

بررسی ارتباط HLA با بیماری اسکیزوفرنی در بیماران ایرانی

درمانگاه روانی شهید اسماعیلی

چکیده

I دکتر علیرضا سالک مقدم
II دکتر حمید مصطفوی
III ملیحه کمگویان
IV محسن ایمانی
V دکتر مهدی شکرابی

بیماری اسکیزوفرنی شدیدترین بیماری تضعیف‌کننده قوای ذهنی است و به عنوان یک بیماری روانی مزمن مطرح می‌شود. میزان شیوع بیماری در جوامع مختلف بین ۱-۰/۷ درصد است و از اهمیت زیادی برخوردار است. به همین دلیل مطالعات مختلفی در این زمینه صورت گرفته و می‌گیرد. یکی از این مطالعات، بررسی علل بروز بیماری است از آنجا که عوامل ژنتیکی از عوامل مداخله‌گر در بروز یا افزایش استعداد ابتلا به بیماری هستند، بررسی آنها می‌تواند در شناخت، تشخیص و پیشگیری از بیماری مؤثر باشد. در میان عوامل ژنتیکی، می‌توان از مجموعه اصلی سازگاری بافتی (MHC) انسان (HLA) نام برد. ارتباط بسیاری از بیماریها با HLA مورد بررسی قرار گرفته است که از این میان نشانگان (Syndrome) بهجت با HLA-B5 و اسپوندیلیت آنکیلوزکننده (Ankylosing Spondylitis) (ba HLA-B27) بیشترین ارتباط را نشان داده‌اند و حتی در تشخیص این بیماریها از تعیین HLA استفاده می‌شود. با توجه به این ارتباطات و همچنین مطالعات انجام شده در کشورهای دیگر برآن شدیم که ارتباط بیماری اسکیزوفرنی را با منظمه (System) HLA در بیماران ایرانی مورد بررسی قرار دهیم. فراوانی آنتی ژنهای HLA نوع (Class) I و II در ۴۵ بیمار اسکیزوفرنیائی شامل ۲۹-۵۰ سن، با میانگین سنی ۲۹، و ۲۵ مرد، با میانگین سنی ۳۵ سال مورد مطالعه قرار گرفت. بیماری این افراد توسط روانپزشک تأیید شده بود و همه آنها از نظر جسمی، بر اساس معیارهای بالینی و آزمایشگاهی، سالم بودند. نمونه‌گیری از بین بیماران درمانگاه شهید اسماعیلی دانشگاه علوم پزشکی ایران در شهر تهران انجام شد. تعداد آنتی ژن‌های مورد بررسی در این مطالعه نشان می‌دهند که افراد شاهد و بیمار در فراوانی آنتی ژن‌های A9, A19, B15, Bw6, B51, B5, DR5, DR11, Cw3, Cw6 و Bw6 بیشتر از یک بود (به ترتیب ۴/۶ > ۰/۵ > ۰/۰) با هم اختلاف دارند. از بین این موارد خطر نسبی (RR) آنتی ژن‌های Bw6 و Cw3 بیشتر از یک بود (با ضریب سبی [EF] برابر با ۷۲٪ و با ضریب سبی [EF] برابر با ۱۳٪) بیشترین گفت که آنتی ژن‌های Bw6 (با ضریب سبی [EF] برابر با ۷۲٪) و Cw3 (با ضریب سبی [EF] برابر با ۱۳٪) ارتباط مثبت را نشان می‌دهند و آنتی ژن‌های دیگر شاید در برابر بیماری نقش محافظتی داشته باشند.

کلیدواژه‌ها:

- ۱- اسکیزوفرنی
- ۲- مجموعه اصلی سازگاری بافتی
- ۳- آنتی ژن‌های HLA
- ۴- ژنتیک پزشکی
- ۵- واکنش میکرولنفوستوتوكسیستی
- ۶- بیماریهای ایمن‌شناختی

این مقاله خلاصه‌ای از پایان‌نامه «ایمانی، محسن. بررسی ارتباط سیستم HLA با بروز بیماری اسکیزوفرنیا در بیماران ایرانی مراجعه کننده به درمانگاه شهید اسماعیلی (پایان‌نامه کارشناسی ارشد ایمن‌شناسی). به راهنمایی دکتر علیرضا سالک مقدم. تهران. دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، ۱۳۷۷» می‌باشد. این مقاله در «کنگره ایمن‌شناسی و آرزوی ایران، اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۷» ارائه شده است. در اجرای این تحقیق امکانات بخش ایمن‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی ایران مورد استفاده قرار گرفته است.

(I) دانشیار ایمن‌شناسی، مرکز علوم پایه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، بزرگراه شهید همت، تهران (مؤلف مشترک)

(II) استادیار روانپزشکی، بیمارستان شهید اسماعیلی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران

(III) کارشناس ارشد خون‌شناسی و انتقال خون، سازمان انتقال خون ایران، تهران

(IV) کارشناس ارشد ایمن‌شناسی، بیمارستان شهید مدرس دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران

(V) استادیار ایمن‌شناسی، مرکز علوم پایه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران

مقدمه

اسکیزوفرنی که از نظر لغوی از دو واژه یونانی Schizein به معنی تقسیم شدن و Phren به معنی روان تشکیل شده، یک بیماری روانی مزمن می‌باشد که علت بروز آن هنوز ناشناخته است اما مشخص شده است که عوامل ژنتیکی و محیطی می‌توانند در بروز آن نقش داشته باشند^(۱۷).

شخصهای تشخیصی اسکیزوفرنی بر اساس ویرایش ۴ دستینه تشخیصی و آماری اختلالات روانی (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV [DSM-IV]) که در سال ۱۹۹۴ منتشر شده است، شامل نشانه‌های اختصاصی زیر است که دست کم حضور دو مورد از نشانه‌های زیر که هر کدام حداقل یک ماه دوام داشته باشد، جهت تشخیص لازم است^(۲۵,۱۱): (۱) هذیان (Delusion) (۲) توهمات (Hallucinations) (۳) گفتار آشفته (Disorganized speech) (۴) رفتار کاتاتونیائی (Catatonic behavior) (۵) نشانه‌های منفی (Negative symptoms) علاوه بر آن بیمار دارای اختلال عملکرد اجتماعی، شغلی و خلقی نیز خواهد بود.

این بیماری در تمام کشورها وجود دارد و میزان شیوع آن در حدود یک درصد می‌باشد. در اغلب موارد، سن شروع قبل از ۴۵ سالگی است و اختلاف محسوسی بین دو جنس مرد و زن وجود ندارد. تعلق به طبقه اجتماعی پائین یک عامل خطر می‌باشد. همچنین مشخص شده است که استرس‌های اجتماعی نیز در بروز بیماری مؤثر می‌باشد^(۱۵,۵).

یکی از موضوعات مورد مطالعه در بیماری اسکیزوفرنی، بررسی تغییرات دستگاه ایمنی در این بیماری است. برای نمونه می‌توان به کاهش تعداد لنفوцит‌های CD4⁺، نقص در تولید ایترولوکین ۲ (IL-2)، کاهش تکثیر لنفوцит‌های T در اثر میتوژن فیتوهاماگلوتینین و افزایش پادتن (Antibody) ضدکارديولپین و پادتن ضد هسته (ANA) در این بیماری اشاره کرد^(۲۲,۱۳,۱۲,۸,۷). از مطالعات این‌شناختی دیگری که در مورد بیماری اسکیزوفرنی انجام شده است، می‌توان به بررسی ارتباط ژن‌های (Major Histocompatibility Complex) MHC (Class I) نوع آن‌شناختی دیگری که در مطالعات انجام شده و دو با این بیماری اشاره کرد^(۲۷,۲۰,۱۰). در مطالعات انجام شده

در کشورهای مختلف ارتباط بیماری اسکیزوفرنی با آنتی‌ژن‌های مختلف MHC متفاوت بوده است و در برخی از مطالعات، وجود ارتباط معنی‌دار بین این بیماری و برخی از مولکول‌های MHC گزارش گردیده است^(۱۹,۱۸,۱۶,۱۴,۹,۶).

با توجه به اینکه در این زمینه مطالعه‌ای در ایران صورت نگرفته است و نتایج حاصل از مطالعات کشورهای دیگر نیز هم از نظر نوع آنتی‌ژن MHC و هم از نظر معنی‌دار بودن ارتباطها، متفاوت بوده است، مطالعه حاضر انجام گردید.

روش بررسی

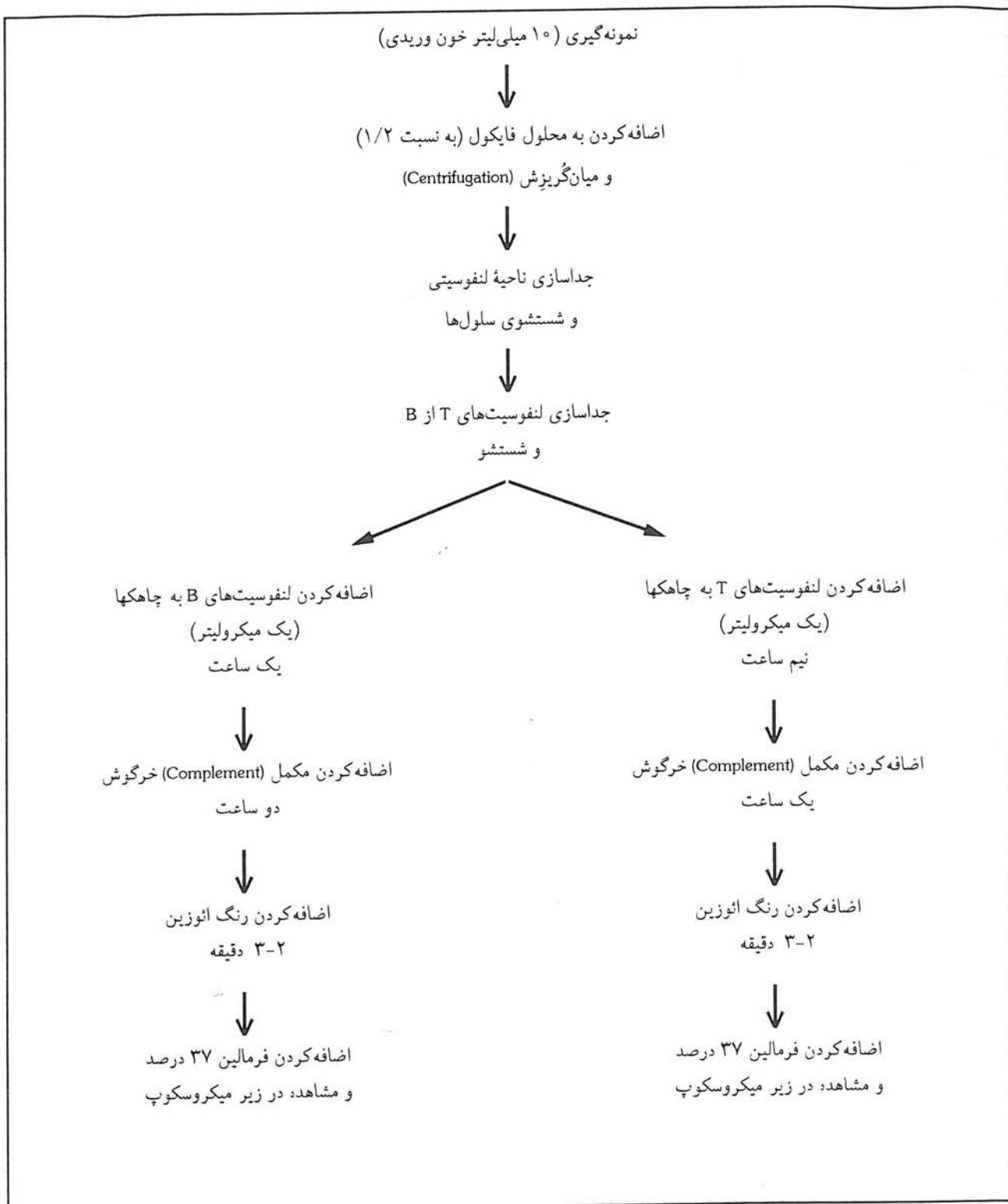
برای شناسائی آنتی‌ژن‌های HLA نوع (Class) یک و دو مواد و وسایل زیر مورد استفاده قرار گرفتند: (۱) کیت شناسائی HLA نوع (Class) یک (۲) کیت شناسائی HLA نوع (Class) دو (۳) میکروسکوپ معکوس (Inverted) (۴) میکروسکوپ معمولی (۵) لام شمارش سلولی نوبار.

در این مطالعه، جهت بررسی آنتی‌ژن‌های HLA، از روش سرم‌شناختی (Serologic) میکرولنفوسيتوکسيسيتي (Microlymphocytotoxicity) که سریعترین و متداولترین روش تعیین آنتی‌ژن‌های HLA-A، HLA-B، HLA-C، HLA-DQ و HLA-DR است، استفاده شد^(۱) (نمودار ۱).

یافته‌ها

در این تحقیق ۴۵ بیمار اسکیزوفرنیائی شامل ۲۰ زن، بآ میانگین سنی ۲۹ و ۲۵ مرد با میانگین سنی ۳۵ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج حاصل از مشاهدات بر روی جدولهای ۶۰ خانه‌ای (که معرف ضدرسمن‌های به کار رفته برای HLA نوع ۱ می‌باشد) و ۳۰ خانه‌ای (که معرف ضدرسمن‌های بکار رفته برای HLA نوع ۲ می‌باشد) به صورت درصد ثبت شد. حفراتی که میزان تلاشی (Lysis) سلولی آنها بیش از ۵۰ درصد بود به عنوان موارد مثبت (وجود آنتی‌ژن خاص در فرد) در نظر گرفته شدند.

پس از آن نسبت افراد بیمار دارای یک آنتی‌ژن خاص با نسبت افراد سالم دارای همان آنتی‌ژن مورد مقایسه قرار



نمودار ۱- نمایش اجمالی مراحل اجرای آزمایش میکرونفوستوتوكسیسیستی

بیماری با HLA خاصی، بیشتر باشد، نقش آن آنتیژن در بیماری‌زایی (Pathogenesis) و سبب‌شناسی (Etiology) بیماری بیشتر است و هرچه این مقدار کمتر باشد، سایر عوامل مثل عوامل ژنتیکی غیرمرتبط با HLA، عوامل محیطی وغیره از اهمیت بیشتری برخوردار خواهند شد.

با توجه به جدول ۱ مشخص می‌شود که افراد شاهد و بیمار در وجود آنتیژن‌های A9 (خطر نسبی /۲۳۷ و $P = ۰/۰۰۹$) و Aw19 (خطر نسبی /۰۶ و $P > ۰/۰۰۱$) به طور معنی‌داری با هم اختلاف دارند. در مورد این آنتیژن‌ها چون خطر نسبی کمتر از یک است، ضریب حفاظتی (PF)، به جای ضریب سببی (EF)، محاسبه شد. ضریب حفاظتی (PF) در مورد A9 برابر /۱۸۱ و در مورد Aw19 برابر /۲۶۴ می‌باشد. این امر نشان می‌دهد که احتمالاً این آنتیژن‌ها موجب مقاومت در برابر بیماری می‌شوند زیرا هردو آنها در افراد بیمار نسبت به افراد شاهد کاهش چشمگیری دارند.

جدول ۲ نشان می‌دهد که افراد شاهد و بیمار در وجود آنتیژن‌های B5 ($P = ۰/۰۰۲$)، B15 ($P = ۰/۰۰۰۳$) و Bw6 ($P > ۰/۰۰۰۷$) به طور معنی‌داری با هم اختلاف دارند. در میان این آنتیژن‌ها فقط آنتیژن Bw6 با خطر نسبی (RR) ۴/۶ و ضریب سببی (EF) ۷۲/۰ با بیماری اسکیزوفرنی ارتباط قوی و مثبتی دارد. ارتباط سه آنتیژن دیگر با این بیماری به علت دارا بودن خطر نسبی کمتر از یک منفی است. آنتیژن‌های اخیر احتمالاً به عنوان یک عامل محافظتی در برابر بیماری عمل می‌کنند.

در جدول ۳ می‌بینیم که افراد شاهد و بیمار فقط در وجود آنتیژن Cw3 اختلاف معنی‌داری با هم دارند ($P < ۰/۰۵$) و با توجه به خطر نسبی (RR) ۲/۶۷ احتمالاً بین این آنتیژن و بیماری‌زایی (Pathogenesis) یا سبب‌شناسی (Etiology) این بیماری ارتباط مثبتی وجود دارد. در جدول ۴ مشاهده می‌شود که افراد بیمار و شاهد فقط در مورد آنتیژن‌های DR5 ($P > ۰/۰۰۱$) و DR11 ($P > ۰/۰۲۵$) به طور معنی‌داری با هم اختلاف دارند. مقادیر خطر نسبی RR برای این دو به ترتیب ۰/۰۳ و ۰/۰۳۷۴ می‌باشد و چون این مقادیر از یک کمتر هستند، باید ضریب حفاظتی (PF) را برای آنها محاسبه کرد. ضریب حفاظتی

گرفت. برای این کار فراوانی آنتیژنی، فراوانی ژنی، خطر نسبی (Relative risk)، ضریب سببی (Etiologic factor) و ضریب حفاظتی (Protective factor) محاسبه شد و آزمون مجذور کای و آزمون دقیق فیشر (Fisher's exact test) (در موارد لزوم) انجام شد. یافته‌های به دست آمده در مورد هر آنتیژن به صورت جدول ارائه شده است:

جدول ۱ نشان‌دهنده مقایسه فراوانی آنتیژنهای HLA-A در افراد بیمار و افراد شاهد می‌باشد و کلیه اطلاعات لازم برای بررسی ارتباط آنتیژن‌های HLA-A با بروز بیماری در جدول آورده شده است. جدول ۲ مقایسه فراوانی آنتیژن‌های HLA-B را در افراد سالم و افراد بیمار نشان می‌دهد. جدول ۳ مقایسه فراوانی آنتیژن‌های HLA-C در افراد بیمار و افراد شاهد می‌باشد. جدول ۴ فراوانی آنتیژن‌های HLA-DR را در افراد شاهد و افراد بیمار مقایسه می‌کند. جدول ۵ مقایسه فراوانی آنتیژن‌های HLA-DQ در افراد بیمار و افراد شاهد است. جدولهای فوق نشان می‌دهند که اختلافهای معنی‌داری بین فراوانی بعضی از آنتیژن‌های HLA در افراد بیمار و شاهد وجود دارد که در نمودار ۲ نشان داده شده است.

بحث

پس از کشف آنتیژن‌های مجموعه اصلی سازگاری بافتی (Major histocompatibility complex [MHC]) و پی بردن به اهمیت یکسان بودن آنها در قبول پیوند (در بافت‌های پیوندی و گیرنده)، در اوائل دهه ۱۹۷۰ Dausset احتمال ارتباط بعضی از بیماریها را با آنتیژن‌های HLA مطرح ساخت و همین امر باعث تحول شدید علم ایمونوژنتیک (Immunogenetics) شد (۲۶).

در زمینه ارتباط بیماریها با HLA، مطالعات زیادی انجام گردیده است. بهترین ارتباطی که تاکنون پیدا شده است، بین HLA-B27 و بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزکننده (Ankylosing Spondylitis) و HLA-B5 با بیماری بهجهت می‌باشد که به عنوان ملاکهای تشخیصی در این بیماریها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

میزان ارتباط یک بیماری با یک آنتیژن خاص از HLA را با معیارهای کمی مانند خطر نسبی (RR) و ضریب سببی (EF) مشخص می‌کنند. هرچه مقدار این کمیتها، در مورد ارتباط

جدول ۱- توزیع فراوانی آنتی‌ژن‌های HLA در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و افراد شاهد

HLA	گروه بیماران (۴۵ نفر)	خطر نسبی ^{III}	ضریب حفاظتی ^{IV}	مقدار P	گروه شاهدان (۱۰۰ نفر)	
					فراوانی آنتی‌ژن	فراوانی آنتی‌ژن
A1	۰/۱۶۴	۰/۳۰۲	۰/۲۳	۰/۱۲۵	۰/۱۲۵	۰/۱۲۵
A2	۰/۱۰	۰/۲۸	۰/۳۳	۰/۱۸۱۴	۰/۱۸۱۴	۰/۱۸۱۴
A3	۰/۱۳۷	۰/۲۵۶	۰/۱۸	۰/۰۹۴۹	۰/۰۹۴۹	۰/۰۹۴۹
A9	۰/۰۷	۰/۰۷	۰/۲۴	۰/۱۲۸۲	۰/۱۲۸۲	۰/۱۲۸۲
A10	۰/۰۱۱	۰/۰۲۳	۰/۱۵	۰/۰۷۸	۰/۰۷۸	۰/۰۷۸
A11	۰/۰۱۴	۰/۰۲۸	۰/۲۸	۰/۱۵۱۴	۰/۱۵۱۴	۰/۱۵۱۴
Aw19	۰/۰۱۱	۰/۰۲۳	۰/۲۸	۰/۱۵۱۴	۰/۱۵۱۴	۰/۱۵۱۴
A23	۰/۰۴۶	۰/۰۲۳	۰/۰۱	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵	۰/۰۰۵
A24	۰/۳۰۲	۰/۱۶۴	۰/۲۲	۰/۱۱۶۸	۰/۱۱۶۸	۰/۱۱۶۸
A25	۰/۰۱۱	۰/۰۲۳	۰/۰۱	۰/۰۰۰۵	۰/۰۰۰۵	۰/۰۰۰۵
A26	۰/۰۴۶	۰/۰۲۳	۰/۱۰	۰/۰۷۸	۰/۰۷۸	۰/۰۷۸
A28	۰/۱۱۶	۰/۰۵۹	۰/۱۲	۰/۰۶۱۹	۰/۰۶۱۹	۰/۰۶۱۹
A29	۰/۰۷	۰/۰۳۵	۰/۰۵	۰/۰۲۵۳	۰/۰۲۵۳	۰/۰۲۵۳
A32	۰/۰۷	۰/۰۳۵	۰/۷	۰/۰۷	۰/۰۷	۰/۰۷

علامت اختصاری: م = معنی دار نمی‌باشد

- (I) آزمون مبنی بر کای
- (II) آزمون دقیق فیشر
- (III) Relative risk (RR)
- (IV) Protective factor (PF)

جدول ۳ - توزیع فراوانی آنتی ژن‌های HLA-C در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و افراد شاهد

HLA	گروه بیماران (۴۵ نفر)	گروه شاهد (۱۰۰ نفر)	ضریب سیزده	
			خط نسبی III	خط نسبی IV
Cw2	۰/۰۳۳	۰/۰۱۱	۰/۰۵۱	۰/۰۱۰
Cw3	۰/۲۰۹	۰/۱۱۱	۰/۰۶۹	۰/۱۳۰
Cw4	۰/۳۹۵	۰/۲۳۲	۰/۲۱۸۹	۰/۲۷۶
Cw5	۰/۰۳۵	۰/۰۳۶	۰/۰۱۰	۰/۰۲۰

علامت اختصاری : ۳ = معنی دار نمی‌باشد

I) آزمون مبندو رکاری

II) آزمون دقیق فیشر

Relative risk(RR) (III)

Etiologic Factor (EF) (IV)

جدول ۴- توزع فروانی آنژینهای HLA-DR در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و افراد شاهد

HLA	آنژین	فروانی ژن	فروانی آنژین	موارد مثبت	فروانی	گروه بیماران (۴۵ نفر)	گروه شاهد (۱۰۰ نفر)	
							خطر نسبی	ضریب حفاظتی
							P مقدار	
I ₁	۱۳۶۷۹	۰/۰۱۲۱۳	۱۳	۰/۱۱	۰/۰۲۰۹	۹	DR1	
I ₁	۱۲۸۲۸	۰/۰۵۱۳	۲۸	۰/۱۵	۰/۰۲۷۹	۱۲	DR2	
I ₁	۰/۰۸۸۹۸	۰/۰۱۷۷	۱۷	۰/۰۹۷	۰/۰۱۸۴	۸	DR3	
I ₁	۰/۰۱۲۹۵	۰/۰۲۴۲۴	۲۴	۰/۰۱۳۶	۰/۰۲۵۵	۱۱	DR4	
II ₀ /۰۰۰۷	۰/۰۴۲۶	۰/۰۲۴۷۸	۲۳	۰/۰۱۱	۰/۰۰۲۳	۱	DR5	
I ₁ _۱	۰/۰۶۵	۰/۰۱۰۰۰	۲۰	۰/۰۱۱	۰/۰۲۰۹	۹	DR7	
II ₀ /۰۷۸	۰/۰۱۰	۰/۰۰۰۰۲	۲	۰/۰۱۱	۰/۰۰۲۳	۱	DR8	
II ₀ /۰۷۸	۰/۰۱۰	۰/۰۰۰۰۲	۲	۰/۰۱۱	۰/۰۰۲۳	۱	DR9	
II ₀ /۰۰۰۷	۰/۰۰۰۰۵	۰/۰۰۰۰۱	۱	۰/۰۰۴۷	۰/۰۰۹۳	۴	DR10	
II ₀ /۰۲۹	۰/۰۲۵۹	۰/۰۱۳۴۵	۲۱	۰/۰۱۱	۰/۰۲۰۹	۹	DR11	
II ₀ /۰۰۲۹	۰/۰۱۵۲	۰/۰۰۳۰۲	۲	۰/۰۱۱	۰/۰۰۲۳	۱	DR14	
I ₁ _۱ /۰۰۲۹	۰/۰۱۲۳۸	۰/۰۲۲۲۲	۲۳	۰/۰۰۷۲	۰/۰۱۲۹	۶	DR15	
I ₁ _۱	۰/۰۵۲۹	۰/۰۸۷۸۷	۷۸	۰/۰۴۹	۰/۰۴۹۷	۲۰	DR52	
I ₁ _۱	۰/۰۲۴۱	۰/۰۴۲۴۲	۲۲	۰/۰۳۵۲	۰/۰۵۸	۲۰	DR53	

علامت اختصاری: م = معنی دار نمی‌باشد

(I) آزمون مجدد کای

(II) آزمون دقیق فیشر

Relative risk (RR) (III)

Protective factor (PF) (IV)

جدول ۵ - توزیع فراوانی آنتی ژن‌های HLA-DQ در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و افراد شاهد

P مقدار	III ضریب حفاظتی	II خطر نسبی	گروه بیماران (۴۵ نفر)				HLA
			فرابوی	موارد	فرابوی	موارد	
	آنتی ژن	ژن	آنتی ژن	ژن	آنتی ژن	مشتبه	
۱ > ۰ / ۰	۰ / ۲۲	۰ / ۴۹۶	۰ / ۳۹۶۹	۰ / ۳۶	۰ / ۲۸۶	۰ / ۴۶	DQ1
۱ ن	۰ / ۱۵۹۱	۰ / ۲۹	۰ / ۷۷۲	۰ / ۷۱	۰ / ۷۱	۰ / ۶	DQ2
۱ ن	۰ / ۳۴۰۹	۰ / ۵۹	۰ / ۴۹۴	۰ / ۷۴۴	۰ / ۷۴۴	۰ / ۷۲	DQ3

علامت اختصاری : ۱ = معنی دار نبی باشد .

(I) آزمون مجذور کای

(II) Relative risk (RR)

(III) Protective Factor (PF)

جدول ۶- مقایسه مطالعه حاضر با سایر مطالعات

خطر نسبی	P مقدار	HLA آنل	
۳/۴۵	I ₀ /۰۱ >	A28	III و همکاران Ivanyi
	I ₀ /۰۵ >	A9	(چک)
	I > ۰/۰۵	A10	IV Smiraldi (ایتالیا)
۳/۴۷	I ₀ /۰۵ >	B18	V و همکاران Ivanyi
۳/۶۹	I ₀ /۰۱	Cw4	(چک)
۴/۱	II ₀ /۰۵ >	A10	VI Crowe (ایران)
	I ₀ /۰۱۷ >	B27	VII Beckman (آلمان)
	II ₀ /۰۱۸ >	B27	VIII Rosler (آلمان)
۲/۴	I ₀ /۰۵ >	B7	IX Rudduck (سوئیس)
۰/۰۳	I ₀ /۰۱۳۹	Cw7	X Brown (انگلستان)
۰/۲۷	I ₀ /۰۱۸	DPB1	XI Zamani (بلژیک)
۴/۶	I ₀ /۰۱ >	Bw6	مطالعه حاضر
۲/۶۷	I ₀ /۰۵ >	Cw3	(ایران)

(I) آزمون مجذور کای تصحیح شده (Corrected)

(II) آزمون مجذور کای (تصحیح نشده)

۱۹۷۶ و همکاران (۴)،

۱۹۷۶ و همکاران (۲۳)،

۱۹۷۶ و همکاران (۴)،

۱۹۷۷ و همکاران (۱۰)،

۱۹۷۹ و همکاران (۴)،

۱۹۸۰، (۲)، Beckman (VII)

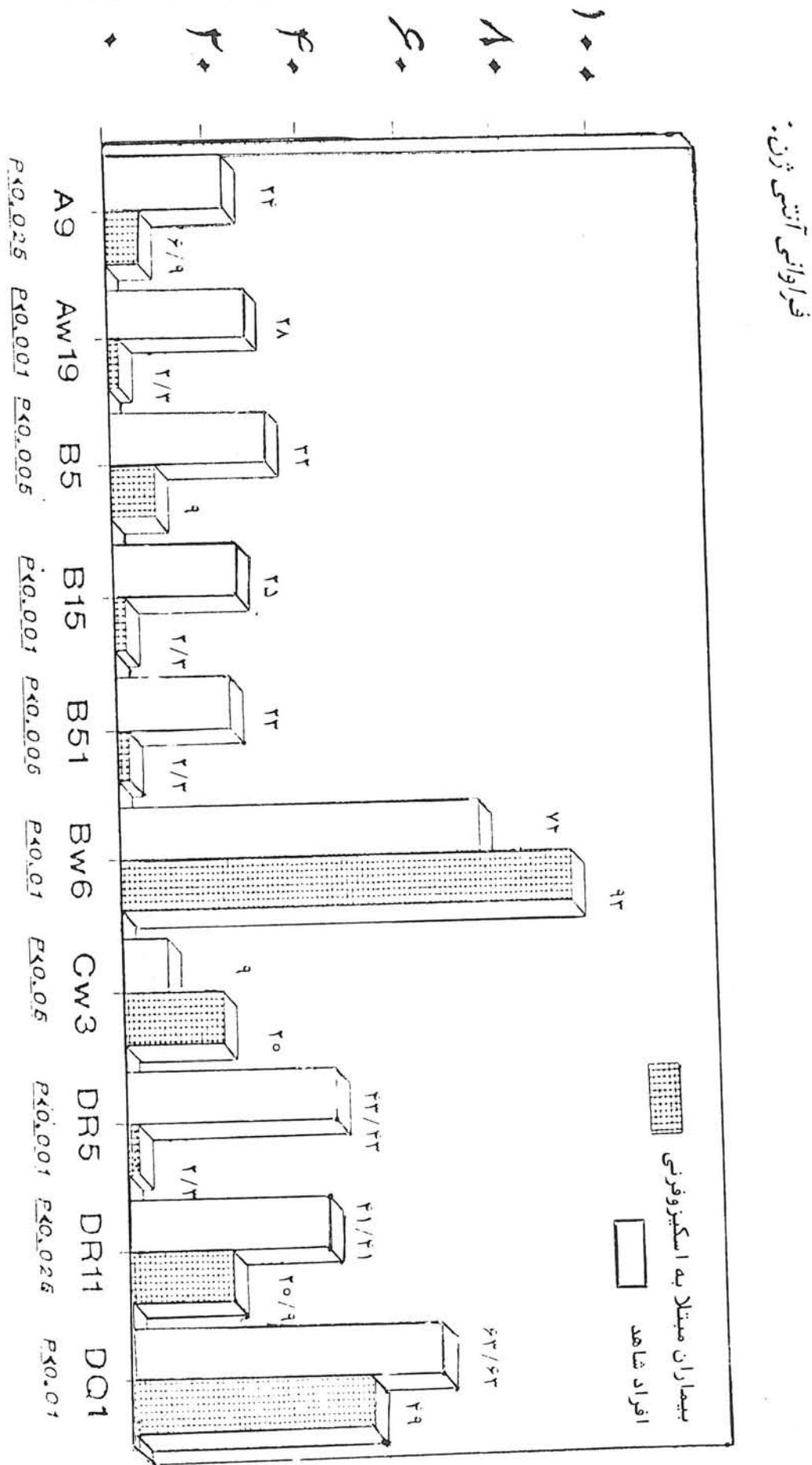
۱۹۸۳ و همکاران (۱۹)، Rosler (VIII)

۱۹۸۴ و همکاران (۲۱)، Rudduck (IX)

۱۹۹۱، (۳)، White و Brown (X)

۱۹۹۴ و همکاران (۲۷)، Zamani (XI)

نمودار ۲ - مقایسه فراوانی آنتی ژن‌های HLA در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و افراد شاهد



Lancet 1(8159): 98-99, 1980.

7) Henneberg A, et al: *T-lymphocyte subpopulations in schizophrenic patients*. Eur Arch Psychiatry Neurol 239: 283-284, 1990.

8) Henry JB, et al: *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996. pp 980-1002.

9) Ivanyi D, et al: *HLA antigens in schizophrenia*. Tissue Antigens 8: 217-220, 1976.

10) Ivanyi D, et al: *HLA-Cw4 in paranoid schizophrenia*. Tissue Antigens 9: 41-44, 1977.

11) Kaplan HL: *Synopsis of Psychiatry*. 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1995. pp 457-485.

12) Katila H, et al: *Plasma and cerebrospinal fluid IL-1 and IL-6 in hospitalized schizophrenic patients*. Neuropsychobiology 30: 20-23, 1994.

13) McClatchy KD, et al: *Clinical Laboratory Medicine*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994. pp 771-800.

14) Mendlewicz J, et al: *HLA antigens and schizophrenia*. Lancet 1(9171): 765, 1980.

15) Noy S, et al: *Schizophrenia and autoimmunity: a possible etiological mechanisms*. Neuropsychobiology 30: 157-159, 1994.

16) Peter MG, et al: *HLA antigens in chronic schizophrenia*. Psychol Med 13: 31-43, 1983.

17) Pearson GP, et al: *A chart review study of late-onset and early-onset schizophrenia*. Amer J Psychiatry 146:1568-1574, 1989.

18) Robert CA: *HLA antigens in schizophrenia*. Psychiatry Res 31: 221-223, 1989.

19) Rosler M, et al: *HLA antigens in schizophrenia*. Med Microbiol Immunol (Berl) 172:57-65, 1983.

محاسبه شده برای DR5 برابر ۴۲۶٪ و برای DR11 برابر ۲۵۹٪ می باشد. با توجه به این ارقام می توان گفت که احتمالاً این دو آنتیژن دارای نقش محافظتی در برابر بیماری هستند. در جدول ۵ مشاهده می شود که افراد مورد مطالعه فقط در آنتیژن DQ1 به طور معنی داری با هم اختلاف دارند ($P < 0.01$) خطر نسبی (RR) در این مورد برابر ۴۹٪ می باشد، یعنی کوچکتر از یک است و این امر نشان می دهد که ارتباط بین این آنتیژن و بیماری یک ارتباط منفی است. بنابراین به جای ضریب سببی (EF) باید ضریب حفاظتی (PF) را محاسبه کرد که برابر ۳۲٪ می باشد.

به طور کلی با توجه نتایج حاصل از این مطالعه می توان گفت که آنتیژن های Bw6 (با $P < 0.01$) و خطر نسبی (RR) برابر ۶/۴ و Cw3 (با $P < 0.05$) و خطر نسبی (RR) برابر ۲/۶۷ بیشترین ارتباط مثبت را نشان می دهند و احتمالاً در بیماری زیانی (Pathogenesis) و سبب شناسی (Etiology) اسکیزوفرنی دخالت دارند. آنتیژن های دیگر شاید در برابر بیماری نقش محافظتی داشته باشند.

منابع

- کمگویان، مليحه. سیستم HLA و روش تشخیص آنتیژنهای آن. تهران، سازمان انتقال خون ایران، ۱۳۷۲.
- Beckman H: *HLA in schizophrenia*. Lancet 765, 1980.
- Brown KW, White T: *Human leukocyte antigens and tardive dyskinesia*. Br J Psychiatry 158: 270-272, 1991.
- Crowe R, Thompson J, Flink R, Weinberger B: *HLA antigens and schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry 36: 231-233, 1979.
- Devries RRP, et al: *HLA and disease: from epidemiology to immunotherapy*. Eur J Clin Invest 22: 1-8, 1992.
- Gattaz WF, et al: *HLA antigens and schizophrenia*.

- 20) Rich RR, et al: *Clinical Immunology: Principles and Practice*. St. Louis: Mosby, 1995. Volume 2: pp 2210-2219.
- 21) Rudduck C, Franzen G, Low B: *HLA antigens in patients with and without a family history of schizophrenia*. *Hum Hered* 34: 291-296, 1984.
- 22) Shintni F, et al: *Interleukin-6 in schizophrenia patients*. *Life Sci* 49: 661-664, 1991.
- 23) Smiraldi E, Bellodi L, Seorza-Smiraldi R, et al: *HLA-SD antigens and schizophrenia: statistical and genetical consideration*. *Tissue Antigens* 8: 191-196, 1976.
- 24) Tarrier N, et al: *Psychosocial factors and schizophrenic relapse*. *Br J Psychiatry* 161:3, 1992.
- 25) Tasman A, et al: *Psychiatry*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997. Volume 2: pp 927-965.
- 26) Uries RR: *HLA and disease: past, present and future*. *Neth J Med* 45: 302-308, 1994.
- 27) Zamani, MG: De Hert M, Spaepen M, et al: *Study of the possible association of HLA Class II, CD4, and CD3 polymorphism with schizophrenia*. *Am J Med Genet* 54: 372-377, 1994.

STUDY OF ASSOCIATION OF HLA AND SCHIZOPHRENIA

IN IRANIAN PATIENTS OF SHAHID ESMAEILI HOSPITAL

A. Salek Moghaddam, MD, PhD^I

M. Kamgooyan, MS^{III}

H. Mostafavi, MD^{II}

M. Imani, MS^{IV}

M. Shekarabi, DVM, PhD^V

ABSTRACT

Schizophrenia is the worst illness that affects human mentality and is considered as a chronic mental disorder. According to the report of WHO, the overall prevalence rate of schizophrenia is 0.7-1% in any population. Due to this high rate of prevalence, many studies have been conducted in this field.

As incidence and severity of this illness are influenced by genetics, as an intervening factor, studies which are conducted to clear this issue seem necessary.

Despite many reports of association of HLA antigens and schizophrenia in other countries, nothing was known in Iran. So, we decided to conduct this study. In this study, the frequencies of 52 antigens of class I and II were determined in 45 schizophrenic patients and were compared with those of control group. Of these 45 patients, 20 cases were female, with a mean age of 29 years and 25 cases were male, with a mean age of 35 years. All these patients were physically healthy. To determine the frequencies of the aforementioned antigens, microlymphocytotoxicity method was employed. The results show that the difference of frequencies of A9, Aw19, B5, B15, B51, Bw6, Cw3, DR5, DR11 and DQ1 antigens is significant ($P < 0.05$) between case and control groups. Of these antigens, the relative risk (RR) was higher than 1 in Bw6 and Cw3 and lower than 1 in the others. It can be concluded that the antigens Bw6 (RR=4.6 and etiologic factor [EF]= 0.72) and Cw3 (RR=2.67 and EF=0.13) are positively associated with schizophrenia. Other may have a protective role.

Key Words: 1) Schizophrenia

2) Major histocompatibility

3) HLA antigens

4) Medical genetics

5) Immunological diseases

6) Microlymphocytotoxicity reactions

7) Susceptibility

^I) Associate Professor of Immunology, Basic Medical Sciences Center, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Shahid Hemmat Expressway, Tehran, Iran (Corresponding author)

^{II}) Assistant Professor of Psychiatry, Shahid Esmaeili Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

^{III}) MS in Hematology and Blood Transfusion, Iranian Blood Transfusion Services, Tehran, Iran

^{IV}) MS in Immunology, Shahid Modarres Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

^V) Assistant Professor of Immunology, Basic Medical Sciences Center, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran