

آنتی ژن HLA-B5 در بیماران ایرانی مبتلا به بیماری بهجت:

یک مطالعه مورد-شاهد

دکترهادی پورمقیم، دکترغلامحسین غفارپور، جواد ملبوبی

۱-استادیار، گروه روماتولوژی، ۲-استادیار، گروه پوست، ۳-دانشجوی پزشکی؛ دانشگاه علوم پزشکی ایران

مقدمه: همبستگی قوی بیماری بهجت با آنتی ژن HLA-B5 در چند گروه نژادی از خاورمیانه تا خاور دور مشاهده شده است.

هدف: بررسی فراوانی و همراهی ژن HLA-B5 و نیز میزان احتمال ابتلا به بیماری بهجت در گروهی از بیماران ایرانی.

روش اجرا: تعیین و شناسایی HLA-B5 به روش سرولوژیک در ۵۶ بیمار مبتلا به بهجت (تشخیص داده شده به وسیله معیارهای گروه تحقیق بین المللی) و ۷۱ مورد مبتلا به بیماریهای سر و نجاتیو به عنوان گروه شاهد انجام شد و تفاوت فراوانی و همبستگی میان آنتی ژن HLA-B5 و بیماری بهجت، به وسیله آزمونهای phi و chi-square ارزیابی گردید.

یافته ها: فراوانی فنوتیپ آنتی ژن HLA-B5 در بیماران بهجت و گروه شاهد به ترتیب ۶۶٪ و ۲۶٪ بود ($P=0/0001$ و $X^2=19/62$). همبستگی فنوتیپ آنتی ژن HLA-B5 با بیماری بهجت قوی بود ($P=0/0001$ و $\phi=0/39$). نسبت احتمال مثبت شدن آنتی ژن HLA-B5 در بیماران بهجت نسبت به گروه شاهد، ۲۰:۱ بود. فراوانی ژن HLA-B5 در بیماران بهجت ۴۶٪ و در گروه شاهد ۱۴٪ بود.

نتیجه گیری: این مطالعه همبستگی قوی آنتی ژن HLA-B5 را در بیماران ایرانی مبتلا به بیماری بهجت نشان داده است.

واژه های کلیدی: بیماری بهجت، آنتی ژن HLA-B5، همبستگی

مقدمه

بیماری بهجت یک بیماری التهابی چند عضوی است که با چهار علامت اصلی (major) شامل زخمهای آفتی دهانی، علایم چشمی، ضایعات پوستی و زخمهای تناسلی شناخته می شود. گاهی التهاب در بافتها و اندامهای سرتاسر بدن از جمله در سیستم عروقی، دستگاه گوارش، سیستم اعصاب مرکزی، ریتین، کلیه ها و مفاصل دیده می شود. اگر چه اتیولوژی و پاتوژنز بیماری بهجت

مؤلف مسئول: دکترهادی پورمقیم - تهران، خیابان به آفرین، بیمارستان فیروزگر، بخش روماتولوژی

ناشناخته مانده است، اما این بیماری با کمپلکس سازگاری نسجی Major Histocompatibility Complex (MHC) مرتبط می باشد.

مطالعات پیشین در بیماران ژاپنی مبتلا به بیماری بهجت، ارتباط قوی بیماری با آنتی ژن HLA-B51 را نشان داده است که وجود استعداد ارثی برای این بیماری در اطراف محل ژن HLA-B را پیشنهاد می نماید. این ارتباط در میان بسیاری از گروههای بومی دیگر از جمله در کره، تایوان، کویت، یهودی ها، ترکیه، یونان، ایتالیا، تونس، فرانسه، انگلستان و مکزیک نیز نشان داده شده است (۱).

در یک جامعه یونانی افزایش بروز HLA-B5 در گروه بیماران (۷۵٪ در مقایسه با ۳۲٪ در گروه شاهد) گزارش گردیده است (۲).

در بیماران مبتلا به بیماری بهجت، افزایش چشمگیر فعالیت گلبول های سفید چند هسته ای (PMN) مکرراً مشاهده شده و این افزایش فعالیت PMN ها به میانجی گری با واسطه لنفوکین های معینی نسبت داده شده است. اینترلوکین - ۱، اینترلوکین - ۶، عامل مرگ تومور و بعضی سیتوکین های دیگر در میان بعضی از مبتلایان به بهجت در سطح بالایی ترشح می شوند. بنابراین تصور نمی شود که بیماری بهجت یک بیماری تک علتی باشد، بلکه مجموعه ای از علائم است که با اختلالات سیستم ایمنی و یافته های مرتبط با آن تظاهر می نماید.

هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط بین HLA-B5 و بیماری بهجت در گروهی از بیماران ایرانی می باشد.

روش اجرا

۵۶ بیمار ایرانی مبتلا به بیماری بهجت که در گروه های روماتولوژی و درماتولوژی بیمارستان فیروزگر، بیمارستان رسول اکرم (ص) و یک مطب خصوصی روماتولوژی معاینه شده بودند، در این مطالعه مورد-شاهد شرکت نمودند. همه این بیماران، به عنوان بهجت کامل (complete) مطابق با معیار (ISG) International Study Group شناسایی شده بودند. در گروه شاهد، ۷۱ بیمار دارای ضایعات آفتی و آرتروپاتی های سرونگاتیو و یا درد پشت انتخاب شدند.

تعیین و شناسایی HLA-B5 بر روی لنفوسیت های خون محیطی به وسیله آزمون میکرو لنفوسیتوتوکسیستی با ۱۰ میلی لیتر خون لخته نشده هر بیمار انجام گردید. سلول های تک هسته ای به وسیله Ficoll hypaque gradient centrifugation (S.G=۱/۰۷۸) تصفیه شدند. بعد از

سائتریفوژ، سلول ها به دیواره پیک سینی میکروتیتر شامل آنتی سرم با آنتی ژن HLA-B5 افزوده شدند. در صورت حضور آنتی ژن HLA-B5، آنتی سرم با آنتی ژن HLA-B5 به سطح سلول اتصال یافته، کمپلمان را تثبیت کرده و نفوذ پذیری سلولی را افزایش می دهد. سپس انوزین داخل سلول شده و سلول رنگ فرمز را در مطالعه با کتراست میکروسکوپی نشان خواهد داد.

همبستگی ژن HLA-B5 و بیماری بهجت به وسیله آزمون chi-square و تست phi مورد ارزیابی قرار گرفته است. فراوانی ژن طبق فرمول زیر محاسبه شده است: $Gene\ Frequency = 1 - \sqrt{1 - Antigen\ frequency}$

یافته ها

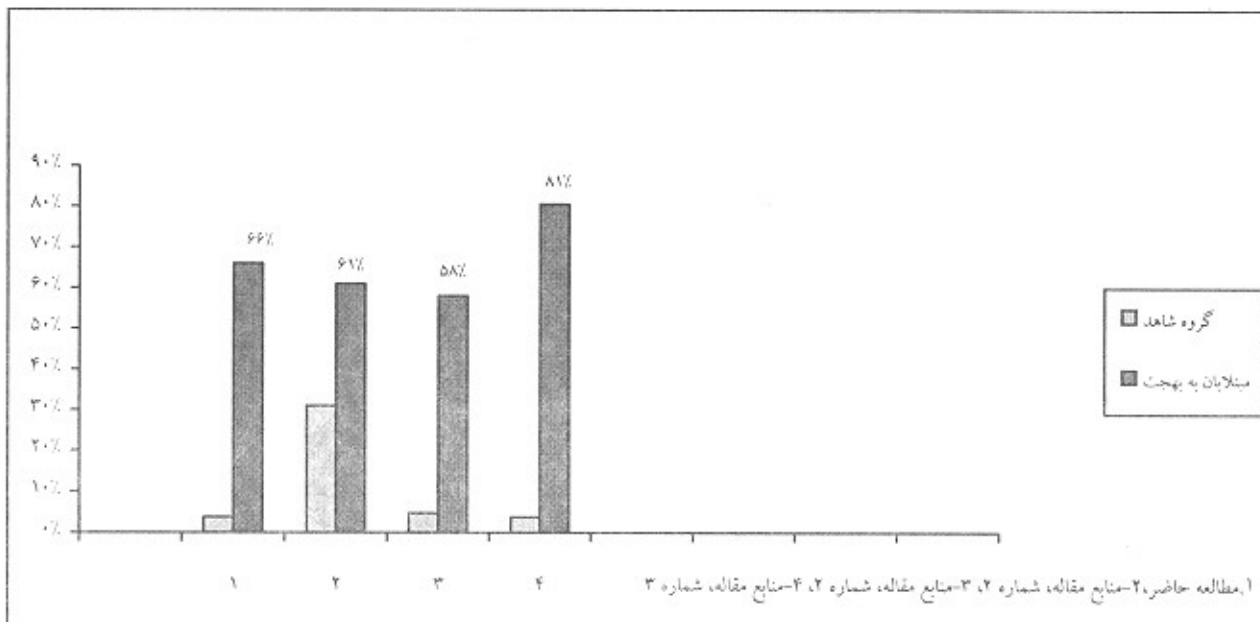
از ۵۶ بیمار ایرانی مبتلا به بیماری بهجت، ۲۲ بیمار مؤنث و ۳۴ بیمار مذکر و از ۷۱ بیمار گروه شاهد ۲۷ بیمار مؤنث و ۴۴ بیمار مذکر بودند. میانگین سنی بیماران مبتلا به بهجت و گروه شاهد به ترتیب ۳۵/۱ و ۳۴/۹ سال بود.

آنتی ژن HLA-B5 در ۳۷ بیمار بهجت (۶۶٪) و ۱۹ بیمار گروه شاهد (۲۶٪) مثبت بود ($P=۰/۰۰۰۱$).

همبستگی HLA-B5 و بیماری بهجت به وسیله آزمون phi، $P=۰/۰۰۰۱$ و $۰/۳۹۳۱۱$ و از لحاظ آماری معنی دار بود. نسبت احتمال (likelihood ratio) مثبت شدن HLA-B5 در بیماران بهجت نسبت به گروه شاهد ۲۰:۱ و فراوانی ژن HLA-B5 در گروه بیماران بهجت و گروه شاهد به ترتیب ۴۶٪ و ۱۴٪ بود.

بحث

ارتباط میان HLA-B5 و بیماری بهجت به خوبی شناخته شده است. مطالعه حاضر نشان داده است که HLA-B5، اهمیت بیشتری در گروه بیماران نسبت به گروه شاهد دارد که به ترتیب در ۶۶٪ و ۲۶٪ بیماران مثبت بود.



نمودار شماره ۱- فراوانی ژن HLA-B51 در بیماری بهجت در مطالعات مختلف

امکان پیش زمینه ارثی را نشان داده است (۵-۱). فراوانی ژن HLA-B51 در بیماران مبتلا به بهجت و گروه شاهد در مطالعات مختلف در نمودار شماره ۱ خلاصه شده است. در مطالعه دیگری، فراوانی آنتی ژن HLA-B51 در بیماری بهجت ۵۷٪ بوده است (۶). در این مطالعه فراوانی آنتی ژن HLA-B51 در گروه شاهد ۲۶/۷٪ بود. در مطالعات دیگری در کشورمان در استان خراسان (شمال شرقی ایران) و استان تهران، فراوانی ژن HLA-B51 در جمعیت طبیعی به ترتیب ۴۲٪ و ۳۹٪ نشان داده شده است (۷،۸).

منابع

1-Mizuki N, Ohno S, Tanaka H, et al. Association of HLA-B51 and lack of association of class II alleles with Behcet's disease. *Tissue Antigens* 1992; 40:22-30.
 2-Rigby AS, Chamberlain MA, Bhakta B. Behcet's disease. *Baillieres Clin*

در حالی که مکانیسم همبستگی میان HLA-B51 و بیماری بهجت ناشناخته است، این موضوع بیانگر بعضی احتمالات می باشد: اولین احتمال، عملکرد سه علت HLA-B51 به عنوان یک گیرنده ویژه جهت تولید آسیب می باشد. مطابق دومین احتمال، امکان دارد تحمل متقاطعی بین بعضی عوامل بیماریزا وجود داشته باشد. سومین و محتمل ترین مکانیسم، تعادل زنجیره ای میان جایگاه HLA و پاسخ ایمنی در ژن می باشد. شیوع بالای بیماری بهجت در ژاپن، ترکیه و اسرائیل

Rheumatol 1995; 9: 375-95.
 3-Mizuki N, Ohno S, Ando H, et al. A strong association between HLA-B51 and Behcet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens* 1997; 50: 57-60.
 4-Ohno S, Ohguch M, Hirose S, et al. Close

- Rheumatol 1995; 9: 375-95.
- 3-Mizuki N, Ohno S, Ando H, et al. A strong association between HLA-B51 and Behcet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens* 1997; 50: 57-60.
- 4-Ohno S, Ohguch M, Hirose S, et al. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1455-58.
- 5-Soylu M, Ersoz TR, Erken E. The association between HLA-B5 and ocular involvement in Behcet's disease in southern Turkey. *Acta Ophthalmol* 1992; 70: 786-89.
- 6- پورمقیم ه، جلی سینکی م. مطالعه نشانه ها و سیربالینی و پاسخ به درمان در ۵۱ بیمار مبتلا به بهجت. پایان نامه، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۸۰-۱۳۷۹.
- 7- ادیب م، ابوالحسنی م، آبکارشاه نظر ا. بررسی آلوانتی ژنهای HLA-A، HLA-B، HLA-C در جمعیتی از استان تهران. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران ۱۳۷۸، شماره ۲.
- 8-Faridhosseini R, Baradaran H, Nikbin B, et al. The distribution of class I HLA-antigen in normal individual in Khorasan province. *MJIRI* 1989, 2: 43-44.