

# 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 ۷/۱-۱۰ 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) با 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 بر آن شدیم که ارتباط بیماری اسکیزوفرنی را با منظومه (System) HLA در بیماران ایرانی مورد بررسی قرار دهیم. فراوانی آنتی‌ژنهای HLA نوع I و II در ۴۵ بیمار اسکیزوفرنیائی شامل ۲۰ زن، 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 آنتی‌ژنهای مورد مطالعه ۵۲ مورد بود. تعیین آنتی‌ژن‌ها با استفاده از واکنش میکروولنفوسیتوتوکسیستی (ترازاکمی ۱۹۶۴) انجام شد نتایج این مطالعه نشان می‌دهند که افراد شاهد و بیمار در فراوانی آنتی‌ژن‌های A9, Aw19, B5, Bw6, B15, Bw3, DR5, DR11, DQ1 به طور معنی‌داری ( $P > 0.05$ ) با هم اختلاف دارند. از بین این موارد خطر نسبی (RR) در آنتی‌ژن‌های Bw6 و Bw3 بیشتر از یک بود (به ترتیب ۶/۴ و ۶۷/۲) و در بقیه موارد کمتر از یک بود. بنابراین می‌توان گفت که آنتی‌ژن‌های Bw6 (با ضریب سببی [EF] برابر با ۷۲/۰) و Bw3 (با ضریب سببی [EF] برابر با ۱۳/۰) بیشترین ارتباط مثبت را نشان می‌دهند و آنتی‌ژن‌های دیگر شاید در برابر بیماری نقش محافظتی داشته باشند.

- کلیدواژه‌ها:** ۱- اسکیزوفرنی  
۲- مجموعه اصلی سازگاری بافتی  
۳- آنتی‌ژن‌های HLA  
۴- ژنتیک پزشکی  
۵- بیماریهای ایمن‌شناختی  
۶- واکنش میکروولنفوسیتوتوکسیستی

این مقاله خلاصه‌ای از پایان‌نامه «ایمانی، محسن. بررسی ارتباط سیستم HLA با بروز بیماری اسکیزوفرنی در بیماران ایرانی مراجعه‌کننده 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 آلرژی 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 مسئول)

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 می باشد که علت بروز آن هنوز ناشناخته است اما مشخص شده است که عوامل ژنتیکی و محیطی می توانند در بروز آن نقش داشته باشند (۲۴،۱۷).

شاخصهای 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 کاتاتونیایی (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 می باشد. 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 پایین یک عامل خطر می باشد. همچنین مشخص شده است که استرس‌های اجتماعی نیز در بروز بیماری مؤثر می باشند (۱۵،۵).

یکی از موضوعات مورد مطالعه در بیماری اسکیزوفرنی، بررسی تغییرات دستگاه ایمنی در این بیماری است. برای نمونه می توان به کاهش تعداد لنفوسیت‌های  $CD4^+$ ، نقص در تولید اینترلوکین ۲ (IL-2)، کاهش تکثیر لنفوسیت‌های T در اثر میتوزین فیتوماگلو تینین و افزایش پادتن ضدکاردیولیپین و پادتن ضد هسته (ANA) در این بیماری اشاره کرد (۲۲،۱۳،۱۲،۸،۷). از مطالعات ایمن شناختی دیگری که در مورد بیماری اسکیزوفرنی انجام شده است، می توان به بررسی ارتباط ژن‌های MHC (Major Histocompatibility Complex) نوع (Class) یک 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 معنی دار 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 معنی دار بودن ارتباطها، متفاوت بوده است، مطالعه حاضر انجام گردید.

## روش بررسی

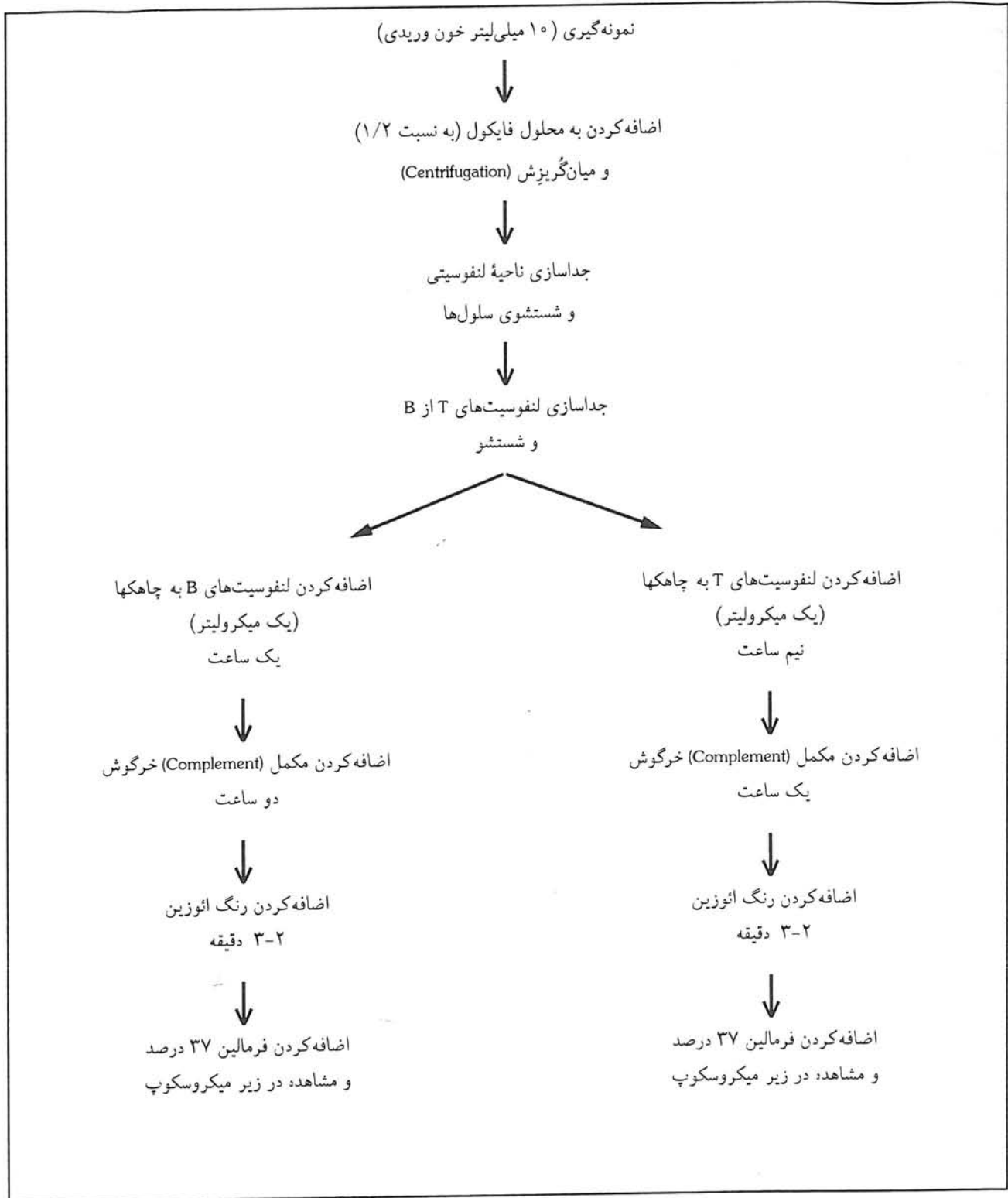
برای شناسائی آنتی‌ژن‌های HLA نوع (Class) یک و دو مواد و وسایل زیر مورد استفاده قرار گرفتند: (۱) کیت شناسائی HLA نوع (Class) یک (۲) کیت شناسائی HLA نوع (Class) دو (۳) میکروسکوپ معکوس (Inverted) (۴) میکروسکوپ معمولی (۵) لام شمارش سلولی نوبار.

در این مطالعه، جهت بررسی آنتی‌ژن‌های HLA، از روش سرم‌شناختی (Serologic) میکرو لئوسیتو توکسیسیته (Microlymphocytotoxicity) که سریعترین و متداولترین روش تعیین آنتی‌ژن‌های HLA-A، HLA-B، HLA-C، HLA-DR، و HLA-DQ می باشد، استفاده شد<sup>(۱)</sup> (نمودار ۱).

## یافته‌ها

در این تحقیق ۴۵ بیمار اسکیزوفرنیایی شامل ۲۰ زن، با 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 ضد سرم‌های به کار رفته برای HLA نوع I می باشد) و ۳۰ خانه‌ای (که معرف ضد سرم‌های بکار رفته برای HLA نوع II می باشد) 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 میکرولفوسیتوتوکسیسیته

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 و غیره از اهمیت بیشتری برخوردار خواهند شد.

با توجه به جدول ۱ مشخص می‌شود که افراد شاهد و بیمار در وجود آنتی‌ژن‌های A9 (خطر نسبی  $0/237 = P$  و  $0/009 = P$ ) و Aw19 (خطر نسبی  $0/06 = P$  و  $0/001 > P$ ) 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  $0/181$  و در مورد Aw19 برابر  $0/264$  می‌باشد. این امر نشان می‌دهد که احتمالاً این آنتی‌ژن‌ها موجب مقاومت در برابر بیماری می‌شوند زیرا هر دو آنها در افراد بیمار نسبت به افراد شاهد کاهش چشمگیری دارند.

جدول ۲ نشان می‌دهد که افراد شاهد و بیمار در وجود آنتی‌ژن‌های B5 ( $0/002 = P$ )، B15 ( $0/0003 = P$ )، B51 ( $0/0007 = P$ ) و Bw6 ( $0/01 > P$ ) به طور معنی‌داری با هم اختلاف دارند. در میان این آنتی‌ژن‌ها فقط آنتی‌ژن Bw6 با خطر نسبی (RR)  $4/6$  و ضریب سببی (EF)  $0/72$  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 ( $0/05 > P$ ) و با توجه به خطر نسبی (RR)  $2/67$  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 ( $0/001 > P$ ) و DR11 ( $0/025 > P$ ) به طور معنی‌داری با هم اختلاف دارند. مقادیر خطر نسبی (RR) برای این دو به ترتیب  $0/3$  و  $0/374$  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) و HLA-B5 با بیماری بهجت 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 معیارهائی کمی مانند خطر نسبی (RR) و ضریب سببی (EF) مشخص می‌کنند. هرچه مقدار این کمیتها، در مورد ارتباط

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

مقدار P	ضریب حفاظتی IV	خطر نسبی III	گروه شاهد (۱۰۰ نفر)		گروه بیماران (۳۵ نفر)		HLA
			فراوانی ژن	موارد مثبت فراوانی آنتی‌ژن	فراوانی ژن	موارد مثبت فراوانی آنتی‌ژن	
I n <sub>1</sub>			۰/۱۲۲۵	۰/۲۳	۰/۱۶۴	۰/۳۰۲	A1
I n <sub>2</sub>			۰/۱۸۱۴	۰/۳۳	۰/۱۵	۰/۲۸	A2
I n <sub>3</sub>			۰/۰۹۴۹	۰/۱۸	۰/۱۳۷	۰/۲۵۶	A3
II ۰/۰۰۰۹	۰/۱۸۱	۰/۲۳۷	۰/۱۲۸۲	۰/۲۴	۰/۰۳۵	۰/۰۷	A9
II ۰/۰۰۲			۰/۰۷۸	۰/۱۵	۰/۰۱۱	۰/۰۲۳	A10
I n <sub>4</sub>			۰/۱۵۱۴	۰/۲۸	۰/۰۷۲	۰/۱۴	A11
II ۰/۰۰۱۳	۰/۲۶	۰/۰۶	۰/۱۵۱۴	۰/۲۸	۰/۰۱۱	۰/۰۲۳	Aw19
I n <sub>5</sub>			۰/۰۰۵	۰/۰۱	۰/۰۲۳	۰/۰۴۶	A23
I n <sub>6</sub>			۰/۱۱۶۸	۰/۲۲	۰/۱۶۴	۰/۳۰۲	A24
II n <sub>7</sub>			۰/۰۰۵	۰/۰۱	۰/۰۱۱	۰/۰۲۳	A25
I n <sub>8</sub>			۰/۷۸	۰/۱۵	۰/۰۲۳	۰/۰۴۶	A26
II n <sub>9</sub>			۰/۰۶۱۹	۰/۱۲	۰/۰۵۹	۰/۱۱۶	A28
I ۰/۰۸۱			۰/۰۲۵۳	۰/۰۵	۰/۰۳۵	۰/۰۷	A29
I ۰/۰۶۵			۰/۰۳۵	۰/۰۷	۰/۰۳۵	۰/۰۷	A32

علامت اختصاری: n<sub>۱</sub> = معنی‌دار نمی‌باشد

I آزمون مجذور کای

II آزمون دقیق فیشر

Relative risk (RR) (III)

Protective factor (PF) (IV)

جدول ۲- توزیع فراوانی آنتی ژن‌های HLAB در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و افراد شاهد

مقدار P	خطر نسبی III	ضریب سببی IV	ضریب حفاظتی V	گروه شاهد (۱۰۰ نفر)		گروه بیماران (۴۵ نفر)		HLA
				فراوانی ژن	مورد مثبت	فراوانی ژن	مورد مثبت	
II./۰۰۲	۰/۰۱۸	۰/۳۳	۰/۱۷۵۳	۳۲	۰/۰۴۷	۰/۰۹۳	۴	B5
II./۰۰۹			۰/۰۲۵	۵	۰/۰۴۷	۰/۰۹۳	۴	B7
II./۰۵۴			۰/۰۰۳	۶	۰/۰۲۳	۰/۰۴۶	۲	B8
II./۰۳۷			۰/۰۰۴	۸	۰/۰۲۳	۰/۰۴۶	۲	B13
II./۰۰۳			۰/۰۰۴۶	۹	۰/۰۲۳	۰/۰۴۶	۲	B14
II./۰۰۰۰۳	۰/۰۷۱	۰/۲۳	۰/۱۳۳	۲۵	۰/۰۱۱	۰/۰۲۳	۱	B15
II./۰۰۲۱			۰/۰۱۵	۳	۰/۰۷۲	۰/۱۴	۶	B17
I./۰۲			۰/۰۵۱	۱۰	۰/۰۸۴	۰/۱۶	۷	B18
I./۰۲			۰/۰۶۱۹	۱۲	۰/۰۵۹	۰/۱۱۶	۵	B21
II./۰۸۹			۰/۰۳۵	۷	۰/۰۵۹	۰/۱۱۶	۵	B22
II./۰۰۱			۰/۰۵۶	۱۱	۰/۰۲۳	۰/۰۴۶	۲	B27
II./۰۲			۰/۱۸۱	۳۳	۰/۱۹۲	۰/۳۴۸	۱۵	B35
II./۰۵۸			۰/۰۵۱	۱۰	۰/۰۴۷	۰/۰۹۳	۴	B44
II./۰۷۸			۰/۰۰۱	۲	۰/۰۱۱	۰/۰۲۳	۱	B45
II./۰۴۳			۰/۰۲۵	۵	۰/۰۱۱	۰/۰۲۳	۱	B49
II./۰۲۴			۰/۰۳۵	۷	۰/۰۱۱	۰/۰۲۳	۱	B50
II./۰۰۰۰۷		۰/۲۱	۰/۱۲۲	۲۳	۰/۰۱۱	۰/۰۲۳	۱	B51
I./۰۲			۰/۴۱۶۹	۶۶	۰/۳۵	۰/۵۸	۲۵	Bw4
I./۰۱>	۴/۶	۰/۷۲	۰/۴۹	۷۴	۰/۷۳	۰/۹۳	۴۰	Bw6

علامت اختصاری: م = معنی دار نمی باشد.  
 (I) آزمون مجذور کای  
 (II) آزمون دقیق فیشر  
 (III) Relative risk (RR)  
 (IV) Etiologic factor (EF)  
 (V) Protective factor (PF)

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

مقدار P	خطر نسبی III	ضریب نسبی IV	گروه شاهد (۱۰۰ نفر)		گروه بیماران (۴۵ نفر)		HLA
			فراوانی ژن	موارد مثبت آنتی ژن	فراوانی ژن	موارد مثبت آنتی ژن	
II .0/1			0/051	10	0/011	1	Cw2
I .0/05 >	0/13	2/67	0/046	9	0/11	9	Cw3
I ن ۴			0/2189	39	0/222	17	Cw4
II .0/16			0/01	2	0/35	3	Cw5

علامت اختصاری: م ن = معنی دار نمی باشد

(I) آزمون مجذور کای

(II) آزمون دقیق فیشر

(III) Relative risk (RR)

(IV) Etiologic Factor (EF)

جدول ۴- توزیع فراوانی آنتی‌ژن‌های HLA-DR در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و افراد شاهد

مقدار P	خطر نسبی III	گروه شاهد (۱۰۰ نفر)		گروه بیماران (۴۵ نفر)		HLA
		فراوانی ژن	مورد مثبت	فراوانی ژن	مورد مثبت	
	IV ضریب حفاظتی	فراوانی ژن	مورد مثبت	فراوانی ژن	مورد مثبت	
I <sub>۱</sub>		۰/۰۶۷۹	۱۳	۰/۱۱	۹	DR1
I <sub>۱</sub>		۰/۰۵۱۳	۲۸	۰/۱۵	۱۲	DR2
I <sub>۱</sub>		۰/۰۸۹۸	۱۷	۰/۰۹۷	۸	DR3
I <sub>۱</sub>		۰/۱۲۹۵	۲۴	۰/۱۳۶	۱۱	DR4
II <sub>۰/۰۰۰۷</sub>	۰/۰۴۲۶	۰/۲۴۷۸	۴۳	۰/۰۱۱	۱	DR5
I <sub>۱</sub>		۰/۱۰۶۶	۲۰	۰/۰۱۱	۹	DR7
II <sub>۰/۰۷۸</sub>		۰/۰۱۰۱	۲	۰/۰۱۱	۱	DR8
II <sub>۰/۰۷۸</sub>		۰/۰۱۰۱	۲	۰/۰۱۱	۱	DR9
II <sub>۰/۰۲۹</sub>		۰/۰۰۰۵	۱	۰/۰۴۷	۴	DR10
I <sub>۰/۰۲۵&gt;</sub>	۰/۰۲۵۹	۰/۲۳۴۵	۴۱	۰/۱۱	۹	DR11
II <sub>۰/۰۳۱۷</sub>		۰/۰۱۵۲	۳	۰/۰۱۱	۱	DR14
I <sub>۱</sub>		۰/۱۲۳۸	۲۳	۰/۰۷۲	۶	DR15
I <sub>۱</sub>		۰/۰۵۳۹	۷۸	۰/۰۴۴۹	۳۰	DR52
I <sub>۱</sub>		۰/۰۲۴۱	۴۲	۰/۰۳۵۲	۲۵	DR53

علامت اختصاری: من = معنی دار نمی‌باشد

(I) آزمون مجذور کای

(II) آزمون دقیق فیشر

(III) Relative risk (RR)

(IV) Protective factor (PF)



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

P مقدار	III ضریب حفاظتی	II خطر نسبی		HLA			
		گروه شاهد (۱۰۰ نفر)		گروه بیماران (۴۵ نفر)			
		فراوانی	فراوانی	مورد مثبت	مورد فراوانی	فراوانی	مورد مثبت
I / ۰.۱ >	۰/۳۲	۰/۳۶	۰/۲۸۶	۰/۴۶	۲۰	DQ1	
I ن م	۰/۱۵۹۱	۰/۲۹	۰/۰۷۲	۰/۱۴	۶	DQ2	
I ن م	۰/۳۴۰۹	۰/۵۹	۰/۴۹۴	۰/۷۴۴	۳۲	DQ3	

علامت اختصاری: م ن = معنی دار نمی باشد.

(I) آزمون مجذور کای

(II) Relative risk ( RR )

(III) Protective Factor ( PF )

جدول ۶- مقایسه مطالعه حاضر با سایر مطالعات

خطر نسبی	مقدار P	آلل HLA	
۳/۴۵	$1.0/0.01 >$	A28	III و همکاران Ivanyi
	$1.0/0.05 >$	A9	(چک)
	$1 > 0.05$	A10	IV Smiraldi
			(ایتالیا)
۳/۴۷	$1.0/0.05 >$	B18	V و همکاران Ivanyi
۳/۶۹	$1.0/0.01$	Cw4	(چک)
۴/۱	$11.0/0.05 >$	A10	VI Crowe
			(ایوا)
	$1.0/0.017 >$	B27	VII Beckman
			(آلمان)
	$11.0/0.018 >$	B27	VIII Rosler
			(آلمان)
۲/۴	$1.0/0.05 >$	B7	IX Rudduck
			(سوئد)
۰/۰۳	$1.0/0.139$	Cw7	X Brown
			(انگلستان)
۰/۲۷	$1.0/0.018$	DPB1	XI Zamani
			(بلژیک)
۴/۶	$1.0/0.01 >$	Bw6	مطالعه حاضر
۲/۶۷	$1.0/0.05 >$	Cw3	(ایران)

(I) آزمون مجذور کای تصحیح شده (Corrected)

(II) آزمون مجذور کای (تصحیح نشده)

(III) Ivani و همکاران (۹)، ۱۹۷۶

(IV) Smiraldi و همکاران (۲۳)، ۱۹۷۶

(V) Ivani و همکاران (۱۰)، ۱۹۷۷

(VI) Crowe و همکاران (۴)، ۱۹۷۹

(VII) Beckman (۲)، ۱۹۸۰

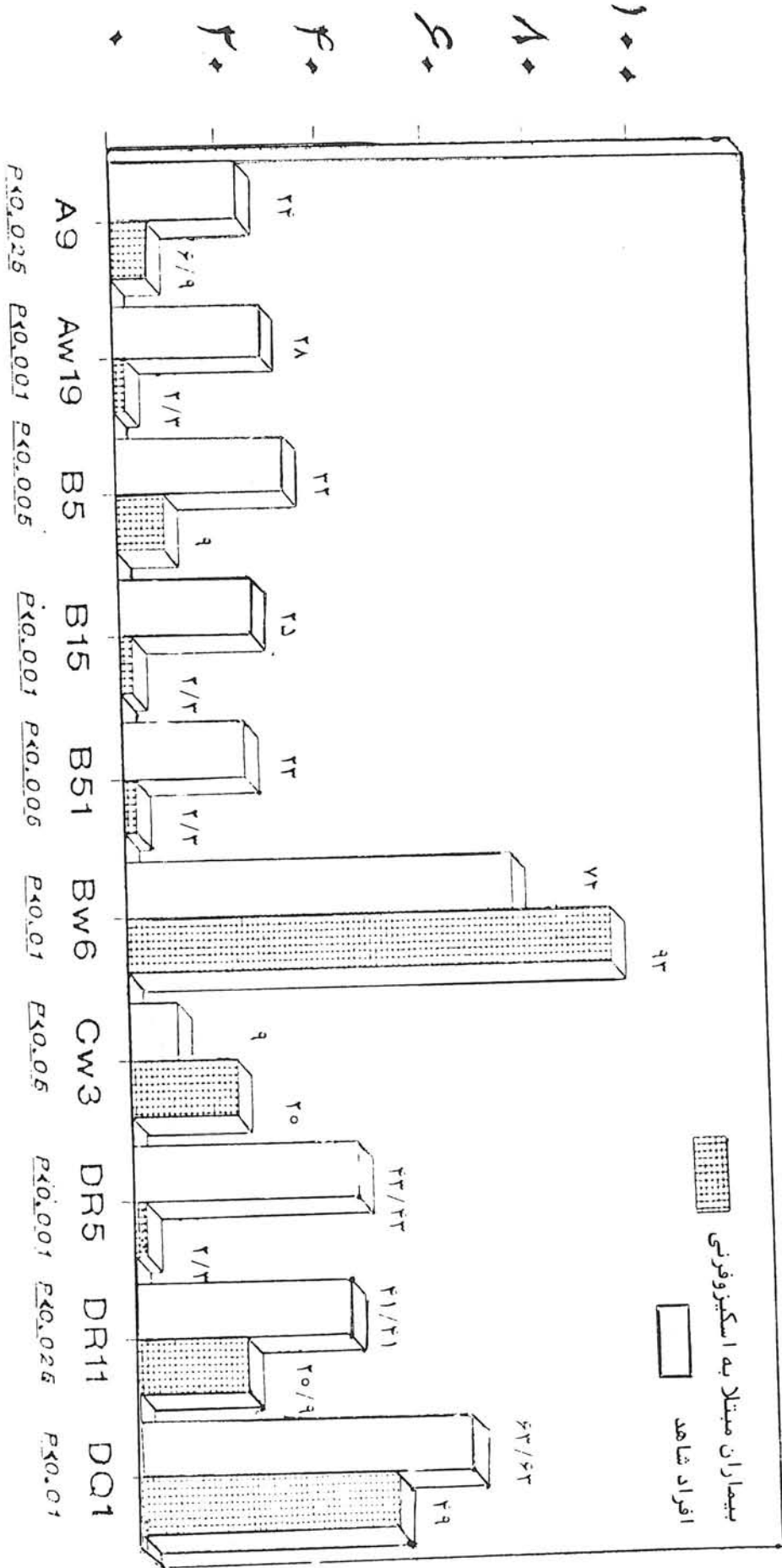
(VIII) Rosler و همکاران (۱۹)، ۱۹۸۳

(IX) Rudduck و همکاران (۲۱)، ۱۹۸۴

(X) White و Brown (۳)، ۱۹۹۱

(XI) Zamani و همکاران (۲۷)، ۱۹۹۴

فراوانی آنتی ژن:



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 HI: *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) Pearlson 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 ۰/۴۲۶ و برای DR11 برابر ۰/۲۵۹ می باشد. با توجه به این ارقام می توان گفت که احتمالاً این دو آنتی ژن دارای نقش محافظتی در برابر بیماری هستند. در جدول ۵ مشاهده می شود که افراد مورد مطالعه فقط در آنتی ژن DQ1 به طور معنی داری با هم اختلاف دارند ( $P > 0.01$ ) خطر نسبی (RR) در این مورد برابر ۰/۴۹ می باشد، یعنی کوچکتر از یک است و این امر نشان می دهد که ارتباط بین این آنتی ژن و بیماری یک ارتباط منفی است. بنابراین به جای ضریب سببی (EF) باید ضریب حفاظتی (PF) را محاسبه کرد که برابر ۰/۳۲ می باشد.

به طور کلی با توجه نتایج حاصل از این مطالعه می توان گفت که آنتی ژن های Bw6 ( $P > 0.001$ ) و خطر نسبی (RR) برابر ۴/۶ و Cw3 ( $P > 0.05$ ) و خطر نسبی (RR) برابر ۲/۶۷ بیشترین ارتباط مثبت را نشان می دهند و احتمالاً در بیماریزائی (Pathogenesis) و سبب شناسی (Etiology) اسکیزوفرنی دخالت دارند. آنتی ژن های دیگر شاید در برابر بیماری نقش محافظتی داشته باشند.

## منابع

- ۱) کم گویان، ملیحه. سیستم HLA و روش تشخیص آنتی ژن های آن. تهران، سازمان انتقال خون ایران، ۱۳۷۲.
- 2) Beckman H: *HLA in schizophrenia. Lancet* 765, 1980.
- 3) Brown KW, White T: *Human leukocyte antigens and tardive dyskinesia. Br J Psychiatry* 158: 270-272, 1991.
- 4) Crowe R, Thompson J, Flink R, Weinberger B: *HLA antigens and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry* 36: 231-233, 1979.
- 5) Devries RRP, et al: *HLA and disease: from epidemiology to immunotherapy. Eur J Clin Invest* 22: 1-8, 1992.
- 6) 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*<sup>I</sup>

*M. Kamgooyan, MS*<sup>III</sup>

*M. Imani, MS*<sup>IV</sup>

*H. Mostafavi, MD*<sup>II</sup>

*M. Shekarabi, DVM, PhD*<sup>V</sup>

**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

3) HLA antigens

5) Immunological diseases

7) Susceptibility

2) Major histocompatibility

4) Medical genetics

6) Microlymphocytotoxicity reactions

---

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 Esmaili 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