TNF-Alpha Gene Polymorphisms in Patients with Behcet's Disease and Ocular Involvment in an Iranian Azeri Population

Jabarpoor-Bonyadi M, MD[1]; Jabarpoor-Bonyadi MH, MD*[2]; Jahanafrooz Z[1]; Kolahi S, MD[1]; Dastgiri S, MD[1]

[1]Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran, [2]Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
**Corresponding author: mhbonyadi@yahoo.com*

Purpose: To evaluate the distribution of TNF-alpha promoter -1031T/C and -308G/A polymorphisms in an Iranian population with Behcet disease and ocular manifestation.
Method: We investigated the distribution of TNF-alpha promoter -1031T/C and -308G/A polymorphisms in 53 patients with Behcet disease (BD) and 79 matched healthy controls, using the PCR-RFLP technique. All subjects were from an Iranian Azeri population.
Results: The frequency of the TNF-alpha -308G/A polymorphism was similar in BD patients and healthy controls (P= 0.234) whereas the frequency of the TNF-alpha-1031T/C polymorphism was different between two groups (P= 0.0006). The frequency of the CG haplotype was significantly higher (P< 0.0001), and that of the TA haplotype was significantly lower in BD patients than healthy controls. Different TNF-α-1031T/C and TNF-α-308G/A polymorphisms were not associated with ocular involvement.
Conclusion: TNF-alpha is a susceptibility gene for BD in Iranian patients of Azeri ethnicity. There was no relation between different haplotypes in the investigated genetic region in this group of BD patients with ocular manifestation.

Key words: TNF-Alpha, Polymorphism, Behcet's Disease

- Bina J Ophthalmol 2010; 16 (1): 35-41. **Received:** 21 February 2010 **Accepted:** 23 June 2010

بررسی رابطه پلی‌مورفیسم ژن TNF-α در مبتلایان به علایم چشمی بیماری بهجت

دکتر مرتضی جبارپور بنیادی[1]، دکتر محمدحسین جبارپور بنیادی[2]، زهره جهان‌افروز[3]، دکتر سوسن کلاهی[4] و دکتر سعید دستگیری[5]

هدف: بررسی رابطه پلی‌مورفیسم پروموتور ژن TNF-α در دو جایگاه ۱۰۳۱T/C- و ۳۰۸G/A- و بروز علایم چشمی بیماری بهجت.
روش پژوهش: تعداد ۵۳ نفر از مبتلایان به بیماری بهجت از جمعیت آذری ایران پس از معاینه بالینی، جهت بررسی ژنتیکی وارد یک مطالعه مورد- شاهدی شدند. هم‌زمان ۷۹ فرد سالم از همان جمعیت که رابطه خویشاوندی با یکدیگر یا با بیماران و سابقه ابتلا به بهجت یا بیماری التهابی دیگری نداشتند، به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. پلی‌مورفیسم‌های ۱۰۳۱T/C- و ۳۰۸G/A- از ناحیه پروموتور ژن TNF-α مورد بررسی قرار گرفت تا رابطه این پلی‌مورفیسم‌ها و بروز علایم چشمی بیماری بهجت مشخص گردد. جهت مقایسه آلل‌ها از آزمون آماری کای مربع، تصحیح Yates یا آزمون دقیق فیشر استفاده شد.
یافته‌ها: مقایسه توالی آلل‌ها و ژنوتیپ پلی‌مورفیسم TNF-α -۳۰۸G/A، تفاوت قابل ملاحظه‌ای را بین افراد سالم و بیمار نشان نداد (P=۰/۲۳۴). برخلاف آن پلی‌مورفیسم آلل‌های TNF-α-۱۰۳۱T/C بین افراد بیمار و گروه کنترل متفاوت بود (P=۰/۰۰۰۶). هاپلوتیپ TNF-α-۱۰۳۱-۳۰۸G نیز با کاهش احتمال ابتلا به بیماری بهجت همراه بود (P<۰/۰۰۰۱). هاپلوتیپ TNF-α-۱۰۳۱T-۳۰۸A با کاهش احتمال ابتلا به بهجت رابطه داشت. در بررسی پلی‌مورفیسم نواحی TNF-α-۱۰۳۱T/C و TNF-α-۳۰۸G/A، توالی آلل T و G با بروز علایم مختلف چشمی (واسکولیت شبکیه، یوویت قدامی و خلفی) رابطه معنی‌داری نداشت (P=۰/۱۲۸).

Archive of SID
www.SID.ir

نتیجه‌گیری: با وجود آن که پلی‌مورفیسم آلل TNF-α-۱۰۳۱T/C با بیماری بهجت همراهی داشت، اما رابطه معنی‌داری بین انواع مختلف هاپلوتیپ و درگیری چشمی و یا نوع درگیری چشمی مشاهده نشد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۹؛ دوره ۱۶، شماره ۱: ۴۱-۳۵.

• **پاسخ‌گو:** دکتر محمد حسین جبارپور بنیادی (e-mail: mhbonyadi@yahoo.com)
۱- دانشیار- دانشکده علوم طبیعی- دانشگاه علوم پزشکی تبریز- قطب علمی سلولی مولکولی تنوع‌زیستی
۲- دستیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳- کارشناس ارشد ژنتیک- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد- دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۴- استادیار- فلوشیپ روماتولوژی- دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۵- دانشیار- متخصص پزشکی اجتماعی- دانشگاه علوم پزشکی تبریز
تهران- پاسداران- بوستان نهم- خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی)- پلاک ۲۳- مرکز تحقیقات چشم

دریافت مقاله: ۲ اسفند ۱۳۸۸
تایید مقاله: ۲ تیر ۱۳۸۹

مقدمه

بیماری بهجت با زخم‌های راجعه و مزمن ناحیه تناسلی و دهان، ضایعات پوستی به صورت آکنه و اریتم نودوزوم و یوویت تظاهر می‌نماید[۱-۵]. این بیماری در کشورهای ترکیه، ایران، عراق، کره و ژاپن که در مسیر جاده قدیمی ابریشم قرار دارند به صورت آندمی مشاهده می‌شود[۶]. شیوع این بیماری در کشورهای مدیترانه و خاورمیانه بین ۱/۱۰۰۰ تا ۱/۱۰۰۰۰ گزارش شده است که در کشور ترکیه از شیوع بالاتری برخوردار می‌باشد[۷].

بیماری بهجت اغلب در سنین جوانی و محدوده سنی ۲۰-۴۰ سال بروز می‌نماید[۸]. در مناطق واقع در مسیر جاده ابریشم، مردان ۲ الی ۱۰ برابر بیش از زنان مبتلا به این بیماری می‌شوند که این نسبت در آمریکای شمالی معکوس می‌باشد[۹]. تشخیص بیماری براساس وجود آفت راجعه دهانی و نیز دو مورد از معیارهای زخم عودکننده ناحیه تناسلی، التهاب چشمی، درگیری پوستی و آزمون پاترژی مثبت مطرح می‌گردد[۱۰]. درگیری چشمی در ۷۰ درصد بیماران وجود دارد که شامل یوویت قدامی، ضایعات واسکولیتی شبکیه با درگیری توام ورید و شریان، نوروپاتی عصب اپتیک، اسکلریت و ویتریت می‌باشد[۱۱-۱۲].

بیماری بهجت به علت افزایش پاسخ التهابی، در دسته بیماری‌های خودایمن (autoinflammatory) طبقه‌بندی می‌شود[۱۳]. با وجود آن که این بیماری فاقد مشخصات معمول سایر بیماری‌های سیستم ایمنی است، اما پاسخ به آنتی‌ژن در آن مشاهده می‌شود که ممکن است در زمینه افزایش فعالیت ذاتی سیستم ایمنی باشد[۱۳]. سابقه فامیلی مثبت[۱۴]، همراهی با HLA-B۵۱[۱۵] و تجمع جغرافیایی بیماران در مسیر جاده ابریشم[۶]، نقش عوامل ژنتیکی را در بروز این بیماری مطرح می‌نماید. هم‌چنین، عوامل محیطی مانند عفونت‌های ویروسی و میکروبی به عنوان علل زمینه‌ساز بیماری بهجت پیشنهاد گردیده‌اند[۱۶].

عامل نکروز تومور آلفا (TNF-α)، یک سیتوکین افزاینده التهاب است که در تنظیم پاسخ ایمنی از جمله فعالیت ماکروفاژها و آپوپتوز از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد. در بیماری بهجت سطح TNF افزایش می‌یابد[۱۷]. این عامل توسط ناحیه‌ای از ژنوم انسان که نزدیک مجموعه HLA می‌باشد کد می‌شود. در مطالعات گذشته، نقش این ماده در بروز و پیش‌رفت بیماری بهجت مطرح و تعدادی از پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلیوتیدی در پروموتور ژن TNF-α شناسایی گردیده است. براساس مطالعات پیشین، آلل‌های ۱۰۳۱C- و ۳۰۸G- سبب افزایش تولید TNF می‌شوند[۱۹و۲۰]. هم‌چنین رابطه پلی‌مورفیسم این ناحیه و بیماری‌های لوپوس، دیابت وابسته به انسولین و بیماری التهابی روده بررسی گردیده است[۲۱-۲۳] و در نهایت پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلیوتیدی کروموزوم ۶ و برخی جهش‌های ژنتیکی موثر بر TNF-α و بیماری بهجت مورد بررسی قرار گرفته است[۲۱-۲۴]. در این مطالعه پلی‌مورفیسم جایگاه‌های TNF-α-۱۰۳۱T/C و TNF-α-۳۰۸G/A جهت بررسی ژنوتیپی بیماری بهجت در جمعیت آذری ایران بررسی می‌گردد.

روش پژوهش

تعداد ۵۳ بیمار ۱۷ تا ۵۰ ساله مبتلا به بیماری بهجت شامل ۳۱ مرد و ۲۲ زن وارد مطالعه شدند. تمام بیماران از جمعیت آذری کشور انتخاب و پس از معاینه بالینی توسط متخصص روماتولوژی و چشم‌پزشک، جهت بررسی به مرکز ژنتیک پزشکی- مولکولی تبریز معرفی شدند. تشخیص بیماری بهجت طبق معیارهای تشخیصی بین‌المللی بیماری صورت پذیرفت[۱۰]. هم‌زمان

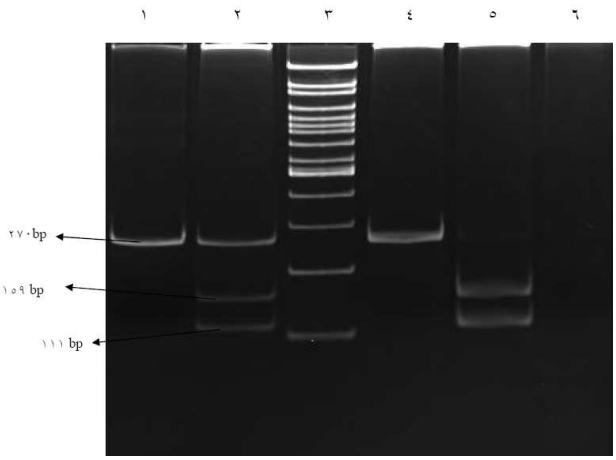
Archive of SID
www.SID.ir

۷۹ فرد سالم (۴۴ مرد و ۳۵ زن) و فاقد بیماری بهجت یا سایر بیماری‌های التهابی، از همان جمعیت که رابطه خویشاوندی با یکدیگر یا با بیماران نداشتند، به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. از تمام افراد قبل از ورود به مطالعه رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید. در مواردی که براساس معاینه کامل چشم و آنژیوگرافی، درگیری چشمی وجود داشت، این درگیری به انواع یوویت قدامی (شامل آیریتیس، هیپوپیون، چسبندگی خلفی، اسکلریت و اپی‌اسکلریت)، یوویت خلفی (شامل ویتریت، رتینیت و نوریت اپتیک) و واسکولیت شبکیه (شامل پری‌آرتریت، پری‌فلبیت و انسداد عروق شبکیه) گروه‌بندی شد.

از لکوسیت خون بیماران DNA مطابق روش استاندارد[۳۲] استخراج گردید. پلی‌مورفیسم پروموتور ژن TNF-α در جایگاه ۱۰۳۱T/C و ۳۰۸G/A- با روش PCR-RFLP (واکنش زنجیره پلی‌مراز- پلی‌مورفیسم restriction fragment length) مورد بررسی قرار گرفت. جهت پروموتور ژن TNF-α در جایگاه ۱۰۳۱T/C، از پریمر‌های ۵′-GGGGAGAACAAAAGGATAAG و ۵′-CCCATACTCGACTTTCATA استفاده شد. آزمون PCR توسط دناتوریزاسیون به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه و سپس ۳۰ سیکل امپلیفیکاسیون (۳۰ ثانیه در ۹۵ درجه، ۳۰ ثانیه در ۵۵ درجه و ۳۰ ثانیه در ۷۲ درجه) صورت پذیرفت. پس از آن مرحله تمدید (elongation) نهایی (۵ دقیقه در ۷۲ درجه) در پایان ۳۰ سیکل انجام شد. محصول PCR توسط آنزیم BbsI در دمای ۳۷ درجه وارد مرحله هضم آنزیمی گردید. در پایان بر روی ژل پلی‌اکریل‌آمید الکتروفورز انجام و با رنگ‌آمیزی اتیدیم بروماید محصول PCR مشاهده شد (تصویر ۱).

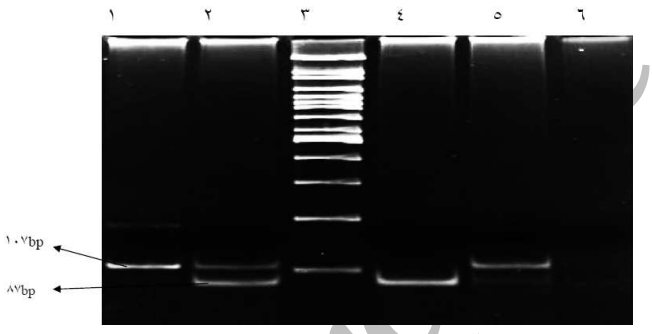
در مورد پروموتور ژن TNF-α در جایگاه ۳۰۸G/A- از پریمر‌های ۵′-AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT و ۵′-TCCTCCCTGCTCCGATTCCG استفاده شد. آزمون PCR با دناتوریزاسیون به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه، سپس ۳۵ سیکل امپلیفیکاسیون (۱ دقیقه در ۹۰ درجه، ۳۰ ثانیه در ۶۵ درجه و ۳۰ ثانیه در ۷۲ درجه) و در نهایت ۵ دقیقه در ۷۲ درجه انجام شد. محصول PCR توسط آنزیم NcoI در دمای ۳۷ درجه وارد مرحله هضم آنزیمی گردید. در نهایت بر روی ژل پلی‌اکریل‌آمید الکتروفورز انجام و با رنگ‌آمیزی اتیدیم بروماید محصول PCR مشاهده گردید (تصویر ۲).

مقایسه آلل‌ها بین افراد سالم و بیمار و نیز بین بیمارانی که علایم چشمی داشتند و بقیه بیماران فاقد این علایم توسط آزمون کای مربع با استفاده از تصحیح Yates یا آزمون دقیق فیشر صورت پذیرفت.



تصویر ۱- نتایج آزمون PCR-RFLP جهت تعیین پلی‌مورفیسم TNF-α-۱۰۳۱T/C

ستون ۱: محصول PCR، ستون ۲: نمونه هتروزیگوت (T/C)، ستون ۳: مارکر ۱۰۰ جفت بازی، ستون ۴: نمونه هموزیگوت (T/T)، ستون ۵: نمونه هموزیگوت (C/C) و ستون ۶: آب



تصویر ۲- نتایج آزمون PCR-RFLP جهت تعیین پلی‌مورفیسم TNF-α-۳۰۸G/A

ستون ۱: محصول PCR، ستون ۲: نمونه هتروزیگوت (G/A)، ستون ۳: مارکر ۱۰۰ جفت بازی، ستون ۴: نمونه هموزیگوت (G/G)، ستون ۵: نمونه هموزیگوت (A/A) و ستون ۶: آب

یافته‌ها

مقایسه توالی آلل‌ها و ژنوتیپ پلی‌مورفیسم TNF-α-۳۰۸G/A، تفاوت قابل ملاحظه‌ای را بین افراد سالم و بیماران آذری کشور نشان نداد (جدول ۱). توالی TNF-α-۳۰۸G/G، G/A و A/A در بیماران به ترتیب ۰/۹۰۶، ۰/۰۹۴ و صفر و در گروه کنترل ۰/۷۹۸، ۰/۱۷۷ و ۰/۰۲۵ (P=۰/۲۳۴) و توالی آلل TNF-α-۳۰۸G در دو گروه به ترتیب ۰/۹۵۳ و ۰/۸۸۶ (P=۰/۰۹۶۶) بود. پلی‌مورفیسم آلل TNF-α۱۰۳۱T/C بین افراد بیمار و گروه کنترل متفاوت و در

Archive of SID
www.SID.ir

جمعیت بیماران شیوع بیش‌تری داشت (جدول ۱). توالی ژنوتیپ‌های T/T، TNF-α-T/C-۱۰۳۱ و C/C به ترتیب ۰/۳۷۷، ۰/۴۹۱ و ۰/۱۳۲ در بیماران و ۰/۶۹۶، ۰/۲۷۹ و ۰/۰۲۵ در افراد سالم بود (P=۰/۰۰۰۶).

توالی هاپلوتیپ‌های مختلف حاصل از پلی‌مورفیسم‌های محتمل در این دو جایگاه در افراد سالم و بیمار در جدول (۲) ارایه گردیده است. در گروه بیماران، TNF-α-۱۰۳۱T-۳۰۸G شایع‌ترین هاپلوتیپ بود و با بیماری بهجت همراهی داشت (P<۰/۰۰۰۱).

جدول ۱- پلی‌مورفیسم ژن TNF-α در مبتلایان به بیماری بهجت و گروه کنترل در جمعیت آذری مورد مطالعه

گروه	جایگاه آلل	توالی ژنوتیپ (درصد)			میزان P	توالی آلل (درصد)	
	-۱۰۳۱T/C	T/T	T/C	C/C		T	C
بیماران		۲۰ (۳۷/۷)	۲۶ (۴۹/۱)	۷ (۱۳/۲)	۰/۰۰۰۶	۶۶ (۶۲/۳)	۴۰ (۳۷/۷)
کنترل		۵۵ (۶۹/۶)	۲۲ (۲۷/۹)	۲ (۲/۵)		۱۳۲ (۸۳/۵)	۲۶ (۱۶/۵)
میزان P: ۰/۰۰۰۱> نسبت شانس (حدود اطمینان ۹۵ درصد): ۳/۰۸ (۵/۴۷-۱/۷۳)*							
	-۳۰۸G/A	G/G	G/A	A/A		G	A
بیماران		۴۸ (۹۰/۶)	۵ (۹/۴)	۰ (۰)	۰/۲۳۴۰	۱۰۱ (۹۵/۳)	۵ (۴/۷)
کنترل		۶۳ (۷۹/۸)	۱۴ (۱۷/۷)	۲(۲/۵)		۱۴۰ (۸۸/۶)	۱۸ (۱۱/۴)
میزان P: ۰/۰۹۶۶ نسبت شانس (حدود اطمینان ۹۵ درصد): ۰/۳۹ (۱/۰۷-۰/۱۴)*							

* مربوط به مقایسه نسبت توالی آلل‌ها

جدول ۲- هاپلوتیپ‌های پروموتور TNF-α در مبتلایان به بیماری بهجت و گروه کنترل

هاپیوتیپ	بیمار	کنترل	میزان P	نسبت شانس (حدود اطمینان ۹۵ درصد)
GT	۶۲ (۵۸/۴)	۱۱۷ (۷۴/۱)	۰/۰۰۷۹	۰/۴۹ (۰/۲۹-۰/۸۳)
GC	۳۹ (۳۶/۸)	۲۳ (۱۴/۵)	<۰/۰۰۰۱	۳/۴۲ (۱/۸۸-۶/۱۸)
AT	۴ (۳/۸)	۱۵ (۹/۵)	۰/۱۲۸۵	۰/۳۷ (۰/۱۲-۱/۱۵)
AC	۱ (۱/۰)	۳ (۱/۹)	۰/۶۵۱۰	۰/۴۹ (۰/۰۵-۴/۸۰)

در مورد انواع درگیری چشمی در گروه بیماران، رابطه توالی هاپلوتیپ‌های مختلف و نوع درگیری مورد بررسی قرار گرفت (جداول ۳ و ۴). در بررسی پلی‌مورفیسم جایگاه TNF-α-۱۰۳۱T/C، توالی آلل T در بیماران با علایم یوویت قدامی (۶۴/۲۸ درصد) در مقایسه با بیماران فاقد این علایم (۵۹/۳۷ درصد) و توالی آلل C در این دو گروه (به ترتیب ۳۵/۷۲ و ۴۰/۶۳ درصد) فاقد تفاوت آماری بود (P=۰/۶۱). در بیماران با درگیری یوویت خلفی توالی آلل T در مقایسه با بیماران فاقد این درگیری ۵۹/۶۱ درصد در برابر ۶۶/۶۷ درصد (P=۰/۴۵) و در موارد واسکولیت شبکیه در مقایسه با سایرین به ترتیب ۵۴/۳۴ و ۶۸/۳۴ درصد بود که تفاوت آماری معنی‌داری به دست نیامد (P=۰/۱۴).

در بررسی پلی‌مورفیسم جایگاه TNF-α-۳۰۸G/A، توالی آلل G در بیماران با علایم یوویت قدامی (۹۵/۲۳ درصد) در مقایسه با سایر بیماران (۹۵/۳۱ درصد) تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت. در یوویت خلفی نیز این ارقام به ترتیب ۹۶/۱۵ و ۹۴/۴۵ درصد و در واسکولیت شبکیه به ترتیب ۹۵/۶۵ و ۹۵ درصد و فاقد تفاوت آماری بود (در همه موارد P=۱) (جدول ۴). در این بیماران رابطه معنی‌داری بین انواع مختلف هاپلوتیپ و درگیری چشمی و یا نوع درگیری چشمی یافت نگردید. همان‌گونه که در جدول (۵) مشخص است هیچ کدام از ۴ هاپلوتیپ ایجاد شده در اثر پلی‌مورفیسم این دو جایگاه ژنتیکی، در بیماران مبتلا در سه نوع متفاوت مختلف درگیری چشمی در مقایسه با بیماران فاقد علایم چشمی از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری نداشت.

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۳- پلی‌مورفیسم آلل TNF-α-۱۰۳۱T/C در مبتلایان به بیماری بهجت برحسب درگیری چشمی

	توالی آلل (درصد)	
	T	C
یووییت قدامی +	۲۷ (۶۴/۲۸)	۱۵ (۳۵/۷۲)
یووییت قدامی -	۳۸ (۵۹/۳۷)	۲۶ (۴۰/۶۳)
نسبت شانس (حدود اطمینان ۹۵ درصد): ۰/۸۱ (۰/۳۶-۱/۸۲)		
میزان P: ۰/۶۱		
یووییت خلفی +	۳۱ (۵۹/۶۱)	۲۱ (۴۰/۳۹)
یووییت خلفی -	۳۶ (۶۶/۶۷)	۱۸ (۳۳/۳۳)
نسبت شانس (حدود اطمینان ۹۵ درصد) ۱/۳۵ (۰/۶۱-۲/۹۹)		
میزان P: ۰/۴۵		
واسکولیت شبکیه +	۲۵ (۵۴/۳۴)	۲۱ (۴۵/۶۲)
واسکولیت شبکیه -	۴۱ (۶۸/۳۴)	۱۹ (۳۱/۶۶)
نسبت شانس (حدود اطمینان ۹۵ درصد): ۱/۸۱ (۰/۸۲-۴/۰۲)		
میزان P: ۰/۱۴		

جدول ۴- پلی‌مورفیسم آلل TNF-α-۳۰۸GA در مبتلایان به بیماری بهجت بر حسب درگیری چشمی

	توالی آلل (درصد)	
	G	A
یووییت قدامی +	۴۰ (۹۵/۲۳)	۲ (۴/۷۷)
یووییت قدامی -	۶۱ (۹۵/۳۱)	۳ (۴/۶۸)
نسبت شانس (حدود اطمینان ۹۵ درصد): ۱/۰۲ (۰/۱۶-۶/۳۶)		
میزان P: ۱/۰۰		
یووییت خلفی +	۵۰ (۹۶/۱۵)	۲ (۳/۸۵)
یووییت خلفی -	۵۱ (۹۴/۴۵)	۳ (۵/۵۵)
نسبت شانس (حدود اطمینان ۹۵ درصد): ۰/۶۸ (۱/۰۹-۴/۲۴)		
میزان P: ۱/۰۰		
واسکولیت شبکیه +	۴۴ (۹۵/۶۵)	۲ (۴/۳۵)
واسکولیت شبکیه	۵۷ (۹۵)	۳ (۵)
نسبت شانس (حدود اطمینان ۹۵ درصد): ۰/۸۶ (۰/۱۴-۵/۳۹)		
میزان P: ۱/۰۰		

جدول ۵- هاپلوتیپ‌های پروموتور TNF-α در مبتلایان به بیماری بهجت بر حسب درگیری چشمی

هاپلوتیپ	یووییت قدامی		یووییت خلفی		واسکولیت شبکیه	
	+	-	+	-	+	-
GT	۲۵	۳۶	۲۸	۳۳	۲۳	۳۸
میزان P	۰/۸۹		۰/۳۲		۰/۱۱	
نسبت شانس	۱/۰۶		۰/۶۷		۰/۵۳	
حدود اطمینان ۹۵ درصد	۰/۴۸-۲/۳۶		۰/۳۱-۱/۴۷		۰/۲۴-۱/۱۶	
GC	۱۵	۲۴	۲۲	۱۷	۲۱	۱۸
میزان P	۰/۷۵		۰/۳۱		۰/۱۳	
نسبت شانس	۰/۸۸		۱/۵۱		۱/۸۷	
حدود اطمینان ۹۵ درصد	۰/۳۹-۱/۹۸		۰/۶۸-۳/۳۶		۰/۸۴-۴/۱۷	
AT	۲	۲	۲	۲	۲	۲
میزان P	۱/۰۰		۱/۰۰		۱/۰۰	
نسبت شانس	۱/۵۰		۱/۰۰		۱/۲۷	
حدود اطمینان ۹۵ درصد	۰/۲۰-۱۱/۰۹		۰/۱۴-۷/۳۸		۰/۱۷-۹/۴۰	
AC	۰	۰	۰	۰	۰	۰
میزان P	۱		۱		۱	

Archive of SID

www.SID.ir

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه پلی‌مورفیسم پروموتور ژن TNF-α و رابطه آن با علایم چشمی بیماری بهجت در جمعیت آذری ایران برای اولین بار مورد بررسی قرار گرفت. علت بیماری بهجت به طور کامل مشخص نگردیده است، با این وجود به نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد بیماری نقش داشته باشند. به عنوان نمونه HLA-B۵۱ به صورت شایعی در بیماران ساکن جاده ابریشم وجود دارد[۱۵]. مطالعه بر روی پلی‌مورفیسم Tau-a نشان داد که HLA-B۵۱ به تنهایی عامل بروز بیماری نبوده و ژن دیگری در نزدیکی جایگاه HLA-B۵۱ به عنوان عامل بروز بیماری شناخته شده است[۳۳]. بیان بیش از حد TNF-α در بیماری بهجت همانند دیگر بیماری‌های التهابی یافته شایعی است[۳۴]. در این مطالعه ما رابطه پلی‌مورفیسم نواحی TNF-α-۱۰۱۳T/C و TNF-α-۳۰۸-G/A را با بیماری بهجت و بروز علایم چشمی آن در یک جمعیت آذری ایرانی مورد بررسی قرار دادیم که تنها مورد اول با بیماری بهجت رابطه معنی‌داری داشت. براساس مطالعات آزمایشگاهی آلل‌های ۱۰۳۱C- و G-۳۰۸- عامل افزایش TNF-α در پاسخ به عوامل محیطی[۲۰] و نیز تولید TNF می‌باشند[۱۹و۲۰]. این نتایج، رابطه آلل TNF-α-۱۰۳۱C با بیماری بهجت را در مطالعه ما توجیه می‌نماید.

در مطالعه ما هاپلوتیپ TNF-α-۱۰۳۱C-۳۰۸G با بیماری بهجت رابطه مستقیم و در مقابل هاپلوتیپ TNF-α-۱۰۳۱T-۳۰۸A با کاهش احتمال ابتلا به بهجت در این جمعیت همراه بود. این نتایج با مطالعات صورت گرفته در انگلیس[۳۵]، کره[۲۵]، ترکیه[۱۸و۲۶] و تونس[۲۷]، هم‌خوانی دارد. در این مطالعات رابطه آلل ۱۰۳۱C-TNF-αبا بیماری بهجت و عدم همراهی این بیماری با پلی‌مورفیسم TNF-α-۳۰۸-G/A مورد تاکید قرار گرفته است. در مطالعه ما پلی‌مورفیسم جایگاه TNF-α-۱۰۳۱T/C و TNF-α-۳۰۸-G/A و هیچ یک از ۴ نوع هاپلوتیپ ایجاد شده در اثر پلی‌مورفیسم این دو جایگاه ژنتیکی، در بیماران آذری ایران رابطه‌ای با درگیری چشمی و شدت علایم بهجت نداشت.

تبیین نقش پلی‌مورفیسم‌های ژن TNF-α در بروز علایم چشمی بیماری بهجت، نقش ترکیبات دارویی ضد TNF-α را در درمان این بیماری مشخص خواهد نمود. بنابراین توصیه می‌گردد مطالعات جامع جهت بررسی سایر پلی‌مورفیسم‌های ژن TNF-α و بروز بیماری بهجت و علایم چشمی آن صورت پذیرد.

منابع

1. Chajek T, Fainaru M. Behc¸et's disease. Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975;54:179-196.
2. Colvard DM, Robertson DM, O'Duffy JD. The ocular manifestations of Behc¸et's disease. *Arch Ophthalmol* 1977;95: 1813-1817.
3. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behcet's disease (Behcet's syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:223- 260.
4. Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M, Namba K. The eighth Frederick H. Verhoeff Lecture. Behcet's disease in Japan: ophthalmologic aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979;77:225-279.
5. James DG, Spiteri MA. Behcet's disease. *Ophthalmology* 1982;89:1279-1284.
6. O¨nder M, Gu¨rer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;15:126-136.
7. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-806.
8. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
9. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behc¸et's disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373-380.
10. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
11. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1175-1183.
12. Evereklioglu C, Er H. Increased corneal thickness in active Behcet's disease. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:24-29.
13. Touitou I, Kone-Paut I. Autoinflammatory disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:811-829.
14. Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behcet disease in Turkey. *Ann Rheu dis* 2000;59:622-625.
15. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999;54:213-220.
16. Durrani K, Papaliodis GN. The genetics of Adamantiades-behcets disease. *Semin Ophthalmo* 2008;23:73-79.
17. Oztas MO, Onder M, Gurer MA, Bukan N, Sancak B. Serum interlukin 18 and tumor necrosis factor-alpha levels are increased in behcets disease. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:61-63.
18. Ates A, Kinikli G, Duzbun N, Duman M. Lack of association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms with disease susceptibility and severity in Behcets disease. *Rheumatol int* 2006;26:348-353.
19. Wilson AG, Symons JA, Mcdowell TL, Mcdevitt HO, Duff GW. Effect of a polymorphism in the human necrosis factor alpha promoter on transcriptional activation. *Immunology* 1997;94:3195-3199.
20. Higuchi T, Seki N, Kamizono S, Yamada A, Kimura A,

Archive of SID
www.SID.ir

Kato H et al. Polymorphism of the 5-Xanking region of the human tumor necrosis factor (TNF)-alpha gene in Japanese. *Tissue Antigens* 1998;51:605-612.
21. Van Heel DA, Udaova IA, De Silva AP, Mc Govern DP, Kinouchi Y, Hull J. Inflammatory bowel disease is associated with TNF polymorphism. *Hum Mol Genet* 2002;11:1281-1289.
22. Christen U, Wolfe T, Mohrle U, Hughes AC, Rodrigo E, Green EA. A dual role for TNF alpha in type 1 diabetes. *J Immunol* 2001;166:7023-7032.
23. Zuniga J, Vargas Alacron G, Hernandez Pacheco G, Portal Celhay C, Yamamoto Fuusho JK, Granados J. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism in mexican patients with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2001;2:363-366.
24. Park K, Kim N, Nam J, Bang D, Lee ES. Association of TNFA promoter region haplotype in Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2006;21:596-601.
25. Lee EB, Kim JY, Lee YJ, Park MH, Song YW. TNF and TNF receptor polymorphisms in Korean Behcet's disease patients. *Hum Immunol* 2003;64:614-620.
26. Akman A, Sallakci N, Coskun M, Bacanli A, Yavuzer U, Alpsoy E, et al. TNF-a gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. *Br J Dermatol* 2006;155:350-356.
27. Kamoun M, Chelbi H, Houman MH, Lacheb J, Hamzaoui K. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in Tunisian patients with Behcet's disease. *Hum Immunol* 2007;68:201-205.
28. Ben Dhifallah I, Houman H, KhanWr M, Hamzaoui K. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is associated with Behcet's disease in Tunisian population. *Hum Immunol* 2008;69:661-665.
29. Lee YJ, Kang SW, Song JK, Baek HJ, Choi HJ, Bae YD, et al. Associations between interferon regulatory factor-1 polymorphisms and Behcet's disease. *Hum Immunol* 2007;68:770-778.
30. Sahin N, Bicakcigil M, Atagunduz P, Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. PTPN22 gene polymorphism in Behcet's disease. *Tissue Antigens* 2007;70:432-434.
31. Baranathan V, Stanford MR, Vaughan RW, Kondeatis E, Graham E, Fortune F, et al. The association of the PTPN22 620 W polymorphism with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1531-1533.
32. Miller SA, Dynes DD, Polsky F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic acid res* 1988;16:1215.
33. Mizuki N, Ohno S, Sato T, Ishihara M, Miyata S, Nakamura S, et al. Microsatellite polymorphism located between TNF and HLA-B genes in behcets disease. *Hum Immunol* 1995;43:129-135.
34. Gul A. Behcets disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:81-83.
35. Ahmad T, Wallace GR, James T, Neville M, Bunce M, Mulcahy- Hawes K, et al. Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* 2003;48:807-813.

Archive of SID

www.SID.ir