جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۰ شماره ۱ بهار ۱۳۸۷ صفحات ۳۲-۲۷

تعیین فراوانی آنتی ژنهای کلاس ۱ و ۲ سیستم HLA در افراد مبتلا به دیابت نوع یک در شهرستان تبریز

کتایون بهمن صوفیانی: مربی ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تبریز: نویسنده رابط
E-mail: k_bahman_s@yahoo.com
دکتر مهدی شکرآبی: دانشیار ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
دکترمجید مبصری: استاد یار داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۱۱/۳، **پذیرش**: ۸۶/۱۱/۱

چکیده

زمینه و اهداف: دیابت ملیتوس اتوایمیون یا دیابت ملیتوس تایپ ۱ بیماری هتروژنی است که بدنبال تخریب سلولهای بتا تولید کننده انسولین تظاهر می یابد. آنتی ژنهای لکوسیتی انسانی (Human leukocyte Antigens, HLA) بویژه آنتی ژنهای کلاس ۲ نقش مهمی را دراتیولوژی بیماری بازی می کنند. از آنجائیکه آنتی ژنهای HLA بر اساس نژاد و منطقهٔ جغرافیایی در بین گروههای بیمار از شیوع متفاوتی برخوردارند، لذا دستیابی به نحوه شیوع و گسترش آنتی ژنهای لکوسیتی در نمونهٔ مورد مطالعه و نیزمشخص نمودن آنتی ژن یا آنتی ژنهای درگیر در بیماری را می توان از اهداف این بررسی عنوان کرد.

روش بررسی: در این تحقیق با انتخاب ۵۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع یک و ۲۵ فرد سالم از افراد بومی منطقه و با تکنیک میکرو لمفوسایتوتوکسیسیتی، پانل کامل آنتی ژنهای کلاس ۱ و۲ این سیستم مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: آنالیز آماری‌نشان‌داد که ارتباط مثبت و معنی‌داری بین آنتی ژنهای DR3 (P=۰/۰۴۶)، DR4 (P=۰/۰۰۰)، DQ2(P=۰/۰۲۸)و همچنین DR3/DR4(P=۰/۰۴۹)، DR3/DQ2 (P=۰/۰۲۵) با بیماری وجود دارد که این آنتی ژنها در نقش اتیولوژیک فاکتور در گروه بیمار عمل می کنند. هم چنین آنتی ژنهای DR15/16(2)(P=۰/۰۲۱)، DQ3(P=۰/۰۲۲) و DQ7(3)(P=۰/۰۳۷) ارتباط منفی معنی داری را با بیماری نشان دادند. این آنتی ژنها در افراد سالم نسبت به افراد بیمار شایعتر بودند. از بین آنتی ژنهای کلاس ۱ آنتی ژنهای A69(28) (P=۰/۰۴۵) و CW6 (P=۰/۰۴۲) با ارتباط مثبت و آنتی ژن B38(16) (P=۰/۰۳۴) با ارتباط منفی در گروه بیمارمشاهده شدند. آنتی‌ژنهای BW6 و DQ2 نیزدر زنان دیابتی فراوانترازمردان دیابتی بودند (به ترتیب P=۰/۰۴۷ و P=۰/۰۳۴).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان میدهد که غربالگری آنتی ژنهای لکوسیتی بویژه آنتی ژنهای کلاس ۲ میتواند روش ارزشمندی در شناسایی افراد در معرض خطر، محسوب شود.

کلیدواژه ها: دیابت ملیتوس تایپ ۱، آنتی ژنهای سیستم HLA، میکرو لمفوسایتوتوکسیسیتی (MLC)

مقدمه

دیابت ملیتوس تایپ ۱ یا دیابت ملیتوس اتوایمیون بیماری مزمنی است که بدنبال تخریب سلولهای بتا تولید کننده انسولین تظاهر می یابد. مطالعه مدلهای حیوانی و برشهای بافتی افراد دیابتی وجود پروسه اتوایمیونی را که ناشی از هجوم سلولهای Thelper، Tcytotoxic و منوسیتها به سلولهای بتای جزایر لانگرهانس می باشد را مسلّم می سازد(۳-۱). حضور اتوآنتی بادیهای ضد آنتی ژنهای جزایر که در سال ۱۹۷۴ توسط Bottazzo و همکاران در سرم بیماران دیابتی معرفی شد دلیلی دیگر برفعال بودن سیستم ایمنی این افراد می باشد(۴).

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مطالعات اپیدمیولوژی نقش فاکتورهای ژنتیکی و محیطی (از جمله عفونتهای ویروسی) را در استعداد ابتلاء به بیماری تائید می کنند، بطوریکه از بین ژنهای در گیر دراین بیماری ژنهای ناحیه HLA به عنوان مهمترین ژن درگیر در این بیماری شناسایی شده است(۷-۵).

کمپلکس ژنی HLA در سال ۱۹۹۹ بطور کامل تعیین توالی گردیده است. این کمپلکس ژنی برروی بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۶ قرار داشته و به سه کلاس ۱، ۲ و ۳ تقسیم‌می‌شود(۸). اولین ارتباط آنتی ژنهای این سیستم با بیماری دیابت با آنتی‌ژنهای B8، B15و B18 نشان داده شد، اما بعداً محققین‌حضور آنتی‌ژنهای DR3 و DR4 را با درصد بالایی در بیماران دیابتی گزارش نمودند. هم چنین مطالعه بیماران سفید پوست نشان داد که بیماران هتروزیگوت DR3/DR4 دارای آلل خاصی از زنجیره بتا مولکول DQ (HLA-DQB1) هستند (۱۰-۸). بعبارتی HLA-DQB1 شاخص اختصاصی ابتلاء به دیابت دراین نژاد محسوب می شود.

با وجود این، مطالعات جمعیتی نشان داد که ارتباط آنتی ژنهای HLA با بیماری بر اساس نژاد و منطقهٔ جغرافیایی از شیوع متفاوتی برخوردار است. بطوریکه در بیماران سفید پوست هاپلوتایپهای DR3/DQ2 و DR4/DQ8(3) شایعتر می باشند. این در حالیست که درمطالعه بیماران ژاپنی حضور هیچیک ازاین هاپلوتایپها مشاهده نمی شود(۹). بنابراین با توجه به پلی مورفیسم شدید و نیز شیوع متفاوت آنتی ژنهای این سیستم در گروههای نژادی متفاوت، دراین مطالعه شیوع آنتی ژنهای کلاس ۱و ۲ سیستم HLA در بیماران مبتلا به دیابت تایپ ۱ با افراد سالم مقایسه گردید تا با تعیین آنتی ژنهای در گیر در بیماری گام موثری را در شناسایی افراد پر خطر بر داریم.

مواد و روش ها

خون هپارینه از ۵۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع یک بستری در بخش غدد بیمارستان کودکان و نیز از بیماران بخش غدد بیمارستان سینا شهرستان تبریز که بیماریشان توسط پزشک متخصص اثبات شده بود وهم چنین از ۲۵ فرد سالم جمع آوری شد. کلیه بیماران از ساکنین شهرستان تبریز و آذری زبان بوده و ۳۰-۵ سال داشتند که از میانگین سنی و انحراف معیار ۸/۹۶ ±۲۱/۳۸برخوردار بودند. بیماران شامل ۲۹ زن ۳۰-۵ ساله با میانگین سنی و انحراف معیار ۹/۱۳ ± ۲۱/۴۸ و ۲۱ مرد با دامنه سنی ۳۰-۷ ساله با میانگین وانحراف معیار ۸/۹۵± ۲۱/۲۳ بودند. افراد شاهد نیز به تعداد ۲۵ نفر با دامنه سنی ۳۰-۲۰ سال با میامگین و انحراف معیار ۲/۴۷± ۲۱/۹۶ که ۱۱ زن۳۰-۲۰ ساله (۳/۱۳±۲۲/۲۷) و ۱۴ مرد ۲۶-۲۰ ساله (۱/۸۹±۲۱/۷۱) را شامل می‌شدند.

افراد شاهد به طور تصادفی ازبین دانشجویان علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز انتخاب شدند. سابقه هرگونه ابتلاء به بیماری دیابت و یا هرگونه بیماری ارثی درخود فرد و یا در بستگان وی و نیز استفاده ازهر گونه دارو به عدم گزینش فرد مورد نظر منجر می شد.

HLA typing: با روش استاندارد میکرو لمفوسایتوتوکسیسیتی وابسته به کمپلمان انجام شد. بدنبال رقیق سازی ۲۰ cc خون هپارینه شده با حجم مساوی از محلول هنکس، به نسبت ۲ بر ۱ و به آرامی برسطح Ficoll hypaque اضافه نموده و بکمک نیروی سانتریفیوژ(۱۰۰۰ g بمدت ۲۰ دقیقه) سلولهای منونوکلئر از خون محیطی جدا شده و بر۱ میلی لیتر محیط کشت RPMI اضافه گردید تا سوسپانسیون سلولی با غلظت تقریبی $8-10\times10^{6}$ cell/ml تهیه گردد، سپس با عبور دادن سوسپانسیون سلولی از ۰/۱۵gr پشم نایلون(nylon wool) گرم و مرطوب و پس از گذشت مدت زمان لازم و با استفاده از خاصیت چسبندگی لمفوسیتهایB و عدم چسبندگی سلولهای T به پشم نایلون سلولهای T از B جداسازی شدند. پس‌ازتنظیم مجدد سوسپانسیون سلولی T وB به میزان $2-3\times10^{3}$ $cell/\mu l$ به ترتیب و به مقدار یک میکرولیتر بر پلیتهای ترازاکی کلاس ۱و ۲ از شرکت Biotest آلمان (هر چاهک شامل آنتی سرم مربوطه، روغن معدنی و معرف رنگی می باشد) اضافه شده وبمدت لازم(۳۰ و ۶۰ دقیقه به ترتیب برای کلاس ۱و ۲) در دمای اتاق انکوبه شدند. بدنبال افزودن ۵ میکرولیتر کمپلمان خرگوش(از شرکت Biotest آلمان) عمل لیز کمپلکسهای آنتی ژن - آنتی بادی صورت پذیرفت. با اضافه کردن ۴-۳ میکرو لیتررنگ ائوزین Y پنج درصد(از شرکت Merk آلمان) و به کمک میکروسکوپ Invert سلولهای لیزشده از سلولهای دست نخورده وهم چنین درصد آنها مشخص گردید.

آنالیز آماری: توزیع فراوانی آنتی ژنهای کلاس ۱ و۲ سیستم HLA و نیز درصد فراوانی آنتی‌ژنها و هم چنین مقادیر chi-square (X^2) ، Fisher ، Relative-risk و میزان همبستگی با دو فاکتور Etiologic fraction و Preventive fraction محاسبه گردید. هم چنین در این مطالعه ارتبا ط متغیر جنس با بروز آنتی ژنهای سیستم HLA و نیز ضریب همبستگی بروز آنتی‌ژنهای کلاس ۲با یکدیگر مورد بررسی قرار گرفت. در تمامی محاسبات P <۰/۰۵ دارای ارزش معنی‌دار می‌باشد. تمامی آنالیزهای آماری با استفاده از نرم افزار SPSS با version 14 انجام پذیرفت.

یافته ها

همچنانکه جدول ۱ نشان میدهد بیشترین درصد فراوانی در بین آنتی ژنهای DR در گروه بیماردر مقایسه با افراد سالم با آنتی ژنهای DR17/18(3)، DR3، DR4 و DR52 دیده شد که فقط آنتی ژنهای DR3 ، DR17/18 و DR4 ارتباط مثبتی را با بیماری داشتند و از آنجائیکه RR هر سه آنتی ژن عدد بیش از یک را نشان می داد بعنوان اتیولوژیک فاکتور در این گروه مطرح می‌شوند (PDR4=0.000 RR=NA / PDR3=0.046, RR=2.923/ PDR17/18=0.009, RR=5.310). این در حالیست که آنتی ژنهای DR2 و یا DR15/16(2) در گروه سالم شایعتر از گروه بیمار بوده

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

ولی فقط آنتی ژن DR15/16 از ارزش معنی داری بر خوردار بود(PDR15/16=0.021,RR=0.224). با توجه به PF=-0.267 آنتی ژنDR15/16، این آنتی ژن به عنوان فاکتور محافظتی عمل می نماید. در مورد آنتی ژنهای DQ فقط آنتی ژن DQ2 ارتباط مثبتی را با بیماری نشان میدهد چرا که این آنتی ژن در گروه بیمار با درصد بالایی مشاهده شده(p=0.028). RR=3.407 و EF=0.253 مؤید عملکرد این آنتی ژن به عنوان فاکتور مستعد کننده می‌باشد (جدول ۲). آنتی ژنهای DQ3 و DQ7(3) درافراد سالم از درصد بالا و از ارزش معنی داری برخوردار بودند
(PDQ3=0.022, RR=0.316, PF=-0.265/
PDQ7(3)=0.037, RR=0.167, PF=-0.259).

در بررسی همبستگی آنتی ژنهای کلاس ۲ در گروه بیمار (جدول مربوطه قید نگردیده است)، آنتی ژنهای DR3/DR4 و DR3/DQ2 با ارزش معنی‌دار بعنوان اتیولوژیک فاکتور مطرح شدند (PDR3/DR4=0.049, RR=3.208, EF=0.28 و PDR3/DQ2=0.025, RR=3.750, EF=0.318). DR4/DQ3 اگر چه در ۴۰ درصد بیماران مشاهده شد اما ارزش معنی داری را نشان نداد (P= 0.630).

از آنتی ژنهای کلاس ۱ آنتی ژنهای A69 و CW6 در گروه بیمار شایعتر و از ارزش معنی داری برخوردار بودند
(PA69(28)=0.045, RR=6.769, EF=0.231 / PCW6=0.042, RR=3.778, EF=0.235).

آنتی ژن B38(16) از آنتی ژنهای HLA-B با ارزش معنی داری در گروه سالم شایعتر از افراد بیمار بود (P=0.034) و در نقش فاکتور محافظت کننده (PF=-0.289) از بیماری شناسایی شد. در ارتباط با جنس آنتی ژن DQ2 درزنان دیابتی (۵۸/۶ ٪) شایعتر از مردان (۲۸/۶٪) آن گروه بود که ارزش معنی داری را نشان میداد (P=0.034, RR=3.542, EF= 0.298). ۴۷/۶ درصد آقایان بیمار حامل آنتی ژن DQ3 در برابر ۲۷/۶ درصد زنان، بدون ارزش معنی دار مشاهده شدند. وفور آنتی ژن BW6 در زنان دیابتی بیش از مردان(به ترتیب۵۱/۷٪ در برابر ۲۳/۸ ٪) و با ارزش معنی داری(P= 0.047, RR=3.429, EF= 0.281) مشاهده گردید.

جدول۱: توزیع فراوانی آنتی‌ژنهای HLA-DR در افراد دیابتی نوع ۱ و افراد سالم

	افراد بیمار (n=۵۰)		افراد سالم (n=۲۵)		محاسبات آماری				
HLA-Ag	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	P	X^2	RR	EF	PF
DR1	۱۱	۲۲	۵	۲۰	۰/۸۴۲	۰/۰۴۰	۱/۱۲۸	---	---
DR2	۱۰	۲۰	۷	۲۸	۰/۴۳۵	۰/۶۰۹	۰/۶۴۳	---	---
DR15	۶	۱۲	۰	۰	۰/۰۷۹	۳/۲۶۱	NA	---	---
DR15,16	۴	۸	۷	۲۸	**۰/۰۲۱**	۵/۳۲۷	۰/۲۲۴	---	-۰/۲۶۷
DR3	۲۴	۴۸	۶	۲۴	**۰/۰۴۶**	۴/۰۰۰	۲/۹۲۳	۰/۲۳۱	---
DR17	۳	۶	۳	۱۲	۰/۳۱۵	۰/۸۱۵	۰/۴۶۸	---	---
DR17,18	۲۱	۴۲	۳	۱۲	**۰/۰۰۹**	۶/۸۹۳	۵/۳۱۰	۰/۳۰۳	---
DR4	۲۰	۴۰	۰	۰	۰/۰۰۰	۱۳/۶۳۶	NA	۰/۴۲۸	---
DR5	۱۷	۳۴	۹	۳۶	۰/۸۶۴	۰/۰۲۹	۰/۹۱۶	---	---
DR11	۱۱	۲۲	۸	۳۲	۰/۳۴۸	۰/۸۸۱	۰/۵۹۹	---	---
DR12	۵	۱۰	۰	۰	۰/۱۲۳	۲/۶۷۹	NA	---	---
DR11,12	۱	۲۰	۱	۴	۰/۵۵۹	۰/۲۵۷	۰/۴۹۰	---	---
DR6	۱۷	۳۴	۹	۳۶	۰/۸۶۴	۰/۰۲۹	۰/۹۱۶	---	---
DR13	۱۳	۲۶	۴	۱۶	۰/۳۳۰	۰/۹۵۱	۱/۸۴۵	---	---
DR14	۳	۶	۴	۱۶	۰/۱۶۲	۱/۹۷۰	۰/۳۳۵	---	---
DR13,14	۱	۲۰	۱	۴	۰/۵۵۹	۰/۲۵۷	۰/۴۹۰	---	---
DR7	۹	۱۸	۵	۲۰	۰/۸۳۵	۰/۰۴۴	۰/۸۷۸	---	---
DR8	۴	۸	۰	۰	۰/۱۸۹	۲/۱۱۳	NA	---	---
DR9	۴	۸	۲	۸	۰/۶۵۸	۰/۰۰۰	۱	---	---
DR10	۲	۴	۳	۱۲	۰/۲۰۳	۱/۷۱۴	۰/۳۰۶	---	---
DR51	۶	۱۲	۰	۰	۰/۰۷۹	۳/۲۶۱	NA	---	---
DR52	۲۱	۴۲	۶	۲۴	۰/۱۲۶	۲/۳۴۴	۲/۲۹۳	---	---
DR53	۱۹	۳۸	۸	۳۲	۰/۶۱۰	۰/۲۶۰	۱/۳۰۲	---	---

X^2: chi-square , RR:Relative-risk , EF:Etiologic Fraction , PF: Preventation Fraction, NA:not applicable, Ag : Antigen

جدول ۲ : توزیع فراوانی آنتی‌ژنهای HLA-DQ در افراد دیابتی نوع ۱ و افراد سالم

	افراد بیمار (n=۵۰)		افراد سالم (n=۲۵)		محاسبات آماری				
HLA-Ag	**فراوانی**	**درصد**	**فراوانی**	**درصد**	**P**	**X^2**	**RR**	**EF**	**PF**
DQ1	۱۴	۲۸	۹	۳۶	۰/۴۷۹	۰/۵۰۲	۰/۶۸۱	---	---
DQ5	۰	۰	۱	۴	۰/۳۳۳	۲/۰۲۷	NA	---	---
DQ6	۲	۴	۰	۰	۰/۴۴۱	۱/۰۲۷	NA	---	---
DQ5,6	۱۲	۲۴	۸	۳۲	۰/۴۶۰	۰/۵۴۵	۰/۶۷۱	---	---
DQ2	۲۳	۴۶	۵	۲۰	**۰/۰۲۸**	۴/۸۱۶	۳/۴۰۷	۰/۲۵۳	---
DQ3	۱۸	۳۶	۱۶	۶۴	**۰/۰۲۲**	۵/۲۷۳	۰/۳۱۶		
DQ7	۲	۴	۵	۲۰	**۰/۰۳۷**	۵/۰۴۲	۰/۱۶۷	---	−۰/۲۶۵
DQ8	۱	۲	۰	۰	۰/۶۶۷	۰/۵۰۷	NA	---	−۰/۲۵۹
DQ9	۵	۱۰	۴	۱۶	۰/۴۵۱	۰/۵۶۸	۰/۵۸۳	---	---
DQ7,8	۱	۲	۱	۴	۰/۵۵۹	۰/۲۵۷	۰/۴۹۰	---	---
DQ8,9	۵	۱۰	۵	۲۰	۰/۲۳۰	۱/۴۴۲	۰/۴۴۴	---	---
DQ7,8,9	۴	۸	۱	۴	۰/۴۵۸	۰/۴۲۹	۲/۰۸۷		
DQ4	۲	۴	۲	۸	۰/۴۰۷	۰/۵۲۸	۰/۴۷۹	---	---

X^2:chi-square, RR:Relative-risk , EF:Etiologic Fraction , PF: Preventation Fraction, NA:not applicable, Ag : Antigen

بحث

همانطوریکه نتایج این مطالعه نشان میدهد آنتی ژنهـای DR3، DR4 و DR17/18 درنقش اتیولوژیک فاکتور در این بیماران مطرح می شوند. DR4 تنها آنتی ژنی است که فقط در گروه بیمار مشاهده گردید. از سوی دیگردر بیشتر مطالعات آنتـی ژن DR2 بـه عنـوان آنتی ژن محافظت کننده از بیماری شناسایی شده (۶)، اما در مطالعه فوق این ویژگی برای آنتی ژن DR2 مشاهده نگردید. این در حالی اسـت کـه دو آنتـی ژن DR15 و DR16 کـه از spilt هـای DR2 قلمداد می شوند ارتباط منفی معنی‌داری را بـا بیمـاری نـشان مـی دهند. لذا می توان میتوان چنین اذعان نمود که DR2 ویا Spilt های آن در جلوگیری از بروز بیماری در افراد سالم نقش قابل توجهی را ایفا می کنند.

با توجه به اثبات این مورد که ژنهای DR نمی توانند به عنـوان تنها جایگاه ژنی در ابتلا به بیماری در گیر باشند(۸)، در این مطالعه نیز آنتی ژن DQ2 در نقش اتیولوژیک فاکتور و DQ3 و SPilit آن یعنی DQ7(3) در نقش فاکتور محافظتی اثبات شـد. درمقایـسه بـا نتایج سایر تحقیقات بعمل آمده ملاحظه می گرددکه ارتباط مثبتـی نیز بین این بیماری و آنتی ژن DR3 نه DR4 در بیماران دیـابتی در اصفهان وجود داشته ودر همان مطالعه فقط ارتباط منفـی بـا DQ1 گزارش گردیده است(۱۱).امیر زرگر و همکاران در مطالعـه‌ای کـه با تکنیکPCR-SSP درشهرستان شیرازانجام دادندارتباط‌مثبتـی‌بـین ایـــن‌بیمـــاری‌وآللهـــای DRB1*0101(DR1)وDRB1*0301 [DR17(3)] و از لکوس ژنی DQ با آللهای DQA1*0101 (مترادف ســـرولوژیک نـــدارد)، DQB1*0201 (DQ2) وDQB1*0302 [DQ8(3)] و ارتبـاط منفـی را بـا آللهـای DRB1*1101(DR11) وDQB1*0301 [DQ7(3)] مطرح نمودند(۱۲). آنچه جالب توجـه است در هر دوی این مطالعات عین همین پروژه ارتباط مثبتـی بـا DR3 ، DQ2 و ارتباط منفی با DQ7(3) دیـده مـی شـود. ایـن در حالیست کـه Ikegami و همکـاران نیـز شـیوع بـالایی از آللهـای DQB1*0301 [DQ7(3)] و DQB1*0303 [DQ9(3)] را در گروه بیماران ژاپنی در مقایسه با افراد سالم گـزارش نمـوده‌انـد(۱۳). در تحقیقاتی بر روی بیماران عراقی، ارتبـاط مثبـت بـا DR3، DR4 و ارتباط منفی با DR2 هـم چنـین گـزارش گردیـده اسـت(۱۴). در کشور ترکیه و کویت نیز آنتی ژن DR3 و DR4 در گروه بیمار شـایع بوده اند(۱۵، ۱۶، ۱۷). در بیماران تـرک اگرچـه کاهـشی در DR1 و DR2 وجود داشت اما از لحاظ آماری معنی دار نبـوده ولـی ارتبـاط منفی و معنی دار با DR7 گـزارش شـده اسـت(۱۵). ارتبـاط مثبـت ومعنی دار با DR3، ارتباط منفی ومعنی دار با DR2 و عدم ارتباط بـا هیچیک از آللهای DR4، با تکنیک PCR در ۳۸ بیمار هندی مشاهده شده است(۱۸). در آذر بایجان نیز ارتباط مثبتی با آللهای DQB1*02 (DQ2)، DQA1*05 و DQA1*03(مترادف سرولوژیک ندارنـد) و DQB1*0304 [DQ9(3)] و BQB1*0302 [DQ8(3)] و ارتبـــاط منفـــی بـــا DQB1*0602 [DQ6(1)]، DQB1*0503 [DQ5(1)] ، DQB1*0301 [DQ7(3)] و DQB1*0601 [DQ6(1)] و بـــا DRB1*0403 (DR4) مـشاهده گردیـد(۱۹). البتـه بـه ایـن نکتـه بایستی اشاره کرد که دربیماران آذربایجانی عیناً همین مطالعه ارتباط مثبتی با DQ2 و ارتباط منفی با DQ7(3) مشاهده می‌شود.

یافته‌های این مطالعه هم چنین حاکی از آن است که علاوه بـر حـضور آنتـی ژنهـای DR3 و DR4 دو هاپلوتایـپ دیگـر یعنـی DR3/DR4 و DR3/DQ2 نـه DR4/DQ8(3) در مـستعد سـازی بیماران در شهرستان تبریز نیز در گیر می باشـند. DR4/DQ8(3) و DR3/DQ2 علاوه بر DR3/DR4، دو هاپلوتایپ مهمی هستند کـه در ۹۰ درصد بیماران دیابتی شناسایی شـده‌انـد(۵، ۷، ۸،۹). اغلـب این افراد کـسانی هـستند کـه فاقـد آلـل محافظـت کننـده یعنـی DR2/DQ6 در لوکوس ژنی این سیستم مـی باشـند (۵،۷، ۸، ۱۰).

اگرچه درمطالعه بیماران ژاپنی وجود هیچیک از این هاپلوتایپها تائید نگردیده است(۹). محققین الجزایری نیز با روش MLC حضور هاپلوتایپهای DR3/DR4 را در تحقیقات خود برروی ۳۹ بیمار دیابتی نشان دادند(۲۰). آقای Berkos وهمکاران نیز در روش سرو لوژیک مؤید حضورهمین هاپلوتایپها در سنت پترزبورگ می باشند(۲۱).

اگرچه در بیماری دیابت نقش آنتی ژنهای کلاس ۱ کمرنگتر گردیده اما عده ای از محققین بر این باورند که آنتی ژنهای سیستم HLA کلاس ۱ علاوه برکلاس ۲ در مستعد سازی به دیابت نقش داشته و سایر جنبه های کلینیکی مانند سن شروع بیماری و میزان تخریب سلولهای بتا را متاثر می سازند. بعنوان مثال بیشترین ریسک بیماری در سفیدپوستان زمانی مشاهده میشود که آللهای A8 وB15 علاوه بر آللهای مستعد کنندهHLA کلاس ۲، در ژنوتیپ این افراد وجود داشته باشند. افزایش استعداد ابتلاء به بیماری با آنتی ژن B54 در بیماران ژاپنی گزارش شده است(۲۰). در این مطالعه از آنتی ژنهای کلاس ۱ فقط آنتی ژنهای A69(28) و CW6 در نقش اتیولوژیک فاکتور و B38(16) از آنتی ژنهای سیستمHLA-B به عنوان یک فاکتور محافظتی در برا بر بیماری شناسایی شدند.

عدم وجود ارتباط جنس با آنتی ژنهای سیستم HLA از سوی بسیاری از محققین عنوان می شود(۱۱) اما در این مطالعه دو آنتی ژن DQ2 وBW6 در زنان بیش از مردان برسطح لمفوسیتها بارزشده اند که هر دو از ارزش معنی داری برخوردارند. از آنجائیکه DQ2 به عنوان آنتی ژن درگیر در بروز بیماری در همین پروژه شناسایی شده است لذا این آنتی ژن در زنان بیشتر از مردان دیابتی در مستعد سازی به بیماری ایفا نقش میکند. شیوع بالای DR3 در زنان و DR4 در مردان ترک اما بدون ارتباط معنی دار در تحقیقات Ozshain دیده می شود(۱۵).

نتیجه گیری

با توجه به نقش هاپلوتایپهای مهم DR3/DR4 ، DR3/DQ2 و DR4/DQ8(3) علاوه بر DR3 و DR4 در مستعد سازی افراد سفید پوست به بیماری، در این مطالعه نیز شاهد حضور DR3 ، DR4 ،DR3/DR4 وDR3/DQ2، نهDR4/DQ8(3) بودیم. بنَابراین غربالگری آنتی ژنهای لکوسیتی بویژه آنتی ژنهای کلاس ۲ قبل از آنکه آنتی بادیهای ضد آنتی ژنهای جزایر، سلولهای بتا پانکراس را هدف قرار دهند و به انسولینوپنیا منجر شوند روش ارزشمندی در شناسایی افراد در معرض خطر می‌تواند محسوب گردد.

البته بایستی در نظر داشت که با توجه به شیوع مختلف آللهای درگیر در بیماری در بین نژادهای مختلف و نیز وجود پدیده پیوستگی ترجیحی، مطالعات بیشمار دیگری به منظور شناسایی دقیق آللهایا آنتی ژنهای درگیر در بیماری لازم است.

تقدیر وتشکر

ازمسئولین محترم دانشگاه آزاد اسلامی تبریز بویژه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه که در تامین بودجه این پروژه مساعدتهای فراوان را مبذول داشتند و نیز از راهنمایی های ارزنده سرکار خانم فریده خسروی عضو محترم هیئت علمی از بخش ایمونوژنتیک دانشگاه علوم پزشکی تهران، از آقای محمد خالد بهرام از سازمان انتقال خون تبریز، همکاران بخش غدد بیمارستانهای کودکان و سینا شهرستان تبریز و هم چنین از تمامی بیماران و عزیزانی که در انجام این پروژه مارا یاری نمودند، تشکرو قدردانی می نماییم.

References

1. Heurtier AH, Boitard C. T cell regulation in human and human autoimmune diabetes: The role of Th1 and Th2 cells. Diabetes and Metabolism 1997; **23**: 377-385.
2. Yagi N, Yokono K, Amano K, Nagata M., Tsukamoto K, Hasegawa Y, et al. Expression of intracellular adhesion molecule-1 on pancratic β-cells accelerates β-cells destraction by cytotoxic T cells in murine autoimmune diabetes. Diabetes 1995; **44**: 744-752.
3. Marria R, Testi R. Fas-FasL interaction: a common pathogenetic mechanism in organ-specific autoimmunity. Immunology Today 1998; **19**(3): 121-125.
4. Knip M. Natural course of preclinical type 1 diabetes. Horm Res 2002; **57**: 6-11.
5. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ* 2006; **175**(2).
6. Paul WE. Fundamental immunology. 5th ed. Baltimore; Williams & Wikis. 2003; chapter **19**: 571-612
7. Pugliese A, Eisenbarth GS. Type-1 diabetes: molecular, cellular, and clinical immunology. Chapter 7: Type 1 diabetes mellitus of man: Genetic susceptibility and rsistance. www.uchsc.edu/misc/ diabetes/oxch7
8. Undlien DE, Lie BA, Thorsby E. HLA complex genes in type1 diabetes and other autoimmune diseases. Which genes are involved? *Trends in Genetics* 2001; **17**: 93-100
9. Kawabata Y, Ikegami H, Kawaguchi Y, Fujisawa T, Shintani M, Nishino M, et al. Asian-specific HLA haplotypes reveal heterogeneity of the contribution of HLA-DR and –DQ haplotype to susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes* 2002**; 51**: 545-551.

10. Nepom GT, Kwok WW. Molecular basis for HLA-DQ associations with IDDM. *Diabetes* 1998; **47**: 1177-1184.

۱۱. ادیب م، ابوالحسنی ر. بررسی شیوع آنتی ژنهای HLA-DR و HLA-DQ در بیماران مبتلاء به دیابت وابسته به انسولین و مقایسه آن با افراد طبیعی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۷۵: **۴۵**: صص۷۹-۷۵.

12. Amirzargar A, Mostafavi H, Farjadian Sh, Ghaderi A. Association of HLA- class II alleles susceptibility to type I diabetes in southern Iranian patients. *Irn J Med Sci* 2000**; 25**(3&4): 109-113.
13. Ikegami H, Kawaguchi Y, Yamato E, Kuwata S, Tokunaga K, Noma Y, Shima K, Ogihara T. Analysis by the polymerase chain reaction of histocompatibility leukocyte antigen-DR9 linked susceptibility to insulin- dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Meta*. 1992; **75**: 1381-1385.
14. Jabbar AA, Mezaal TJ, Dawood FH. Association of HLA antigens with diabetes mellitus in an Iraqi population. Dis Markers. 1989; **7**(2): 79-85.
15. Ozsahin H, Haktan M, Ozbakir F, Aydin A, Yazici H. The type 1 diabetes and HLA-DR in Turkey. *Diabete Metab*. 1991; **17**(4): 421-423.
16. Richenes ER, Shaltout A, Bahr GM, Abdella N, Jayyab AK, et al. Insulin binding substances, autoimmunity and type I diabetes in Kuwaiti patients and their kindred. *Acta Diabetol Lat*. 1989**; 26**(2): 115-122.
17. Direskeneli GS, Aytul Uyar F, Bas F, Gunoz H, Bundak R, Saka N, Darendeliler F. HlA-DR and –DQ associations with Insulin- dependent diabetes mellitus in a population of Turkey. *Human Immunology* 2000; **61**: 296-302.
18. Tandon N, Rajalingam R, Mehra NK. Association of HLA-DRB1 alleles in Asian Indian patients with Insulin dependent diabetes mellitus and graves disease. *Human Immunology* 1996; **47:** 153-156.
19. Ahmedov G, Ahmedova L, Sedlakova P, Cinek O. Genetic assosiaction of type 1 diabetes in an Azerbaijanian population: the HLA-DQ, -DRB1*04, the insulin gene, and CTLA4. *Pediatr Diabetes* 2006**; 7**(2): 88-93.
20. Aribi M, Moulessehoul S, Benabadgi A, Kendoucitani M. HLA DR phenotypic frequencies and genetic risk of type 1 diabetes in west region of Algeria, Tlemcen. *BMC Genetics* 2004; **5**(24): 1471-2156.
21. Berkos AS, Bubnova LN, Beliaeva VN, Erochina N, Erochina,LV. The association of HLA-antigens with insulin- dependent diabetes mellitus (IDDM) in Saint-Petersburg (Russia). *Human Immunology* 1996; **47**:156.