

ارتباط HLA-B27 با اسپوندیلیت آنکیلوزانت در بیماران ایرانی

دکتر محمدحسین نیکنام^{۱*}، مزدک گنجعلیخانی حاکمی^۱، دکتر احمدرضا جمشیدی^۱، فریده خسروی^۱، دکتر عارف امیرخانی^۱،
مهرناز نارویی نژاد^۱، دکتر بهروز نیکبین^۱

۱- گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

Title: Association between HLA-b27 antigen and ankylosing spondylitis in Iranian patients.

Authors: Nicknam MH, (MD, PhD); Ganjalikhani Hakemi M, (MSc); Jamshidi AR, (MD); Khosravi F, (MSc); Amirkhani A, (PhD); Narouinejad M, (MSc); Nikbin Moghadam B, (PhD).

Introduction: Human leukocyte antigens (HLA), because of associations between some HLA alleles and various disorders, are important in assessment of susceptibility to diseases. There are many studies showing that the most solid of such associations is between HLA-B27 and spondyloarthropathies particularly ankylosing spondylitis. The purpose of this study was to assess the association between HLA-B27 and ankylosing spondylitis in Iran, and finding the relative and absolute risk of ankylosing spondylitis with respect t HLA-B27 as well.

Methods: Based on the studies done by others and recently by our group, the most valid technique in determining of HLA-B27 is polymerase chain reaction (PCR). The population under the study included 36 patients with ankylosing spondylitis and 30 of healthy volunteers. Allele specific PCR (using of complementary primers for specific sequences in exon-3 of HLA-B27 gene) used in PCR method. Estimations of relative and absolute risks of ankylosing spondylitis in presence of HLA-B27 antigen and also standard error of ratio for generalizing the result of present study to society were calculated.

Results: Finally, it was revealed that based on PCR method, 69.4% of patients under the study were HLA-B27 positive and relative risk of affecting by ankylosing spondylitis in HLA-B27 positives was 65 times morethan others.

Conclusion: There are some differences among the results of such studies done in different races around the world. These differences may be due to many factors including variable geographical distribution of microbes or HLA-B27 subtypes.

Keywords: Ankylosing spondylitis, HLA-B27, PCR.

Hakim 2005; 8(1); 29-34.

چکیده:

مقدمه: آنتی‌ژن‌های لکوسیتی انسان^۱ (HLA) به دلیل وجود ارتباط بین برخی آلل‌های HLA با بیماری‌های مختلف، در ارزیابی استعداد ابتلا به بیماری‌ها و کمک به تشخیص آنها اهمیت دارند. بر اساس بسیاری از تحقیقات انجام شده در سراسر دنیا، قویترین این ارتباطات بین آنتی ژن HLA-B27 و اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها، بخصوص اسپوندیلیت آنکیلوزانت (جمود التهابی مهره‌های کمری ستون فقرات)، وجود دارد. هدف از این تحقیق، بررسی فراوانی آنتی ژن HLA-B27 در مبتلایان به اسپوندیلیت آنکیلوزانت در ایران و یافتن ریسک نسبی و مطلق ابتلا به این بیماری در افراد دارای آنتی ژن HLA-B27 می‌باشد.

روش کار: بر پایه بررسی‌های انجام شده در نقاط مختلف جهان و نیز اخیراً توسط همین گروه در ایران، معتبرترین روش در تشخیص آلل HLA-B27 روش PCR می‌باشد. جمعیت تحت مطالعه شامل ۳۶ بیمار مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت و ۳۰ داوطلب سالم بود. برای انجام آزمایش تشخیص HLA-B27 از روش PCR اختصاصی آلل (با استفاده از پرایمرهای مکمل توالی‌های اختصاصی در آگزون ۳ ژن HLA-B27) استفاده شد. تخمین ریسک نسبی (RR) و ریسک مطلق (AR) ابتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت در حضور HLA-B27 با محاسبات زیر بدست آمد:

$$RR = \frac{P^+ \cdot C^-}{P^- \cdot C^+} \quad \& \quad AR = \frac{P^+}{C^+} P$$

خطای استاندارد نسبت برای تعمیم نتایج این مطالعه به جامعه به این صورت محاسبه گردید:

$$S = \sqrt{\frac{P \cdot q}{N}}$$

نتایج: از یافته‌های این مطالعه مشخص شد که بر اساس روش PCR ۶۹/۴٪ از بیماران تحت مطالعه دارای آنتی ژن HLA-B27 بوده‌اند و نیز مشخص گردید که ریسک نسبی ابتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت در افراد HLA-B27 مثبت ۶۵ بار بیشتر از افراد فاقد این آنتی‌ژن است.

نتیجه‌گیری: تفاوت‌های بین نتایج حاصل از مطالعات مختلف انجام شده در سراسر دنیا و بر روی نژادهای متفاوت به چشم می‌خورد که ممکن است به عوامل متعددی، از جمله توزیع جغرافیایی متفاوت میکروب‌ها و یا زیر گروه‌های HLA-B27 بستگی داشته باشند.

گل‌واژگان: اسپوندیلیت آنکیلوزانت، HLA-B27، PCR.

مقدمه:

اسپوندیلیت آنکیلوزانت (۲). اگرچه احتمالاً ژن‌های متعددی در میزان استعداد ابتلا به این بیماریها نقش دارند ژن HLA-B27 مهمترین عامل ژنتیکی به حساب می‌آید (۳). ولی مکانیسم قطعی ارتباط بین HLA-B27 و اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها هنوز یکی از سوالات مهمی است که بدون جواب مانده است.

آنتی ژن HLA-B27 نقش مهمی در ارزیابی پاتوژنز و پیش‌آگهی اسپوندیلیت آنکیلوزانت دارد. به عنوان مثال بیمارانی که HLA-B27 مثبت هستند، بیماری اسپوندیلوآرتروپاتی سرونگاتیو را زودتر بروز می‌دهند و پاتوژنز آنها بدتر است. ساکروایلئیت،

مجموعه سازگاری نسجی اصلی (MHC) انسان نه تنها در پیوند اعضا، انتقال خون و تست ردابوت اهمیت دارد، بلکه در بررسی استعداد ابتلا به برخی بیماری‌ها و کمک به تشخیص آنها نیز مهم است (۱). گزارشات متعددی دال بر وجود ارتباط بین برخی انواع HLA و تعدادی از بیماری‌ها وجود دارند و براساس آنها، یکی از قویترین این ارتباطات، ارتباط بین HLA-B27 و اسپوندیلوآرتروپاتی‌های سرونگاتیو، بخصوص اسپوندیلیت آنکیلوزانت، می‌باشد. میزان ارتباط بین HLA-B27 با انواع اسپوندیلوآرتروپاتی‌های مختلف متفاوت است (از ۵۰٪ در آرتریت پسوریاتیک و انتروپاتیک تا ۸۰٪ در آرتریت واکنشی و ۹۵٪ در

^۱ - Human leukocyte antigen

۷۲ درجه سانتیگراد، یک دقیقه. سپس از لحاظ وجود باند مربوط به HLA-B27 بر روی ژل آگارز ۲٪ بررسی شد (۷). نمونه DNA فرد سالمی که HLA-B27 وی با آزمایش MLCT و فلوسیتومتری منفی بود بعنوان کنترل منفی مورد استفاده قرار گرفت. باند β -۲ میکروگلوبولین که قبل از باند B27 در تمامی نمونه‌ها قرار می‌گیرد (چون در تمامی HLA های کلاس یک مشترک است) بعنوان کنترل کیفی کار و نمونه یک فرد HLA-B27 مثبت تأیید شده با روش MLCT و فلوسیتومتری بعنوان کنترل مثبت در نظر گرفته شدند.

محاسبات آماری: محاسبه ریسک نسبی (از OR با تقریب بعنوان ریسک نسبی استفاده شده است) و ریسک مطلق ابتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت در حضور HLA-B27 به روش زیر انجام شد:

$$RR = \frac{P^+ \cdot C^-}{P^- \cdot C^+} \quad \text{ریسک نسبی}$$

$$AR = \frac{P^+}{C^+} \cdot P \quad \text{ریسک مطلق}$$

در اینجا P^+ تعداد بیمارانی است که دارای آنتی ژن HLA-B27 می‌باشند؛ P^- تعداد بیمارانی که فاقد HLA-B27 هستند. C^+ افراد سالمی که دارای HLA-B27 هستند و C^- افراد سالمی که فاقد آنتی ژن HLA-B27 می‌باشند. در نهایت، P توزیع اسپوندیلیت آنکیلوزانت در جمعیت است که در ایران برابر است با $0/19-0/6$ (میانگین $0/4$) (۴). خطای استاندارد نسبت در فاصله اطمینان ۹۵٪ برای اینکه نشان دهد نتایج این مطالعه تا چه حدی قابل تأمim به جامعه است به روش زیر محاسبه گردید:

$$S = \sqrt{\frac{p \cdot q}{N}}$$

درحالیکه P عبارت است از درصد بیماران HLA-B27 مثبت این مطالعه که برابر است با $0/694$ و q برابر است با $1-p$.

یافته‌ها:

از میان این ۳۶ نفر بیمار، ۲۸ نفر مرد ($77/8\%$) و تنها ۸ نفر زن ($22/2\%$) بودند. این نشان می‌دهد که مردان $3/5$ برابر بیش از زنان مستعد ابتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت می‌باشند. براساس نتایج حاصل از روش PCR، ۲۵ نفر از بیماران مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت و یک نفر از افراد سالم HLA-B27 مثبت بوده‌اند در حالی که ۱۱ نفر از جمعیت بیماران و ۲۹ از افراد سالم فاقد آلل HLA-B27 تشخیص داده شده‌اند. این

اسپوندیلیت و یوویتیس قدامی حاد در این بیماران شایعتر می‌باشد. از سوی دیگر، بیمارانی که HLA-B27 منفی هستند به آرتريت محیطی، بیماری التهابی روده، اسپوندیلوآرتروپاتی تمایز نیافته و برخی گرفتاری‌ها در ناخن‌ها و پوست حساس‌تر می‌باشند (۴). از این رو توصیه می‌شود که در مورد ارتباط بین HLA-B27 و اسپوندیلیت آنکیلوزانت بیشتر بدانیم.

براساس بررسی‌های انجام شده در نقاط مختلف دنیا و نیز بتازگی توسط گروه پژوهش، PCR معتبرترین روش برای شناسایی آلل‌های مختلف HLA است و در این ارتباط دارای حساسیت و ویژگی کامل می‌باشد (۵). بنابراین، PCR بهترین وسیله برای ارزیابی ارتباط بین HLA-B27 و اسپوندیلیت آنکیلوزانت است.

هدف از انجام این پژوهش، بررسی ارتباط بین HLA-B27 و اسپوندیلیت آنکیلوزانت در یک جمعیت ایرانی و محاسبه ریسک نسبی و مطلق ابتلا به این بیماری در حضور HLA-B27 بوده است.

روش کار:

جمعیت مورد مطالعه عبارت بود از: ۳۶ بیمار مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت، شامل کل مبتلایان به این بیماری که در مدت ۹ ماه به بخش روماتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی تهران مراجعه کرده بودند. این بیماران بر اساس معیار اروپایی تشخیص اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها (ESSG) و توسط متخصصین روماتولوژی معاینه شده و بیماری آنان تأیید گشته بود. همچنین ۳۰ نفر از افرادی که هیچ سابقه‌ای از ابتلا به انواع اسپوندیلوآرتروپاتی‌های سرونگاتیو را نداشتند و برای محاسبه ریسک نسبی مورد نیاز بودند از میان افراد داوطلب سالم انتخاب شدند.

آزمایش PCR اختصاصی HLA-B27: آزمایش PCR با استفاده از روش استاندارد (۷ و ۶) انجام گردید. به طور خلاصه به این صورت که DNA از خون محیطی دارای ضد انعقاد EDTA هر ۶۶ نفر جمعیت مورد مطالعه با روش Salting Out جدا گردید (۷ و ۶). مخلوطی از ۱ میکرولیتر بافر واکنش، $16/9$ میکرولیتر آب مقطر، ۱ میکرولیتر DNA (50 نانوگرم) و $0/1$ میکرولیتر پلیمراز Taq (5 واحد بر میکرولیتر) تهیه شد. DNA با استفاده از پرایمرهای الیگنوکلئوتیدی اختصاصی اگزون ۳ ژن HLA-B27 (Biologisch Analyzen System GmbH, [BAG, DNA based typing kits], Germany) این تکثیر گردید. این تکثیر با انجام 30 چرخه حرارتی سه مرحله‌ای صورت گرفت که عبارتند از: 1) 94 درجه سانتیگراد، یک دقیقه؛ 2) 55 درجه سانتیگراد، یک دقیقه؛ 3)

می‌باشند (۱۱). از سوی دیگر در بررسی که با استفاده از روش میکرولفوسایتوتوکسیسیتی در ایران صورت گرفته است، فقط ۴۴/۱٪ از بیماران مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت، HLA-B27 مثبت گزارش شده‌اند (۱۲). از آنجایی که روش مورد استفاده در مطالعه مذکور، روش میکرولفوسایتوتوکسیسیتی (MLCT) بوده است و این روش حساسیتی حدود ۸۳٪ دارد (۵) ممکن است عدد گزارش شده تا حدی کمتر از حد واقعی باشد.

احتمال بروز اسپوندیلیت آنکیلوزانت در بالغین HLA-B27 مثبت در جمعیت عمومی ۲-۱ درصد است، اگرچه ممکن است تفاوت‌های منطقه‌ای و جغرافیایی در آن دخیل باشند. به طور مثال در نروژ احتمال ابتلا به این بیماری در افراد HLA-B27 مثبت ۶/۷ درصد است (۱۰). گنزالس و همکارانش در سال ۱۹۹۹ اعلام کرده‌اند که افراد HLA-B27 مثبت ۲۰ بار بیشتر از سایرین در معرض خطر ابتلا به اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها می‌باشند (۱۳). براون و همکارانش در سال ۱۹۹۸ نشان دادند که ریسک نسبی ابتلا به اسپوندیلوآرتروپاتی‌های سرونگاتیو در افراد HLA-B27 مثبت برلینی ۲۰/۷٪ است (۱۴). براون و وردسورث در سال ۱۹۹۷ بر روی شجره‌نامه‌های بزرگ کانادایی، خطری را که می‌توان در ابتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت به HLA-B27 نسبت داد، ۵۰٪ گزارش شده است (۱۵). از سوی دیگر، در سال ۱۹۹۶ شوارتز گزارش نمود که ریسک نسبی ابتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت در سفید پوستان آمریکایی HLA-B27 مثبت ۹۱ با بیشتر از افراد HLA-B27 منفی است (۴). بعلاوه، در اصول طب داخلی هاریسون سال ۱۹۹۸، ریسک نسبی ابتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت در افراد HLA-B27 مثبت ۶۹/۱ برابر بیش از سایرین گزارش شده است (۱۶).

همانطوری که در متن مشاهده می‌شود، تفاوت‌هایی بین نتایج گزارش شده از مطالعات مختلف در اقصا نقاط گیتی مشاهده می‌شود، لیکن در این میان یک مورد مشترک بین تحقیق حاضر و پژوهش دکتر گوهری مشاهده می‌گردد و آن این است که هر دو تحقیق نشان دهنده فراوانی کمتر آنتی ژن HLA-B27 در مبتلایان به اسپوندیلیت آنکیلوزانت در ایران در مقایسه با غالب کشورهای مذکور می‌باشد. این پدیده می‌تواند بدلیل ژنهای بجز HLA-B27، یا سایر عوامل ناشناخته‌ای که ممکن است ارتباط بین زیر گروه‌های مختلف HLA-B27 و اسپوندیلیت آنکیلوزانت را تحت تأثیر قرار می‌دهند باشد (۱۷ و ۳). از جمله حضور یا عدم حضور برخی عوامل ناشناخته (مانند برخی باکتری‌ها یا ویروس‌ها) که احتمالاً مسؤول آغاز پاتوژن اسپوندیلیت آنکیلوزانت در حضور آنتی ژن HLA-B27 هستند (۱۸ و ۱۹). بعنوان مثال پیشنهاد شده

نتایج نشان می‌دهند که ۶۹/۴٪ از بیماران مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت ایرانی HLA-B27 مثبت هستند که فاصله اطمینان ۹۵٪ برای آن در این مطالعه در محدوده ۵۱/۹٪ تا ۸۳/۶٪ است. به عبارت دیگر، ۵۱/۹ الی ۸۳/۶٪ بیماران مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت در جامعه ایرانی دارای آنتی ژن HLA-B27 می‌باشند.

به همین ترتیب بر مبنای این نتایج حاصل از PCR، ریسک نسبی ابتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت در افراد دارای HLA-B27 ۶۵ بار بیشتر از سایرین است. به عبارت دیگر، کسی که دارای آنتی ژن HLA-B27 باشد ۶۵ بار بیش از یک فرد HLA-B27 منفی در خطر ابتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت قرار دارد. به علاوه، ریسک مطلق بروز علائم بالینی شدید اسپوندیلیت آنکیلوزانت در افراد HLA-B27 مثبت ۳۸/۴٪ می‌باشد. به این معنا که تنها ۳۸/۴٪ از کل افراد HLA-B27 مثبت جامعه ممکن است علائم بالینی اختصاصی اسپوندیلیت آنکیلوزانت را نشان دهند.

بحث:

تأیید حضور آنتی ژن HLA-B27 برای تشخیص اسپوندیلیت آنکیلوزانت ضروری نیست بلکه شناسایی این آنتی ژن ابزار تقسیم‌بندی با ارزشی را در مورد بیماری‌های روماتولوژی فراهم می‌آورد که بدلیل ارتباط محکم HLA-B27 با اسپوندیلوآرتروپاتی‌های سرونگاتیو است (۹).

همانطور که در قسمت یافته‌ها ذکر شد، بر اساس این تحقیق مشخص که ۶۹/۴٪ بیماران مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت ایرانی دارای آنتی ژن HLA-B27 هستند و نیز افرادی که HLA-B27 آنها مثبت گزارش می‌شود ۶۵ بار بیش از سایر افراد استعداد ابتلا به این بیماری را دارند.

بررسی‌های زیادی در کشورهای مختلف از جمله آلمان، هند، اسپانیا، آمریکا، انگلستان و فنلاند صورت گرفته است که نشان می‌دهد ۹۵-۹۰٪ افراد مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت دارای آنتی ژن HLA-B27 هستند (۷). طبق گزارش کلی^۱ در کتاب مرجع روماتولوژی سال ۱۹۹۷ نیز ۹۸-۸۰٪ سفید پوستان مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت دارای آنتی ژن HLA-B27 هستند در حالیکه توزیع این آنتی ژن در افراد سالم حدود ۸٪ برآورد شده است (۱۰).

با این وجود گزارش شده است که تنها ۵۰٪ سیاه پوستان آمریکایی مبتلا به اسپوندیلیت آنکیلوزانت HLA-B27 مثبت

^۱ - Kelley

آنکیلوزانت دارند (۳). B*2701 که با اسپوندیلیت آنکیلوزانت در ارتباط است، نادرترین زیرگروه این آنتی ژن می باشد، لیکن فقط در جمعیت قفقازی یافت می شود (۴و۲). B*2709 که در ساردینیا زیاد است تنها در افراد سالم HLA-B27 مثبت ثابت شده است (۳). گزارشات دیگر نشان می دهند که تنها ۳ زیر گروه HLA-B27 در جمعیت چینی های سنگاپور یافت شده است که عبارتند از B*2704-05 و B*2706 که این الگوی توزیع آلی آنها بسیار با جمعیت Caucasian متفاوت می باشد (۱۱). طبق گزارشات، ارتباطی بین B*2706 با اسپوندیلیت آنکیلوزانت در تایلند، اندونزی و سنگاپور مشاهده نشده است در حالیکه B*2704 در مبتلایان به اسپوندیلیت آنکیلوزانت همین جمعیت فراوان است (۳).

علاوه بر آنچه که گفته شد، تفاوت های موجود بین بررسی های انجام شده در ایران و سایر نقاط جهان ممکن است به حضور زیر گروه های دیگری از HLA-B27 در ایران ارتباط داشته باشد که در سایر نژادها موجود نیست (۷). با این وجود، یافتن علت واقعی این تفاوت ها هنوز به درستی روشن نیست و نیاز به بررسی های اختصاصی تر در مورد زیر گروه های HLA-B27 در جمعیت ایرانی دارد.

تشکر و قدردانی:

در پایان از زحمات بی شائبه خانم ها اهدیه مرادی و بیتا انصاری پور و آقای علی دانش که نویسندگان این مقاله را در انجام هر چه بهتر آن یاری نمودند کمال تشکر را داریم. همچنین از دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران که تامین هزینه های این تحقیق را بر عهده داشت قدردانی می گردد.

References:

- 1- Albrecht J, Muller HAG. HLA-B27 typing by use of flow cytometry. Clin Chem 1987; 33: 1619-23.
- 2- Muhammad Asim Khan. HLA-B27 and its subtypes in world populations. Curr Opin Rheumatol 1995; 7: 263-9.
- 3- Jose A Lopez de Castro. The pathogenic role of HLA-B27 in chronic arthritis. Curr Opin Immunol 1998; 10: 59-66.
- ۴- غریب دوست، فرهاد. اسپوندیلوآرتروپاتی های سرونگاتیو. ویرایش اول. تهران. مرکز تحقیقات روماتولوژی. دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۸.
- 5- Nicknam MH, Jamshidi AR, Ganjalikhani Hakemi M, et al. Comparison of validity of microlymphocytotoxicity and flowcytometry methods with PCR, in determination of HLA-B27 antigen. Me J Islamic Republic Iran 2003; 17(1): 75-9.
- 6- Muller LE, Ludke HR, et al. Manual of laboratory immunology. 2ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991.
- ۷- گنجعلیخانی حاکمی، مزدک. مقایسه اعتبار روش های میکرولفوسایتوتوکسیستی و فلوسایتومتری با PCR در شناسایی آنتی ژن HLA-B27. دوره کارشناسی ارشد ایمونولوژی. دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۱۳۸۰.
- ۸- دانیل پی استاینز و ابا آی تر. آنتی ژن های MHC در انسان، در: مبانی ایمونولوژی. مترجم: کیهانی عبدالحسین. ویرایش هفتم. تهران. مترجم، ۱۳۷۱: ۱۰۵-۱۳۰.
- 9- Kirveskari J, Kellner H, Wuorela M, et al. False-negative serological HLA-B27 typing results may be due to altered antigenic epitopes and can be detected by polymerase chain reaction. Brit J Rheumatol 1997; 36: 185-9.
- 10- Kelley H, Ruddy S. Spondyloarthropathies In: Textbook of Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co; 1997: 969-82.
- 11- Ren EC, Koh WH, Sim D, et al. Possible protective role of HLA-B*2706 for ankylosing spondylitis. Tissue Antigens

- 1997: 49: 67-9.
- ۱۲- گوهری. اسپوندیلیت آنکیلوزانت در ایران. دوره تخصص داخلی. دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۱۳۷۴.
- 13- Gonzalez S, Martinez-Borra J, Lopez-Larrea C. Immunogenetics, HLA-B27 and spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 257-64.
- 14- Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondyloarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 58-67.
- 15- Matthew Brown, Paul Wordsworth. Predisposing factors to spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9: 308-14.
- ۱۶- هاریسون، تینسلی رندولف. مجموعه سازگاری نسجی اصلی، در: اختلالات سیستم ایمنی، بافتهای همبند و مفاصل. مترجم: منتظری. ویرایش دوم. تهران. ارجمند، ۱۳۷۸: ۶۱-۷۴.
- 17- Gonzalez RS, Alvarez M V, Gonzalez S, et al. HLA-B27 polymorphism and Worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 1997; 49: 116-23.
- 18- Cancino-Diaz ME, Perez-Salazar JE, Dominguez-Lopez, et al. Antibody response to Klebsiella pneumoniae 60 kDa protein in familiar and sporadic ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1756-64.
- 19- Khare SD, Luthra HS, David CS. HLA-B27 and other predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10: 282-91.