

مجله دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

سال ۶۲، شماره ۱۰، صفحات ۸۰۲ تا ۸۰۸، (۱۳۸۳)

ارزش تشخیصی تیتراکتیبادی ضد رسپتور استیل کولین در

تشخیص بیماری میاستنی گراویس

بیمارستان دکتر شریعتی، ۸۱-۱۳۸۲

دکتر افشین لطیفی صوفی (دستیار)*، دکتر علی اکبر امیرزرگر (دانشیار)*، دکتر شهریار نفیسی (استادیار)**

* گروه ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

** گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: بیماری میاستنی گراویس یک بیماری اتوایمون است که به علت علائم بالینی متنوع در تشخیص افتراقی بسیاری از بیماریهای عصب و عضله قرار میگیرد. بررسی ارزش اخباری مثبت، حساسیت، اختصاصی بودن تست آنتیبادی ضد رسپتور استیل کولین در تشخیص بیماری میاستنی گراویس و همچنین از طرفی بررسی ارتباط تیتراکتیبادی با سن، جنس، فرم بیماری اعم از چشمی یا ژنرالیزه و شدت بیماری از نظر طبقه‌بندی Osserman، هدف اصلی این مطالعه را تشکیل میدهد.

مواد و روش‌ها: طی سالهای ۸۲-۱۳۸۱ از تعداد ۵۴ بیمار مبتلا به میاستنی گراویس (بر اساس تاریخچه مثبت؛ افت ۱۰٪ آمپلیتود پتانسیل حرکتی عضله پس از تحریک الکتریکی ۳ هرتز یا تست تنسیلون مثبت) و ۵۴ فرد گروه کنترل نمونه خون گرفته شده و توسط روش رادیوایمونوآسی تیتراکتیبادی بررسی گردید. نتایج از طریق آزمون‌های آماری χ^2 -test, T test non parametric, Spearman, Roc curve آنالیز شد.

یافته‌ها: ارزش اخباری تست در فرم چشمی ۵۰٪ و در فرم ژنرالیزه ۷۹/۲٪ بود. حساسیت تست در نقطه cut of point $0.25 \text{ nmol/l} = 75\%$ و اختصاصی بودن آن ۱۰۰٪ بود. تیتراکتیبادی با فرم بیماری ارتباط آماری معنی‌دار داشت ولی با شدت بیماری، سن و جنس بیماران ارتباط نداشت.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: بررسی تیتراکتیبادی ضد رسپتور استیل کولین یک تست تشخیصی خوب برای تشخیص بیماری میاستنی گراویس است و تیتراکتیبادی در فرم ژنرالیزه بیماری بیشتر از فرم چشمی آن است ولی سن، جنس و شدت در تیتراکتیبادی تأثیر ندارد.

مقدمه

بعمل گوناگون این تست انجام نشده است بنابراین تصویری از ارزش اخباری مثبت؛ حساسیت و اختصاصی بودن این تست در بیماران ایرانی وجود نداشت و همچنین در مورد ارتباط تیترا آنتی‌بادی با سن؛ جنس بیماران و از طرف دیگر با شدت و فرم بیماری در بیماران ایرانی تا کنون مطالعه‌ای انجام نشده بود لذا مطالعه‌ای در این رابطه طراحی و به اجرا در آمد.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه بصورت بررسی تستها یا process research می‌باشد.

جمعیت مورد مطالعه

تعداد ۵۴ بیمار مبتلا به بیماری میاستنی گراویس (که در آنها تشخیص بیماری بر اساس تاریخچه بالینی و معاینه؛ تست الکتروفیزیولوژیکا RNS مثبت و همچنین تست تنسیلون مثبت بوده است) و از دی ماه ۱۳۸۱ الی دی ماه ۱۳۸۲ به بخش و درمانگاه بیمارستان شریعی تهران مراجعه کرده بودند و همچنین به همین تعداد افرادی بعنوان گروه کنترل انتخاب شدند.

معیارهای ورود(مربوط به بیماران)

۱- افراد می‌توانستند از هر سن یا هر جنس باشند.

۲- تمامی این افراد تست تنسیلون یا تست RNS مثبت داشتند (توضیح اینکه تست‌های نامبرده برای تمام بیماران در بیمارستان شریعی انجام شد).

۳- هیچ یک از بیماران از ۳ ماه قبل از دریافت نمونه خون جهت اندازه‌گیری آنتی‌بادی هیچ داروی ایمونوساپرسیو، کورتیکواستروئید دریافت نکرده بودند و هیچ یک از ۳ ماه قبل از دریافت خون پلاسمافرزس نشده بودند.

۴- این افراد می‌توانستند به هر فرمی از بیماری میاستنی گراویس مبتلا باشند اعم از فرم چشمی، ژنرالیزه یا بیماری خاموش داشته باشند.

بیماری میاستنی گراویس یک بیماری اتو ایمن است که به علت علائم بالینی متنوع در تشخیص افتراقی بسیاری از بیماریهای عصب و عضله قرار میگیرد. آمارهای جهانی شیوع این بیماری را ۱ به ۳۰۰۰۰۰ نفر و بروز آن را تا ۸۴ نفر در میلیون ذکر کرده‌اند. با توجه به اینکه این بیماری بویژه در زنان جوان شیوع بالاتری دارد و در صد جمعیت جوان کشور ایران نسبت به کل جمعیت بالاست، احتمالاً بروز و شیوع این بیماری بالاتر از آمار جهانی باید باشد. گرچه آمار دقیقی وجود ندارد. گاهی به علت اینکه بیمار مبتلا به بیماری میاستنی گراویس در حالت خاموشی یا رمیسیون بیماری قرار دارد یا دارای علائم بالینی کمی است تشخیص آن از طریق روشهایی که تا کنون در کشور وجود داشته است مثل انجام تستهای الکتروفیزیولوژیک، تحریک مکرر عصب (RNS) و یا تست تنسیلون ممکن بود جواب منفی کاذب داشته و با وجود بیمار بودن شخص ما نتوانیم تشخیص صحیحی از بیماری داشته باشیم. (۱) به همین علت در دست داشتن تستی که این محدودیت را نداشته باشد و از حساسیت و درصد اختصاصی بودن بالایی در تشخیص برخوردار باشد حائز اهمیت است. رسپتور استیل کولین در ناحیه پس سیناپسی در محل اتصال عصب به عضله قرار دارد. این رسپتور یک رسپتور پنتامریک است که شامل ساب یونیت‌های آلفا (۲ عدد)، بتا، دلتا، و گاما یا اپسیلون است. ساب یونیت گاما در عضلات نوزادان یافت میشود که بتدریج جایش را به ساب یونیت اپسیلون می‌دهد. بیشترین جایی که در فرد بالغ رسپتور استیل کولین دارای ساب یونیت آلفا دارد عضلات چشمی است به همین علت است که بیشترین جا و اولین جایی که در بیمار میاستنی گرفتار میشود عضلات چشمی می‌باشد (۲،۳). ۸۵-۹۰٪ بیماران با فرم ژنرالیزه بیماری و همچنین ۵۰٪ افراد با فرم چشمی بیماری از نظر این آنتی‌بادی مثبت هستند (۱،۲،۴). بررسی کمی و کیفی تیترا آنتی‌بادی ضد رسپتور استیل کولین به روش رادیوایمونواسی یک روش خوب و مناسب با حساسیت و ویژگی بالاست که میتواند ما را در این رابطه یاری کند. با توجه به این که تا کنون در بیماران ایرانی

۵- هیچ یک از افراد، تحت عمل تیمکتومی قرار نگرفته بودند.

۶- افراد می‌توانستند در هر شدتی از بیماری اعم از بی علامت یا فرم شدید که بیمار در حالت کریز بوده و در بخش مراقبت‌های ویژه بستری باشد.

۷- پس از توضیح در مورد طرح و علت دریافت آزمایش خون، از بیماران رضایت نامه اخلاقی گرفته شد.

معیارهای ورود (مربوط به افراد کنترل)

این افراد از اشخاصی بودند که بدلیلی غیر از بیماری میاستنی گراویس و به علت بیماری عصب عضلانی دیگر در بخش‌های بیمارستان بستری بودند و از نظر سن و جنس با بیماران هم‌هنگ شده بودند. از طرف دیگر جهت انجام آزمایش خون کاملاً توجیه شده و رضایت داشتند.

معیارهای خروج

۱- بیمارانی که تشخیص میاستنی گراویس در آنها مورد شک و تردید بود.

۲- بیماران میاستنی گراویس که روی درمان کورتون یا ایمونوساپرسیو بوده یا به تازگی پلاسمافرزیس شده بودند.

۳- بیماران میاستنی گراویس که تیمکتومی شده بودند.

۴- افرادی که رضایت جهت دادن نمونه خون نداشتند.

از تمام بیماران و افراد گروه کنترل پس از توضیح در مورد طرح و اخذ رضایت نامه مقدار ۵ میلی لیتر خون دریافت شد و پس از استخراج نمونه سرم نمونه‌ها در دمای منهای ۲۰ درجه سانتی گراد تا هنگام آزمایش قرار داده شدند. این نکته قابل ذکر است که آزمایشگاه نسبت به نمونه‌ها blind بوده است.

بیماران جهت آنالیز ارتباط بین سن و تیتراژ آنتی بادی به دو گروه سنی تقسیم شدند، یک گروه افراد بالای ۴۰ سال و گروه دیگر افراد زیر ۴۰ سال. از طرفی جهت طبقه بندی بیماران از نظر شدت بیماری؛ بیماران بر طبق طبقه بندی اوسرمن osserman دسته‌بندی شدند سپس نمونه‌ها با روش رادیوایمونواسی از نظر تیتراژ آنتی بادی بررسی گردیدند. آنالیز داده‌ها توسط نرم افزار اسپاس اس اس از روش (T Test) و (Chi-square) استفاده شد. همچنین جهت بررسی Cut off point از نظر ویژگی و حساسیت تست در این نقطه از منحنی ROC استفاده شد.

روش انجام تست

بررسی آنتی بادی ضد رسپتور استیل کولین نشان‌دار شده با ید ۱۲۵ یک روش کمی و کیفی بسیار حساس و دقیق برای ارزیابی آنتی بادی ضد رسپتور استیل کولین در سرم بیماران مشکوک به بیماری میاستنی گراویس می‌باشد. در این روش رسپتور استیل کولین با منشاء عضله انسانی به عنوان یک رادیو رسپتور در کیت آزمایشگاهی که ما در اختیار داشتیم مورد استفاده قرار گرفته بود. این رسپتور توسط ماده‌های به نام I 125- alpha bungarotoxin که یک نوع سم مار نشان‌دار شده با ید رادیواکتیو است نشان‌دار می‌شود. این سم بصورت غیر قابل برگشت با آنتی ژن موجود که همان رسپتور است متصل می‌شود. در صورتیکه در سرم بیماران اتو آنتی بادی ضد رسپتور موجود باشد به این مجموعه یا کمپلکس متصل می‌شود. سپس با مخلوط کردن Anti human IgG به این مجموعه یک رسوب ایجاد میشود که با توجه به رادیواکتیو بودن رسوب مقدار رادیواکتیویته قابل اندازه گیری با شمارش گر گاما می‌باشد. مقدار رادیواکتیویته تعیین شده در رسوب از طریق یک منحنی لگاریتمی استاندارد با تیتراژ آنتی بادی ضد رسپتور استیل کولین موجود در نمونه سرم برابری دارد. افرادی که تیتراژ آنتی بادی بالاتر از ۰/۲۵ نانو مول در لیتر در سرمشان داشته باشند مثبت تلقی می‌شوند.

یافته ها

از مجموع ۵۴ بیمار مبتلا به میاستنی گراویس که در این طرح مورد مطالعه قرار گرفتند (۸/۶۴/۳۵) بیمار زن و (۲/۳۵/۱۹) بیمار مرد بودند. خصوصیت سنی بیماران به این صورت بود که (۸۵/۴۶) بیمار سن زیر ۴۰ سال داشتند در حالی که (۱۵/۸) بیمار سن بالای ۴۰ سال داشتند. از بین بیماران (۹/۸۸/۴۸) بیمار دچار فرم ژنرالیزه بیماری بودند در حالی که (۱/۱۱/۶) بیمار دیگر دچار فرم چشمی بیماری بودند. فراوانی بیماران نسبت به شدت بیماری بر اساس طبقه

تیتراکتیبادی در افراد مبتلا به میاستنی گراویس چشمی ۲/۷۱ nmol/l بود در حالی که این تیتراکتیبادی در افراد مبتلا به فرم ژنرالیزه بیماری ۱۱۴/۴۴ nmol/l بود بنابراین یافته کاملاً مشخص است که بیماران مبتلا به میاستنی گراویس ژنرالیزه تیتراکتیبادی بالاتری نسبت به بیماران مبتلا به فرم چشمی بیماری دارند (P=۰/۰۰۲) (جدول شماره ۵). در مورد ارتباط تیتراکتیبادی با شدت بیماری بر اساس طبقه بندی اوسرمن یافته‌ها به این صورت بودند که میانگین این تیتراکتیبادی در stage I بیماری ۲/۷۱؛ در stage IIa ۳/۶۳، در stage III ۹ و در stage IV ۴/۱۹ nmol/l بود. پس از آنالیز آماری مشخص شد که شدت بیماری از ارتباط آماری معنی داری با تیتراکتیبادی ندارد یعنی الزاماً فردی که شدت بیماری بدتری دارد تیتراکتیبادی بالاتری ندارد (chi square=7.3, p.v = 0.118, likelihood ratio=10.009). جهت بررسی ویژگی و حساسیت تست در محل cut of point از منحنی ROC استفاده شد. حساسیت تست برای تشخیص بیماری ۷۵٪ تعیین شد این در حالی است که اختصاصی بودن تست ۱۰۰٪ بود. ارزش اخباری مثبت تست بطور کل ۷۵/۲٪ بود که بطور مجزا برای فرم چشمی بیماری ۵۰٪ و برای فرم ژنرالیزه ۷۹٪ بود. ارزش اخباری منفی تست ۸۰/۶٪ بدست آمد.

بندی اوسرمن در جدول شماره (۱) آمده است. حداقل و حد اکثر تیتراکتیبادی بر اساس نانو مول در لیتر در سرم بیمار به ترتیب ۰/۰۶ و ۱۰۰ بود این در حالی است که تیتراکتیبادی در گروه شاهد حداقل ۰/۰۱ و حداکثر ۰/۱۵ نانو مول در لیتر بدست آمد. بنابراین هیچ یک از افراد گروه کنترل تیتراکتیبادی بالای ۰/۲۵ نانو مول در لیتر که به عنوان cut off point در نظر گرفته شده بود را نشان ندادند. میانگین تیتراکتیبادی در بیماران ۱۳/۱۴ nmol/l بود در حالی که این میانگین در افراد گروه کنترل ۰/۰۵۶ بود. بر طبق این یافته کاملاً مشخص است که تیتراکتیبادی در بیماران از گروه شاهد بالاتر می‌باشد و از نظر آماری نیز این تفاوت معنی دار است. (p.v = 0.001) (جدول شماره ۲) میانگین تیتراکتیبادی در زنان و مردان به ترتیب ۱۳/۶۶ و ۱۲/۷۷ nmol/l بود که از نظر آماری ارتباط معنی داری بین جنس بیماران و تیتراکتیبادی پیدا نشد (P=۰/۰۹۷) (جدول شماره ۳). در مورد ارتباط تیتراکتیبادی با سن بیماران یافته‌ها به این صورت بودند که میانگین تیتراکتیبادی در افراد زیر ۴۰ سال ۱۲/۷ و در افراد بالای ۴۰ سال ۱۵/۵ nmol/l بود که باز هم آنالیز آماری نتوانست ارتباط معنی داری را بین این دو خصوصیت نشان دهد (P=۰/۷۵) (جدول شماره ۴). میانگین

جدول شماره ۱- جدول مربوط به فراوانی بیماران نسبت به شدت بیماری و تیتراکتیبادی

Total	STAGE					Count	lower than 0.25 ACH
	IV	III	II B	II A	I		
۱۳	۰	۰	۷	۳	۳		
٪۱۰۰	٪۰	٪۰	٪۵۳/۸	٪۲۳/۱	٪۲۳/۱	% within ACH	
۴۱	۱۱	۲	۱۴	۱۱	۳		above 0.25
٪۱۰۰	٪۲۶/۸	4.9%	٪۳۴/۱	٪۲۶/۸	٪۷/۳	% within ACH	
۵۴	۱۱	۲	۲۱	۱۴	۶		Total
٪۱۰۰	٪۲۰/۴	3.7%	٪۳۸/۹	٪۲۵/۹	٪۱۱/۱	% within ACH	

جدول شماره ۲- جدول مربوط به آنالیز آماری تیتراکتیبادی در دو گروه شاهد و بیمار

T-test	انحراف معیار	متوسط تیتراکتیبادی	تعداد بیماران	گروه کنترل	تیتراکتیبادی
p.v=0.001	۰/۰۳۸۸۹	۰/۰۵۶۹	۵۴	گروه کنترل	تیتراکتیبادی
	۲۲/۵۰۰۲۰	۱۳/۱۴۰۰	۵۴	بیماران	تیتراکتیبادی

جدول شماره ۳- جدول مربوط به آنالیز آماری ارتباط تیتراژ آنتی بادی با فرم بیماری

Likelihood ratio (value)	T-test	انحراف معیار	متوسط تیتراژ آنتی بادی	تعداد بیماران	فرم بیماری
2.164	p.v=0.002	۲/۸۶۶۵	۲/۷۱۶۷	۶	چشمی
		۲۳/۵۴۵۹۲	۱۴/۴۴۲۹	۴۸	ژنرالیزه

جدول شماره ۴- جدول مربوط به آنالیز آماری ارتباط تیتراژ آنتی بادی با سن بیماران

T test	انحراف معیار	میانگین تیتراژ آنتی بادی	تعداد بیماران	سن	تیتراژ آنتی بادی
p.v=0.75	۱۳/۷۳	۱۲/۷۲	۴۶	زیر ۴۰ سال	
	۱۶/۵۴	۱۵/۵۰	۸	بالای ۴۰ سال	

جدول شماره ۵- جدول مربوط به آنالیز آماری ارتباط تیتراژ آنتی بادی با جنس بیماران

Likelihood ratio (value)	T-test	انحراف معیار	میانگین تیتراژ آنتی بادی	تعداد بیماران	جنسیت
۰/۰۸	P= ۰/۰۹۷	۲۳/۴۹۰۲۶	۱۳/۶۶۶۶	۳۵	زن
		۲۱/۱۳۸۹۸	۱۲/۱۷۳۷	۱۹	مرد

صدرسپتور استیل کولین یافت نشد هیچ هماهنگی از نظر سنی، جنسی یا حتی از نظر شدت بیماری یافت نشد.

در رابطه با مطالب فوق یک نکته حائز اهمیت است که این نکته در مورد در صد اختصاصی بودن تست است بطوریکه در مطالعات قبلی و همچنین در کتب مرجع در صد اختصاصی بودن تست بین ۹۶-۹۹/۹۹٪ اندازه گیری شده بود که احتمالاً علت اختلاف تست ما با مطالعات قبلی نوع انتخاب افراد گروه کنترل می باشد (۱۷).

مطالعات زیادی در زمینه طرح حاضر قبلاً انجام شده است که میتوان از آن جمله به مطالعه آقایان Limburge (۱۹۸۷) (۵)؛ Tindal (۱۹۸۱) (۶،۷،۸)، Voltz (۱۹۹۱) (۹)، Campston (۱۹۸۰) (۹،۱۰)، Seybold (۱۹۸۱) (۱۱)، Nevrol (۲۰۰۲) (۱۲)؛ Bilinska (۲۰۰۲) (۱۳) و سایرین اشاره کرد (۷،۱۰،۱۴،۱۵،۱۶،۱۷) که می توان گفت تقریباً اکثر نتایج شبیه به مشاهدات ما داشتند گرچه در پاره‌ای از مقالات نظرات متناقضی وجود داشت که علت این تناقضات در ذیل آمده است ولی در کل اجماع نظرات و آن مطالبی که در کتب مرجع آمده است شبیه به نتایجی است که ما در این طرح بدست آورده‌ایم. مثال دیگر در این زمینه مربوط به مطالعه

بحث

همانطور که در نتایج ملاحظه شد ما توانستیم با ارزیابی تیتراژ آنتی بادی ضد رسپتور استیل کولین در گروه بیماران و گروه کنترل به این نتیجه برسیم که انجام تست بررسی تیتراژ آنتی بادی ضد رسپتور استیل کولین با توجه به تفاوت معنی دار تیتراژ آنتی بادی در افراد مبتلا به بیماری میاستنی گراویس نسبت به افراد گروه کنترل یک تست با ارزش اخباری مثبت بالا (۰/۷۵)؛ حساسیت خوب (۰/۷۵) و در نهایت اختصاصی بودن (۰/۱۰۰) مناسب است. ارزش اخباری مثبت تست برای بیماران مبتلا به فرم چشمی بیماری ۵۰٪ و برای بیماران مبتلا به فرم ژنرالیزه ۷۹/۲٪ بود. همچنین ما در بررسی هایمان به این نتیجه رسیده بودیم که تیتراژ آنتی بادی در افراد مبتلا به فرم ژنرالیزه بیماری بالا تر از افراد مبتلا به فرم چشمی می باشد. از طرفی سن و جنس بیماران و همچنین شدت بیماری آنها بر طبق طبقه بندی osserman با تیتراژ آنتی بادی ارتباطی ندارد. در بین افرادی که مبتلا به بیماری بودند ولی در خونشان آنتی بادی

بدتر شدن شدت بیماری باشد. از طرف دیگر بنظر میرسد آنتی‌بادی ضد رسپتور استیل کولین تنها پاتوژن بیماری نباشد بطوریکه تاکنون رسپتورهای مختلفی را در این مسئله دخیل دانسته‌اند که میتوان در این رابطه از رسپتور ryanodin نام برد. پس از دقت در رابطه با ارتباط واضح بین تیتراژ آنتی‌بادی با فرم بیماری شاید بتوان گفت که بیمارانی که از ابتدا تیتراژ آنتی‌بادی بالا دارند ولی بصورت فرم چشمی بیماری خود را نشان میدهند پس از گذشت زمان دچار فرم ژنرالیزه بیماری خواهند شد ولی بیماران دچار میاستنی چشمی با تیتراژ آنتی‌بادی پایین در همان فرم باقی خواهند ماند. با توجه به اینکه درمان این بیماران در بسیاری از موارد تفاوت کلی با هم دارد پس میتوانیم در مورد طرح درمان بیماران قبل از بدتر شدن بیماری تصمیم‌گیری کنیم. این مطلب میتواند از یک نظر دیگر هم مهم باشد و آن اینست که مثلاً تصمیم به انجام تیمکتومی در شروع بیماری (بر اساس تیتراژ آنتی‌بادی بالا با احتمال تبدیل شدن فرم چشمی به فرم ژنرالیزه) دارای اثر درمانی بهتری است تا اینکه بیمار چندین سال از بیماریش گذشته باشد و پس از آن تیمکتومی انجام شود. البته در مورد نظرات فوق حتماً میبایست تحقیقات آینده نگر وسیعی انجام شود (۲۰).

در کل باتوجه به یافته‌های فوق میتوان نتیجه گرفت که بررسی تیتراژ آنتی‌بادی ضد رسپتور استیل کولین یک روش خوب تشخیصی برای بیماری میاستنی گراویس بویژه فرم ژنرالیزه آن است. همچنین تیتراژ آنتی‌بادی بالا میتواند در پیش‌بینی اینکه یک بیمار مبتلا به فرم چشمی بعداً به فرم ژنرالیزه تبدیل خواهد شد به ما کمک کند.

آقایان Lindstrom, Seybold (1998) (۱۸، ۱۹، ۲۰) می‌باشد که روی ۷۱ بیمار مبتلا به بیماری میاستنی گراویس و ۱۷۵ نفر افراد گروه کنترل که از بیمارانی بودند که دچار بیماری‌های عصب-عضله یا بیماری‌های اتوایمون دیگری غیر از میاستنی بودند انجام شده بود. این افراد به این نتیجه رسیده بودند که ۸۷٪ بیماران مبتلا به میاستنی گراویس تیتراژ آنتی‌بادی مثبت داشتند که در این بین متوسط تیتراژ آنتی‌بادی در بیماران میاستنیک ۵۴/۳ نانو مول در لیتر بود و این تیتراژ در افراد گروه کنترل ۰/۱۲۳ نانو مول در لیتر بود. بنابر این تفاوت تیتراژ آنتی‌بادی از نظر آماری بین گروه بیماران و کنترل واضح بود ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین این محققین ارتباطی بین سن، جنس بیماران و از طرفی شدت بیماری بر طبق طبقه‌بندی osserman با تیتراژ آنتی‌بادی پیدا نکردند. از سونوی دیگر این گروه تحقیقاتی مانند مطالعه ما به این نتیجه رسیدند که بیماران میاستنیک ژنرالیزه تیتراژ آنتی‌بادی بالاتری نسبت به بیماران مبتلا به فرم چشمی بیماری دارند.

وجود نداشتن تیتراژ آنتی‌بادی بالا در بعضی بیماران مبتلا به میاستنی گراویس را بسادگی نمیتوان توجیه کرد. یک امکان می‌تواند این باشد که فعالیت آنتی‌بادی ضد رسپتور استیل کولین در محل اتصال عصب به عضله ارتباطی با تیتراژ آن نداشته باشد. تیتراژ آنتی‌بادی به دلایلی که هنوز مشخص نیست در سیر بیماری متغیر است. شاید یکی از فاکتورهایی که باعث عدم ارتباط تیتراژ آنتی‌بادی و شدت بیماری می‌شود down regulation و تخریب رسپتور در محل اتصال عصب به عضله باشد که در نهایت این باعث افت آنتی‌بادی با وجود

منابع

1. Maurice victor, Allan H Ropper :Adams and Victor's principles of neurology, 7th ed. USA Mc Graw Hill 2001; P. 1536-1550.
2. Andrew G, Engel C, Armstrong F. Myology , second ed. USA .Mc Graw Hill, 1994; P. 1769-1791.
3. Pourmand R. Neuromuscular disease, Expert clinician view. first edition., Butterworth Heinemann. 2001; P. 439-452.
4. Shapiro B, Kartiji B. Neuromuscular disease in clinical practice .first ed. USA. Butterworth Heinemann 2002 P. 916-931.
5. Limburge PC, Humel-Tapplel, et al. Anti acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: part 1: relation to clinical parameter in 250 patients. J Neurology Sci .1987; 58: 357.
6. Tindal RSA. Humoral immunity in myasthenia gravis. Biochemical characterization of acquired anti acetylcholine receptor antibody and clinical correlation. Ann Neurology 1981; 10: 437.
7. Howared FM, Lennon VA. Clinical correlation of antibody that bind, block or modulate acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1987; 505: 526.
8. Voltz M, Hohlfeld R. Myasthenia gravis: measurement of anti acetylcholine antibody using cell line TE 671. Neurology 1991; 41: 1836.
9. Campston Das, Vincent A, Newsom Davis. clinical ,pathological and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. Brain 1980; 103: 579.
10. Oosterhois Hhgh. Observation on natural history of MG and the effect of thymectomy . Ann NY Acad Sci 1981; 377: 292.
11. Seybold ME, Lindstrom J. pattern of Ach receptor antibody fluctuation in MG. Ann NY Acad Sci 1981; 377: 292.
12. Nevrol ZA, Korsakova S. Acetylcholine antibody in patients with MG, Russian Neurology 2002; 102: 51.
13. Bilinska M ,Dobrzynska L. Measurement of acetylcholine antibody in serum of patient with MG, Russian Neurology 2002; 103, 167.
14. Fabian N, Huchet FX , Autoantibody against acetylcholine antibody in MG. Presse Med Oct 2001; 30: 28.
15. Aarli JA, Romi F. Myasthenia gravis in patients over 40. Ann NY Acad Sci Sep 2003; 998: 424.
16. Kapinas k, Kimiskidis VK. Myasthenia gravis : correlation of age with clinical course and Ach ab level. Int. j immunopathopharmac. Sep 1999; 12: 127.
17. Gekht BM, Lantsova VB. Clinical significance of quantitative antibody measurement in blood by interaction with muscle acetylcholine receptor domain in myasthenic patients. Russian Neurology 2003; 103: 34.
18. Ferrero Bruno, Giuseppe Aimò. Modified and improved anti acetylcholine receptor antibody assay : Comparison of analytical and clinical performance with conventional anti acetylcholine antibody assay. Clinical Chemistry 1997; 43: 5.
19. Romi F,Gilhus NE, Varhaug JE. Thymectomy in nonthymoma early onset myasthenia gravis in correlation with disease severity and muscle auto antibody. European Neu.2003,49:210.
20. Lindstrom J, Seybold M. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value, American Acad Neu 1998; 51: 4.