای آنها در نظر گرفته شده است. نشان داده شده است که تفاوت های آلی در این زمینه ممکن است وجود داشته باشد، بگونه ای که زیرگروهی از آنتی ژن HLA خاص نقش مستعدکننده و زیرگروه دیگر از همان آنتی ژن نقش محافظتی بر علیه میاستنی گراویس ایفاء نماید (۱۱).

بنابراین جهت رسیدن به نتایج قطعی در این زمینه بایستی مطالعات جامع تر و تکمیل تری در این زمینه صورت گیرد. بررسی نقش HLA-II نیز از اهمیت ویژه ای برخوردار است (۱۴).

از سوی دیگر وجود تفاوت های جغرافیایی و نژادی از این نظر خود منجر به نتایج مختلف در این زمینه می شود (۱۴).

آنچه که از نتایج مطالعات مختلف اشاره شده برمی آید، این است که رابطه بین HLA-B8 و بیماری میاستنی گراویس نقطه مشترک بسیاری از بررسی هاست، در حالیکه در سایر موارد تفاوت های گسترده ای وجود دارد (۱۵).

در مطالعه ما میزان دوز مصرفی آنتی کولین استراز در بیماران دارای HLA-A2+ و HLA-A3+ بطور معنی داری بیشتر از سایر بیماران است؛ با این وجود رابطه معنی داری بین وجود HLA خاص با کلاس اوسرمن و سابقه پذیرش در ICU وجود ندارد.

در یک مطالعه رابطه ای بین HLA خاص و شدت بیماری میاستنی گراویس نیافتند (۱۶).

انجام مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتر در این زمینه کمک کننده خواهد بود. ما همچنین در این بررسی نشان دادیم که سن آغاز بیماری در افراد دارای HLA-A2+ در مقایسه با سایر بیماران بطور معنی داری کمتر است. همچنین در بیماران مونث درصد فراوانی HLA-BW6+ بطور معنی داری بیشتر بوده است. در این زمینه نیز نتایج مطالعات مختلف متغیر است. در چندین بررسی نشان داده شده است که وجود آنتی ژنهای HLA-A1, HLA-B1, HLA-B8 و HLA-DR3 پیش بینی کننده آغاز زودرس بیماری میاستنی گراویس بوده، همچنین در افراد مونث بطور معنی داری شایع تر از بیماران مذکر می باشند (۲۰-۱۵، ۱۱).

در یک مطالعه در ونزوئلا نشان داده شد که بین آنتی ژن های HLA-A31, HLA-B8, HLA-B39, HLA-B40, HLA-C15 و HLA-C17 و ایجاد بیماری میاستنی گراویس رابطه مستقیم وجود دارد، در حالی که درصد فراوانی آنتی ژنهای HLA-A1 و HLA-B1 بطور معنی داری در گروه بیمار کمتر از گروه سالم است (۵).

همان گونه که ملاحظه می گردد، نقطه اشتراک نتایج مطالعه ما با مطالعه اشاره شده، رابطه مستقیم حضور آنتی ژن HLA-B8 و بیماری میاستنی گراویس می باشد؛ در حالی که در سایر یافته ها مشابهت وجود ندارد.

در مطالعه ای در جامائیکا، آنتی ژنهای HLA-A2, HLA-B8, HLA-B13 و HLA-DQW4 با بیماری میاستنی گراویس رابطه مستقیم و آنتی ژن های HLA-DR2, HLA-A9 و HLA-B5 رابطه معکوس (محافظت کننده) داشته اند (۶).

در مقایسه با نتایج این مطالعه، نقاط مشترک ما شامل ارتباط مستقیم آنتی ژن HLA-B8 و ارتباط معکوس آنتی ژن HLA-B5 با بیماری میاستنی گراویس می باشد.

در مطالعه ای در چین، بین آنتی ژن های HLA-DR9, HLA-BW46 و HLA-DQW3 و بیماری میاستنی گراویس رابطه مستقیم وجود داشته است (۷).

در این مورد نیز یافته مشترکی بین این مطالعه و مطالعه وجود نداشته است. در یک مطالعه بر روی سیاهپوستان آمریکایی نشان دادند که رابطه مستقیمی بین وجود آنتی ژن های HLA-DR5, HLA-B8, HLA-A1 و بیماری میاستنی گراویس مشاهده می گردد (۸).

در مطالعه ای در ترکیه نشان داده شد که رابطه مستقیمی بین وجود آنتی ژن های HLA-DR3, HLA-B8, HLA-A1 و HLA-A2 و بیماری میاستنی گراویس مشاهده می گردد (۹).

در اینجا نیز نقطه اشتراک نتایج دو مطالعه مذکور با بررسی ما HLA-B8 بوده است. در یک مدل حیوانی نشان داده شد که بین حضور آنتی ژنهای HLA-A1 و HLA-B1 با بیماری میاستنی گراویس وجود دارد (۱۰).

در یک مطالعه در سوئد رابطه معکوسی بین HLA-A1 و بیماری میاستنی گراویس گزارش کردند (۱۱).

همان گونه که ملاحظه می گردد، یافته مشترکی بین این سه مطالعه اخیر و بررسی ما وجود ندارد.

در یک مطالعه در ایران بر روی ۳۵ بیمار مبتلا به میاستنی گراویس و ۶۹ فرد سالم، نشان دادند که رابطه مستقیمی بین وجود HLA-B8 و HLA-B51 و رابطه معکوسی بین وجود آنتی ژن HLA-B7 با میاستنی گراویس وجود دارد (۱۲).

در اینجا نیز نقطه اشتراک نتایج دو مطالعه HLA-B8 می باشد.

از سوی دیگر، در یک مطالعه دیگر در ایران بر روی ۴۴ بیمار و ۱۰۰ فرد سالم نشان دادند که رابطه مستقیمی بین

HLA-A9، HLA-BW4 و HLA-B8؛ و بیشترین تاثیر حفاظت کننده بترتیب در HLA-B5 و HLA-BW6 وجود دارد. میزان دوز مصرفی آنتی کولین استراز در بیماران دارای HLA-A2+ و HLA-A3+ بطور معنی داری بیشتر از سایر بیماران است؛ با این وجود رابطه معنی داری بین وجود HLA خاص با کلاس اوسرمن و سابقه پذیرش در ICU وجود ندارد. سن آغاز بیماری در افراد دارای HLA-A2+ در مقایسه با سایر بیماران بطور معنی داری کمتر است. در بیماران مونث درصد فراوانی HLA-BW6+ بطور معنی داری بیشتر است.

بنظر می رسد همان تنوع موجود در مورد آنتی ژن های HLA در رابطه با بیماری میاستنی گراویس در این زمینه نیز وجود دارد.

نتیجه گیری

درصد فراوانی موارد HLA-A9+، HLA-A29+، HLA-B8+، HLA-B53+ و HLA-BW4+ در بیماران دچار میاستنی گراویس بطور معنی داری بیشتر از گروه طبیعی و درصد فراوانی موارد HLA-B5+ و HLA-BW6+ بطور معنی دار کمتر از گروه طبیعی است. بر این اساس بیشترین تاثیر مستعدکننده بیماری میاستنی گراویس بترتیب در HLA-B53،

References:

- Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. *Clinical Neurology*. 5th ed. USA, McGraw Hill, 2002; PP: 143-147
- Yale University Neurology Staff. *Myasthenia Gravis*. 1st ed. USA, Yale University Pub, 2008; PP: 5.
- Benjamini E, Coico R, Sunshine G. *Immunology*. 4th ed. USA, Churchill Livingstone, 2000; PP: 123-129.
- Engel AG, Franzini-Armstrong C. *Myology: Basic and Clinical*. 2nd ed London, Elsevier, 1994; PP: 1769-1797.
- Fernandez MT, Vargas V, Montagnani S, Cotua M, Ogando V, Layrisse Z. HLA class II and class I polymorphism in Venezuelan patients with myasthenia gravis. *Hum Immunol* 2004; **65**(1): 54-59.
- Barton EN, Smikle M, Morgan OS. Myasthenia gravis and HLA phenotypes in Jamaicans. *South Med J* 1992; **85**(9): 904-906.
- Chu HC, Hsieh RP, Hsieh KH. Association of HLA antigens with myasthenia gravis in Chinese on Taiwan. *Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi* 1990; **23**(1): 12-18.
- Christiansen FT, Pollack MS, Garlepp MJ, Dawkins RL. Myasthenia gravis and HLA Antigens in American blacks and other races. *J Neuroimmunol* 1994; **7**(2-3): 121-129.
- Dönmez B, Ozakbas S, Oktem MA, Gedizlioglu M, Coker I, Genc A, et al. HLA genotypes in Turkish patients with myasthenia gravis: comparison with multiple sclerosis patients on the basis of clinical subtypes and demographic features. *Hum Immunol*, **65**(7), 2004, 752-757.
- Raju R, Zhan WZ, Karachunski P, Conti-Fine B, Sieck G, David C. Polymorphism at the HLA-DQ locus determines susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1998; **160**: 4169 - 4174.
- Hjelmstrom P, Giscombe R, Lefvert AK, Pirskanen R, Kockum I, Landin-Olsson M, et al. Different HLA-DQ are positively and negatively associated in Swedish patients with myasthenia gravis. *Autoimmunity* 1995; **22**: 59-63.
- Yousefipour GH, Shoushtari Pour J, Hodjati H, Ghaderi A. Association of HLA class I Ag with myasthenia gravis in southern Iran. *Iran J Med Sci* 1998; **22**: 149-150.
- Shafa M, Vakilian A, Hmadi kohneli J. Relation between myasthenia gravis with HLA type in patients of Kerman shafa hospital. *J Hormozghan* 1383; **8** (3): 125-128.
- Yang B, McIntoch KR, Drachman DB. How subtle differences in MHC class II affect the severity of experimental myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; **86**: 45-50.
- Rowland P. *Merritt's Neurology*. 10th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1998; PP: 721-726.
- Evoli A, Batocchi AP, Lo Monaco M, Servidei S, Padua L, Majolini L, et al. Clinical heterogeneity of seronegative myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 1996; **6**: 155-159.
- Carlsson B, Wallin J, Pirskanen R, Matell G, Smith CIE. Different HLA DR-DQ associations in subgroups of idiopathic myasthenia gravis. *Immunogenetics* 1990; **31**: 285-289.
- Vieira ML, Caillat-Zuchman S, Gajdos P, Cohen-Kaminsky S, Casteur A, Bach JF. Identification by genomic typing of non-DR3 HLA class II genes associated with myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1993; **47**: 115-119.
- Kaul R, Shenoy M, Christadoss P. The role of major histocompatibility complex genes in myasthenia gravis and experimental autoimmune myasthenia gravis pathogenesis. *Adv Neuroimmunol* 1994; **4**: 387-391.
- Machens A, Loliger C, Pichlmeier U, Emskotter T, Busch C, Izbicki JR. Correlation of thymic pathology with HLA in myasthenia gravis. *Clin Immunol* 1999; **91**: 296-302.