*Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine)* **Original Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2023; Vol. 47; No. 2

# Investigating the Role of HLA-A, -B, -DRB1 Genes in Periodontitis Disease

**Narges Rezaee Badashiani[1], Leila Gholami[2], Seyed Ataollah Sadat Shandiz[1], Nakisa Zarrabi Ahrabi[1], Arezou Sayad[3]*, Iman Azari[4]***

1. Department of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2. Department of Periodontics, Dental Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
3. Dental Research Center, Research Institute for Dental Sciences, Dental School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Department of Medical Genetics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: December 18, 2022; Accepted: February 13, 2023

## Abstract

**Background and Aim:** Periodontitis is one of the periodontal inflammatory diseases and is the most common cause of tooth loss. Although bacterial infections play a major role in the pathobiology of periodontitis, the severity of these diseases is determined by the severity of the host's immune response to these infections. Human leukocyte antigens (HLAs) play roles in various biological processes, including histocompatibility, inflammation, regulation of immune response, and the complement cascade. In the following study, we investigated the difference in the frequency of HLA locus alleles in patients with periodontitis compared to healthy controls.

**Methods:** This is a case- control study. Tissue samples were taken from 40 patients with periodontitis and 40 healthy controls. Case and control samples were collected based on the inclusion and exclusion criteria of the study. HLA-A, HLA-B, and HLA-DRB1 loci were genotyped by the SSP method and Olerup company kit. Allelic frequency was determined by the direct counting method, and multinomial regression models were used for statistical analysis between the two groups. Arlequin software package, version 3.5.2.2 (Excoffier and Lischer, 2010), and R software, version 3.6.1, were used to perform statistical analyses. Chi-square and OR statistical tests were also calculated.

**Results:** This study was conducted on 40 cases and 40 controls. The two groups were similar. The frequency of the DRB1*04 allele in the cases (28 cases) was significantly higher than the controls (16 controls) ($P < 0.01$). The odd ratio for this allele was equal to 2.3 (OR = 2.3). The frequency of other alleles had no statistically significant difference between the case and control groups ($P > 0.05$).

**Conclusion:** HLA- DRB1 locus could play a role in the pathogenesis of periodontitis. Conducting similar studies with a larger population and high-resolution HLA typing methods could help to clarify the mechanisms involved in the pathogenesis of periodontitis.

**Keywords:** Periodontitis; Human Leukocyte Antigen (HLA); Periodontal Inflammatory Diseases

**Please cite this article as:** Rezaee Badashiani N, Gholami L, Sadat Shandiz SA, Zarrabi Ahrabi N, Sayad A, Iman Azari I. Investigating the Role of HLA-A, -B, -DRB1 Genes in Periodontitis Disease. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(2):89-97.

* **First Corresponding Author:** Arezou Sayad; **Email:** ar.sayad@sbmu.ac.ir
Dental Research Center, Research Institute for Dental Sciences, Dental School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* **Second Corresponding Author:** Iman Azari; **Email:** ea1369_2010@yahoo.com
Department of Medical Genetics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۷، شماره ۲، سال ۱۴۰۲ شمسی، صفحات ۸۹ تا ۹۷

# بررسی نقش ژن‌های HLA-A, -B, -DRB1 با بیماری پریودونتیت

**نرگس رضائی باداشیانی[۱]، لیلا غلامی[۲]، سید عطاالله سادات شاندیز[۱]، نکیسا ضرابی اهرابی[۱]، آرزو صیاد[۳*]، ایمان آذری[۴*]**

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲- گروه پریودانتیکس، مرکز تحقیقات دندانی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۳- مرکز تحقیقات دندانی، انستیتو تحقیقات علوم دندانی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۲۴

## چکیده

**سابقه و هدف:** پریودونتیت یکی از بیماری‌های التهابی پیرامون دندانی است و شایع‌ترین دلیل از دست دادن دندان محسوب می‌شود. اگرچه عفونت‌های باکتریایی نقش عمده‌ای در پاتوبیولوژی پریودونتیت ایفا می‌کنند، ولی شدت این بیماری‌ها به واسطه شدت و حدت پاسخ ایمنی میزبان به این عفونت‌ها تعیین می‌شود. آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (HLAs) در فرایندهای بیولوژیکی گوناگون، از جمله سازگاری بافتی، التهاب، تنظیم پاسخ ایمنی و آبشار کمپلمان نقش ایفا می‌کنند. ما در مطالعه پیش رو به بررسی تفاوت فراوانی آلل‌های لکوس HLA در بیماران مبتلا به پریودونتیت در مقایسه با افراد سالم پرداختیم.

**روش کار:** این مطالعه یک مطالعه مورد- شاهدی است. نمونه‌های بافتی از ۴۰ بیمار مبتلا به پریودنتیت و ۴۰ فرد شاهد سالم گرفته شد. نمونه‌های مورد و شاهد بر اساس معیارهای ورود و خروج مطالعه انتخاب شدند. در نمونه‌های گرفته شده، ژنوتیپ لکوس های HLA-A، HLA-B و HLA-DRB1 با روش SSP و با استفاده از کیت شرکت Olerup تعیین شد. فرکانس آللی به روش شمارش مستقیم تعیین شد و برای آنالیز آماری بین دو گروه از مدل multinomial regression استفاده شد. بسته نرم‌افزاری Arlequin نسخه ۳.۵.۲.۲ (Excoffier and Lischer, 2010) و نرم‌افزار R نسخه ۳/۶/۱ برای انجام محاسبات آماری استفاده شد. آزمون آماری کای دو و OR نیز محاسبه شد.

**یافته‌ها:** این مطالعه روی ۴۰ بیمار و ۴۰ شاهد انجام شد. افراد دو گروه مشابه بودند. فراوانی آلل DRB1*04 در گروه مورد (۲۸ مورد) به شکل معناداری بیش از گروه شاهد (۱۶ کنترل) بود ($P < ۰/۰۱$) Odd Ratio محاسبه شده برای این آلل برابر ۲/۳ بود ($OR = ۲/۳$). فراوانی سایر آلل‌ها اختلاف آماری معناداری بین دو گروه مورد و شاهد نداشتند ($P < ۰/۰۵$).

**نتیجه‌گیری:** لکوس HLA-DRB1 می‌تواند در بیماری‌زایی پریودونتیت نقش داشته باشد. انجام مطالعه‌های مشابه با جامعه آماری بزرگ‌تر و استفاده از روش‌های تایپ کردن HLA با رزولوشن بالاتر می‌تواند به روشن شدن مکانسیم‌های دخیل در بیماری زایی پریودونتیت کمک کند.

**واژگان کلیدی:** پریودونتیت؛ آنتی ژن‌های لکوسیت انسانی (HLA)؛ بیماری‌های التهابی پیرامون دندانی

**به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:**

Rezaee Badashiani N, Gholami L, Sadat Shandiz SA, Zarrabi Ahrabi N, Sayad A, Iman Azari I. Investigating the Role of HLA-A, -B, -DRB1 Genes in Periodontitis Disease. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(2):89-97.

* **اولین نویسنده مسئول مکاتبات:** آرزو صیاد؛ **آدرس پست الکترونیکی:** ar.sayad@sbmu.ac.ir
مرکز تحقیقات دندانی، انستیتو تحقیقات علوم دندانی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* **دومین نویسنده مسئول مکاتبات:** ایمان آذری؛ **آدرس پست الکترونیکی:** ea1369_2010@yahoo.com
گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

## مقدمه

بیماری‌های پیرامون دندانی (periodontal diseases)، گروهی از بیماری‌های شایعی محسوب می‌شوند که حدود ۲۰ تا ۵۰ درصد از جمعیت جهان را درگیر می‌کنند. شیوع بالای این بیماری‌ها که تقریباً همه گروه‌های سنی را درگیر می‌کنند، آنها را به عنوان یکی از مشکلات اصلی نظام سلامت مطرح کرده است. چندین پارامتر در ارتباط با این بیماری ها مطرح شده است که از جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: پارامترهای مرتبط با سبک زندگی از جمله سیگار کشیدن و بهداشت بد دهان، بیماری‌های سیستمیک از جمله دیابت شیرین و بیماری‌های قلبی- عروقی و عفونت‌های باکتریایی (۱). یکی از بیماری‌های پیرامون دندانی، پریودونتیت (periodontitis) است. این بیماری، یک بیماری کمپلکس است که هر دوی عوامل محیطی و ژنتیکی در بیماری‌زایی آن نقش ایفا می‌کنند. پریودونتیت، به التهاب مزمن پیرادندان (periodontium) گفته می‌شود. این التهاب، درنتیجه تحریک سیستم ایمنی توسط پلاک‌های باکتریایی ایجاد می‌شود که به دنبال آن، سبب از دست رفتن لیگامان پیرامون دندان (periodontal ligament) و آسیب به استخوان آلوئولی (alveolar bone) مجاور پیرادندان می‌شود (۲، ۳). پریودونتیت، دلیل اصلی از دست دادن دندان است، بنابراین، به عنوان یکی از خطرهای اصلی تهدیدکننده سلامت حفره دهانی مطرح است (۴). این بیماران در سنین کم دچار مشکلات شدید لثه می‌شوند و در نتیجه آن تعداد زیادی از دندان‌های‌شان را از دست می‌دهند. این مسئله در بهداشت عمومی و برخی از مشاغل از جمله خلبانی بسیار دارای اهمیت است. اگرچه عفونت‌های باکتریایی نقش عمده‌ای در پاتوبیولوژی بیماری‌های پیرامون دندانی از جمله پریودونتیت ایفا می‌کنند، ولی شدت این بیماری‌ها به واسطه شدت و حدت پاسخ ایمنی میزبان به این عفونت‌ها تعیین می‌شود (۵). مطالعه‌ها نشان داده‌اند که در پریودونتیت، هر دوی سیستم ایمنی ذاتی و ایمنی تطبیقی، در ایجاد واکنش التهابی نقش دارند (۶، ۷). همچنین، مطالعه‌های متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد در فرایند بیماری‌زایی پریودونتیت، تنظیم سیستم ایمنی با اختلال مواجه می‌شود (۸-۱۳).

ناحیه مربوط به آنتی ژن لکوسیت انسانی ( Human Leukocyte Antigen; HLA)، روی ناحیه کروموزومی 6p21 قرار دارد و پروتئین‌هایی را کد می‌کند که در فرایندهای بیولوژیکی گوناگون از جمله سازگاری بافتی، التهاب، تنظیم پاسخ ایمنی و آبشار کمپلمان (complement cascade) نقش ایفا می‌کنند (۱۴). در همین راستا، مطالعه‌های مختلفی به بررسی ارتباط بین HLA و پریودونتیت پرداخته‌اند. EÂ Sippert و همکاران بر نقش احتمالی هاپلوتایپ HLA-A*02 / B*40 در بیماریزایی پریودونتیت تأکید کردند (۱۵). در مطالعه Mousavi Jazi و همکاران نشان داده شد که فراوانی آلل‌های HLA-DQA1*03:01، HLA-DQB1*03:02، HLA-DQB1*03:05 و HLA-DRB1*04:01 در بیماران مبتلا به فرم تهاجمی پریودونتیت به شکل معناداری بیشتر از افراد شاهد است (۱۶). همچنین مطالعه‌های دیگری از نقش آلل‌های HLA-A9، HLA-B15، HLA-DRB1*1501، HLA-DQB1*0602 در ایجاد استعداد ابتلا به پریودونتیت حکایت دارند (۱۷، ۱۸).

با توجه به اینکه در سطح دنیا مطالعه‌های زیادی در ارتباط با جنبه ژنتیکی این بیماری انجام نشده است و با توجه به کمبود مطالعه‌ها روی جمعیت ایرانی که یک جمعیت هتروژن است و میزان پلی‌مورفیسم جمعیتی آن بالاست، این مطالعه طراحی و اجرا شد. هدف این مطالعه نقش آلل‌های HLA و پریودونتیت است. در این مطالعه ما به بررسی نقش فراوانی آلل‌های HLA-A، HLA-B و HLA-DRB1 در افراد مبتلا به پریودونتیت در مقایسه با افراد شاهد پرداختیم.

## روش کار

### افراد شرکت‌کننده در مطالعه:

این مطالعه یک مطالعه مورد- شاهدی است. در این مطالعه، تعداد ۴۰ نمونه بافتی از بیماران مبتلا به پریودونتیت (در stage های II تا IV) و ۴۰ نمونه بافتی از افراد شاهدی که بین بازه زمانی ابتدای سال ۱۳۹۸ تا انتهای سال ۱۴۰۰ به درمانگاه دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کرده

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

بودند، طی عمل جراحی پریودنتال از بافت وج شکل برش فلپ پریودنتال (شامل بافت دیواره پاکت‌های پریودنتال) جدا شد. نمونه‌ها بلافاصله پس از نمونه‌گیری فریز شدند. از تمامی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه، فرم رضایت‌نامه دریافت شد و افراد مورد مطالعه، آگاهانه و با رضایت کامل در مطالعه شرکت کردند. تشخیص و انتخاب بیماران و افراد شاهد توسط دندانپزشک متخصص پریودونتیکس و بر اساس سیستم تقسیم‌بندی بیماری‌های پیراندانی آکادمی پریودونتولوژی آمریکا (Periodontal Disease Classification System of the American Academy of Periodontology) انجام شد (۱۹).

معیارهای ورود به مطالعه برای گروه بیمار شامل موارد زیر بود: (۱) بیماران باید حداقل ۱۶ دندان و سن ۱۸ سال یا بالاتر داشته باشند (۲) طبق معیارهای کلینیکی و رادیوگرافی، حداقل باید دو پاکت پریودنتال بعد از درمان پریودنتال غیر جراحی فاز یک باقی بماند (۳) وجود عمق پاکت پنج میلی‌متر یا بیشتر (۴) خونریزی هنگام پروب کردن (BOP)، (۵) از دست دادن اتصالات پریودنتال حداقل به میزان سه میلی‌متر.

نمونه‌های بافت لثه گروه شاهد از افرادی گرفته شد که برای افزایش ارتفاع تاج دندان مراجعه کرده بودند و هیچ‌گونه علامتی از پریودونتیت نداشتند. معیارهای ورود به مطالعه برای گروه کنترل شامل موارد زیر بود: (۱) عاری بودن محل تهیه نمونه از هر گونه التهاب لثه (۲) محل های بدون BOP، (۳) عمق پروب کمتر از سه میلی‌متر.

معیارهای خروج برای هر دو گروه مورد و شاهد شامل موارد زیر بود: (۱) استعمال دخانیات (۲) داشتن بیماری‌های سیستمیک (۳) سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک یا داروهای ضدالتهابی تا سه ماه پیش از جراحی (۴) بارداری و یا شیردهی. تمامی پروتکل‌های این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق پژوهشکده علوم دندانپزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد اخلاق IR.SBMU.DRC.REC.1399.109 مورد تأیید قرار گرفته است.

**تعیین ژنوتایپ آلل‌های HLA به روش Low resolution (PCR-SSP):**

در این مطالعه برای برای تعیین ژنوتایپ آلل‌های HLA-A، HLA-B و HLA-DRB1 در افراد مورد مطالعه از کیت Low-Resolution HLAABDR SSP شرکت Olerup استفاده شد. این کیت شرکت Olerup Diagnostic Gmbh, Germany از نوع Combi Tray است و از کیت‌های استاندارد تعیین HLA به روش Low- Resolution است. کیت یاد شده برای تعیین تمامی آلل‌های هر سه لکوس HLA-A، HLA-B و HLA-DRB1 از پرایمرهای اختصاصی توالی (Sequence Specific Primers; SSP) استفاده می‌کند و برای هر فرد یک پلیت ۹۶ خانه‌ای دارد. ۲۴ خانه اول مربوط به HLA-A، ۴۸ خانه بعدی مربوط به HLA-B و ۲۳ خانه آخر مربوط به HLA-DRB1 است. خانه ۹۶ هم مربوط به کنترل منفی است. داخل چاهک‌های این پلیت‌ها پرایمر مخصوص مربوط به هر آلل کوت شده است. محتویات کیت ۲۴ تایی Combi Tray به شرح زیر است: (۱) ۲۴ عدد پلیت ۹۶ خانه‌ای (۲) ۲۴ عدد بافر مخصوص برای هر پلیت (۳) ۲۴ عدد ویال آنزیم Taq DNA polymerase.

برای تعیین HLA هر فرد با این روش، ابتدا باید DNA با غلظت مناسب تهیه کنیم. غلظت مناسب برای این کار معمولاً بین ۱۵ تا ۳۰ نانوگرام در هر میلی‌لیتر است که توسط نانودراپ تعیین می‌شود. در صورتی که غلظت DNA از این مقدار بیشتر باشد، باندهای کاذب روی ژل ایجاد می‌شود. در ادامه، DNA با غلظت مناسب، بر اساس پروتکل کیت به درون هر چاهک پلیت افزوده می‌شود. سپس، طبق پروتکل، Taq DNA polymerase، Master Mix و آب به هر یک از چاهک ها اضافه می‌شود. در نهایت طبق جدول زیر مراحل PCR پلیت‌ها درون ترموسایکلر ۹۶ خانه‌ای انجام می‌شود.

آمپلیکون‌ها پس از تکثیر، روی ژل آگارز دو درصد رنگ شده با safety dye الکتروفورز می‌شوند. این نوع ژل‌ها که قالب‌های مخصوصی دارند، مخصوص HLA typing بوده و دارای ۹۶ چاهک هستند. ولتاژ لازم برای الکتروفورز ۱۰۰ ولت است.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

ترجیحاً برای تهیه ژل و انجام الکتروفورز از بافر TBE 1X استفاده می‌شود. پس از انجام الکتروفورز، ژل‌ها برای آشکارسازی زیر UV transilluminator قرار می‌گیرند.

**جدول ۱- پروتکل انجامPCR**

| مرحله | دما (درجه سلسیوس) | زمان | تعداد سیکل |
|---|---|---|---|
| دناتوراسیون اولیه | ۹۵ | ۵ دقیقه | ۱ |
| دناتوراسیون | ۹۵ | ۲۰ ثانیه | ۳۲ |
| آنیلینگ | ۶۰ | ۲۰ ثانیه | ۳۲ |
| اکستنشن | ۷۲ | ۳۰ ثانیه | ۳۲ |
| اکستنشن نهایی | ۷۲ | ۵ دقیقه | ۱ |

### آنالیز آماری:

این مطالعه برای کاهش هزینه‌ها به صورت پایلوت روی ۴۰ فرد مبتلا به پریودونتیکس و ۴۰ فرد شاهد انجام شد. همانند اصل کلی حاکم بر مطالعه‌های پایلوت، بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، تصمیم‌گیری برای انجام مطالعه روی جمعیت بزرگ‌تری از بیماران و یا بررسی‌های ژنومیک بیشتر انجام می‌شود. دو گروه شاهد و بیماران از نظر تعداد، سن و جنس مشابه‌سازی شدند.

ارزیابی آماری اطلاعات با استفاده از تست fisher's exact انجام شد. تست آماری FSTAT برای ارزیابی واگرایی ژنتیکی (genetic divergence) بین گروه‌های بیمار و شاهد استفاده شد. تست‌های pairwise برای تمیز ژنتیکی (genetic differentiation) در آنالیزها لحاظ شد. مقادیر adjusted pairwise P-value کمتر از ۰/۰۵ بر اساس Markov Chain به عنوان نشانگری از متفاوت بودن توزیع آللی بین دو گروه در نظر گرفته شد. بسته نرم‌افزاری Arlequin نسخه ۳/۵/۲/۲ (Excoffier and Lischer, 2010)، برای نمونه‌های بررسی شده با تعادل هاردی- واینبرگ و مقایسه فراوانی ژنوتایپی بین زیرگروه‌ها استفاده شد. نسبت احتمال (Odds Ratios) برای آلل‌ها و ژنوتایپ ها در مواردی که فرکانس مشاهده شده کل بیش از ۱۰ درصد بود، محاسبه شد. آزمون آماری کای دو و OR نیز محاسبه شد.

## یافته‌ها

گروه‌های مورد و شاهد که طبق معیارهای ورود به مطالعه و خروج از مطالعه انتخاب شده بودند، از نظر سن، جنس و تعداد همخوان بودند. در هر یک از دو گروه شاهد و مورد ۴۰ نفر (۲۵ زن و ۱۵ مرد) مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین سن شرکت‌کنندگان مطالعه برای گروه شاهد ۲/۱ ± ۳۷/۱ و برای گروه مورد ۲/۳ ± ۳۶/۶ بود. نتایج آزمون کای دو نشان داد که گروه‌های مورد مطالعه از نظر اطلاعات دموگرافیک اختلاف معناداری با یکدیگر نداشتند.

توزیع آلل‌های لکوس بر حسب گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۲ ارائه شده و نشان می‌دهد که افراد دو گروه از نظر آماری مشابه بودند و اختلافی نداشته‌اند (N.S).

فراوانی ژنوتایپی آلل‌های HLA-A، HLA-B و HLA-DRB1 در هر دو گروه مبتلا و شاهد، در تعادل هاردی- واینبرگ قرار داشت (جدول ۲).

**جدول ۲- توزیع الل‌ها و ژنوتایپ‌های لکوس‌ها در گروه بیمار و سالم**

| گروه ها | لکوس ها | فراوانی | نتیجه آزمون |
|---|---|---|---|
| گروه شاهد | HLA-A | ۳۴ (۸۵) | N.S |
| | HLA-B | ۳۶ (۹۰) | |
| | HLA-DRB1 | ۳۴ (۸۵) | |
| بیماران مبتلا به پریودونتیت | HLA-A | ۳۵ (۸۷) | |
| | HLA-B | ۳۶ (۹۰) | |
| | HLA-DRB1 | ۳۰ (۸۵) | |

### فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های HLA بین دو گروه بیماران و افراد شاهد:

فراوانی آلل‌ها و ژنوتایپ‌های مشترک بین گروه بیماران و گروه شاهد در جداول ۳ و ۴ نشان نشان می‌دهد که توزیع آنها از نظر این شاخص‌ها مشابه بوده و اختلاف آنها به لحاظ آماری معنادار نبود ($P < ۰/۰۳$).

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

**جدول ۳- فراوانی آلل‌های مشترک بین بیماران و گروه شاهد**

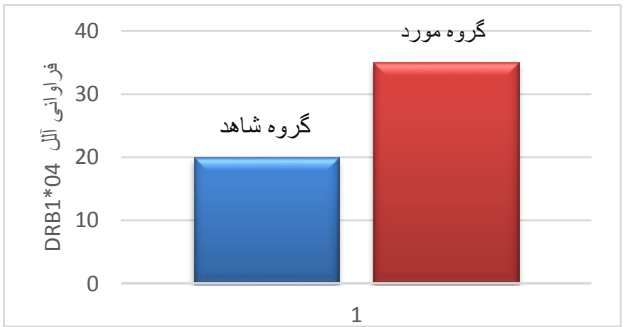
| آلل | تعداد در بیماران (درصد) | تعداد در گروه شاهد (درصد) |
|---|---|---|
| A*۰۱ | ۱۰ (۲/۵) | ۷ (۸/۷۵) |
| A*۰۲ | ۱۳ (۱۶/۲۵) | ۸ (۱۰) |
| A*۰۳ | ۷ (۸/۷۵) | ۱۲ (۱۵) |
| A*۱۱ | ۵ (۶/۲۵) | ۹ (۱۱/۲۵) |
| A*۲۳ | ۲ (۲/۵) | ۲ (۲/۵) |
| A*۲۴ | ۱۱ (۱۳/۷۵) | ۱۸ (۲۲/۵) |
| A*۲۶ | ۲ (۲/۵) | ۶ (۷/۵) |
| A*۲۹ | ۱ (۱/۲۵) | ۲ (۲/۵) |
| A*۳۰ | ۵ (۶/۲۵) | ۶ (۷/۵) |
| A*۳۱ | ۲ (۲/۵) | ۱ (۱/۲۵) |
| A*۳۲ | ۹ (۱۱/۲۵) | ۴ (۵) |
| A*۳۳ | ۴ (۵) | ۲ (۲/۵) |
| A*۶۸ | ۳ (۳/۷۵) | ۲ (۲/۵) |
| B*۰۷ | ۲ (۲/۵) | ۳ (۳/۷۵) |
| B*۰۸ | ۲ (۲/۵) | ۳ (۳/۷۵) |
| B*۱۳ | ۲ (۲/۵) | ۸ (۱۰) |
| B*۱۴ | ۲ (۲/۵) | ۳ (۳/۷۵) |
| B*۱۵ | ۳ (۳/۷۵) | ۴ (۵) |
| B*۱۸ | ۶ (۷/۵) | ۶ (۷/۵) |
| B*۲۷ | ۴ (۵) | ۳ (۳/۷۵) |
| B*۳۵ | ۱۵ (۱۸/۷۵) | ۱۶ (۲۰) |
| B*۳۸ | ۲ (۲/۵) | ۶ (۷/۵) |
| B*۴۴ | ۸ (۱۰) | ۷ (۸/۷۵) |
| B*۴۹ | ۲ (۲/۵) | ۳ (۳/۷۵) |
| B*۵۰ | ۶ (۷/۵) | ۱ (۱/۲۵) |
| B*۵۱ | ۱۵ (۱۸/۷۵) | ۱۱ (۱۳/۷۵) |
| B*۵۲ | ۲ (۲/۵) | ۳ (۳/۷۵) |
| DRB1*۰۱ | ۴ (۵) | ۳ (۳/۷۵) |
| DRB1*۰۳ | ۸ (۱۰) | ۷ (۸/۷۵) |
| DRB1*۰۷ | ۸ (۱۰) | ۸ (۱۰) |
| DRB1*۱۱ | ۸ (۱۰) | ۱۳ (۱۶/۲۵) |
| DRB1*۱۳ | ۲ (۲/۵) | ۶ (۷/۵) |
| DRB1*۱۴ | ۵ (۶/۲۵) | ۶ (۷/۵) |
| DRB1*۱۵ | ۵ (۶/۲۵) | ۹ (۱۱/۲۵) |

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

**جدول ۴- فراوانی ژنوتایپ‌های مشترک بین بیماران و گروه شاهد**

| ژنوتایپ | تعداد در بیماران (درصد) | تعداد در افراد شاهد (درصد) |
|---|---|---|
| A*۰۱/۰۳ | ۱ (۲/۵) | ۲ (۵) |
| A*۰۱/۲۴ | ۲ (۵) | ۱ (۲/۵) |
| A*۰۱/۳۲ | ۱ (۲/۵) | ۱ (۲/۵) |
| A*۰۲ | ۱ (۲/۵) | ۲ (۵) |
| A*۰۲/۱۱ | ۱ (۲/۵) | ۱ (۲/۵) |
| A*۰۲/۲۴ | ۴ (۱۰) | ۲ (۵) |
| A*۰۲/۳۰ | ۱ (۲/۵) | ۱ (۲/۵) |
| A*۰۲/۳۲ | ۳ (۷/۵) | ۱ (۲/۵) |
| A*۰۳/۲۶ | ۲ (۵) | ۱ (۲/۵) |
| A*۰۳/۳۰ | ۱ (۲/۵) | ۱ (۲/۵) |
| A*۱۱ | ۲ (۵) | ۲ (۵) |
| A*۱۱/۲۴ | ۱ (۲/۵) | ۱ (۲/۵) |
| A*۱۱/۳۳ | ۱ (۲/۵) | ۱ (۲/۵) |
| A*۲۴/۳۲ | ۱ (۲/۵) | ۲ (۵) |
| B*۱۸/۳۵ | ۲ (۵) | ۳ (۷/۵) |
| B*۲۷/۴۴ | ۱ (۲/۵) | ۱ (۲/۵) |
| B*۳۵ | ۲ (۵) | ۲ (۵) |
| B*۳۵/۴۰ | ۲ (۵) | ۱ (۲/۵) |
| B*۳۵/۵۰ | ۲ (۵) | ۱ (۲/۵) |
| B*۳۵/۵۱ | ۴ (۱۰) | ۳ (۷/۵) |
| B*۳۸/۵۱ | ۱ (۲/۵) | ۳ (۷/۵) |
| B*۴۴/۵۱ | ۱ (۲/۵) | ۲ (۵) |
| DRB1*۰۳/۰۷ | ۲ (۵) | ۲ (۵) |
| DRB1*۰۴ | ۱ (۲/۵) | ۲ (۵) |
| DRB1*۰۴/۰۷ | ۱ (۲/۵) | ۱ (۲/۵) |
| DRB1*۰۴/۱۱ | ۳ (۷/۵) | ۳ (۷/۵) |
| DRB1*۰۷/۱۴ | ۱ (۲/۵) | ۱ (۲/۵) |
| DRB1*۱۱ | ۴ (۱۰) | ۳ (۷/۵) |
| DRB1*۱۱/۱۳ | ۲ (۵) | ۲ (۵) |
| DRB1*۱۱/۱۵ | ۶ (۱۵) | ۳ (۷/۵) |

توزیع گروه‌ها بر حسب DRB1 در نمودار ۱ ارائه شده و نشان می‌دهد که در گروه شاهد ۲۰ درصد و در گروه مبتلا ۳۵ درصد بود $P < ۰/۰۲$ و افراد مبتلا ۲/۳ بیشتر از افراد شاهد در مواجهه با این شاخص قرار داشتند (OR = ۲/۳).




**نمودار ۱- توزیع فراوانی الل HLA- DRB1*04 در گروه بیمار و سالم**

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

## بحث

در این مطالعه، ما نشان دادیم که فراوانی آلل HLA-DRB1*04 به شکل معناداری در بیماران مبتلا به پریودونتیت در مقایسه با گروه شاهد بیشتر است. این امر می‌تواند پیشنهادکننده یک نقش مستعدکننده برای این آلل از نظر ابتلا به بیماری باشد. در برخی از مطالعه‌های دیگر نیز بر ارتباط این آلل با بیماری پریودونتیت تأکید شده است. از جمله می‌توان به مطالعه J Stein و همکاران اشاره کرد. در آن مطالعه نیز فراوانی آلل HLA-DRB1*04 در افراد مبتلا به پریودونتیت مزمن بیشتر از افراد کنترل گزارش شد (۲۰). مطالعه دیگر، مطالعه موسوی جازی و همکاران است که در آن فراوانی آلل HLA-DRB1*04:01 در بیماران مبتلا به فرم پیشرونده پریودونتیت در مقایسه با گروه شاهد به شکل معناداری بیشتر بود (۱۶). یکی از محدودیت‌های مطالعه ما Low- Resolution بودن روش تعیین HLA است. این موضوع از آن جهت دارای اهمیت است که ممکن است زیر آلل‌های متفاوتی که در رزولوشن‌های بالاتر تعیین HLA پدیدار می‌شوند ارتباط متفاوتی را با بیماری پریودونتیت داشته باشند. به عنوان مثال، اگرچه اغلب مطالعه‌ها نقش مستعدکننده‌ای را برای آلل HLA-DRB1*04 در ابتلا به پریودونتیت پیشنهاد کرده‌اند، ولی Ohyama H و همکاران نشان دادند که فراوانی آلل HLA-DRB1*04:05 در بیماران مبتلا به فرم زودرس بیماری، پایین تر از افراد شاهد سالم است و به عبارتی این آلل می‌تواند نقش محافظتی در برابر ابتلا به بیماری ایفا کند (۲۱). همچنین، مطالعه فانکشنال Gehlot P و همکاران نشان داد که بین زیر آلل‌های HLA-DRB1*04:01 و HLA-DRB1*04:02 از نظر ایجاد استعداد یا حفاظت در برابر ابتلا به پریودونتیت تفاوت وجود دارد (۲۲). در این مطالعه نشان داده شد موش‌هایی که اپی توپ مشترک آلل HLA-DRB1*04:01 را به صورت ترانس ژن بیان می‌کنند، به بیماری پیراندانی مبتلا می‌شوند؛ این در صورتی است که موش‌های ترانسژنیک بیان‌کننده آلل HLA-DRB1*04:02، به این بیماری مبتلا نمی‌شوند. به‌علاوه، مطالعه‌های متعددی بین آلل‌های لکوس‌های HLA-DRB1، HLA-A و HLA-B و استعداد ابتلا پریودونتیت ارتباط معناداری گزارش کرده‌اند (۱۸-۱۶، ۲۰، ۲۱، ۲۷-۲۳). با این وجود ما هیچ ارتباط معناداری بین لکوس‌های مذکور با بیماری پریودونتیت مشاهده نکردیم. از دلایل احتمالی این ناهمخوانی در نتایج ما با سایر مطالعه‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: (۱) Low- Resolution بودن تکنیک مورد استفاده ما در تعیین HLA (۲) متفاوت بودن اندازه جامعه آماری مطالعه ما در مقایسه با سایر مطالعه‌ها (۳) تفاوت نژادی جمعیت ایرانی در مقایسه با جمعیت‌های بررسی شده مطالعه‌های‌دیگر. با توجه به این دلایل و این واقعیت که تعداد مطالعه‌هایی که در جمعیت ایرانی به بررسی ارتباط بین لکوس‌های HLA با بیماری پریودونتیت پرداخته‌اند، بسیار کم است؛ انجام مطالعه‌ها مشابه با تکنیک‌های High- Resolution در تعیین HLA و با جامعه آماری بزرگ‌تر بسیار ضروری می‌نماید. بدون شک، انجام چنین مطالعه‌هایی می‌تواند به روشن شدن مکانسیم‌های دخیل در بیماری‌زایی پریودونتیت کمک کند.

## نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که لکوس HLA-DRB1*04 می‌تواند در بیماری‌زایی پریودونتیت نقش داشته باشد.

## ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در پژوهشکده علوم دندانپزشکی- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بررسی و با کد اخلاق IR.SBMU.DRC.REC.1399.109 ثبت شده است.

## تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل بخشی از پایان‌نامه خانم نرگس رضایی برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته بیولوژی مولکولی از دانشگاه آزاد اسلامی تهران مرکز بود.

## تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

# References

1. Nazir MAJIjohs. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. 2017;11(2):72.

2.da Silva MK, de Carvalho ACG, Alves EHP, da Silva FRP, Pessoa LdS, Vasconcelos DFPJIjod. Genetic factors and the risk of periodontitis development: findings from a systematic review composed of 13 studies of meta-analysis with 71,531 participants. 2017;2017.

3. De Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich TJNRR. Periodontitis in systemic rheumatic diseases. 2009;5(4):218-24.

4. Benjamin RMJPhr. Oral health: the silent epidemic. 2010;125(2):158-9.

5. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. Periodontology 2000. 2014;64(1):57-80.

6. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology: Elsevier health sciences; 2011.

7. Gholami L, Badrlou E, Nazer N, Sadeghi G, Mehdizadeh B, Mirzajani S, et al. Assessment of expression of a number of immune-related genes in the periodontitis. 2022;22:100106.

8. Sayad A, Mirzajani S, Gholami L, Razzaghi P, Ghafouri-Fard S, Taheri MJB, et al. Emerging role of long non-coding RNAs in the pathogenesis of periodontitis. 2020;129:110362.

9. Sayad A, Gholami L, Mirzajani S, Omrani MD, Ghafouri-Fard S, Taheri MJGR. Genetic susceptibility for periodontitis with special focus on immune-related genes: A concise review. 2020;21:100814.

10. Sayad A, Ghafouri- Fard S, Shams B, Arsang- Jang S, Gholami L, Taheri MJJocp. Blood and tissue levels of lncRNAs in periodontitis. 2020;235(12):9568-76.

11. Sayad A, Ghafouri-Fard S, Sadeghpour S, Mirzajani S, Taheri M, Arsang-Jang S, et al. Dysregulation of GAS5 and OIP5-AS1 lncRNAs in periodontitis. 2020;20:100712.

12. Sayad A, Taheri M, Sadeghpour S, Omrani MD, Shams B, Mirzajani S, et al. Exploring the role of long non-coding RNAs in periodontitis. 2020;24:100687.

13. Sayad A, Ghafouri-Fard S, Shams B, Arsang-Jang S, Gholami L, Taheri MJH. Sex-specific up-regulation of p50-associated COX-2 extragenic RNA (PACER) lncRNA in periodontitis. 2020;6(5):e03897.

14. Torres AR, Westover JB, Rosenspire AJJAr, treatment. HLA immune function genes in autism. 2012;2012.

15. Sippert EÂ, de Oliveira e Silva C, Ayo CM, Marques SBD, Visentainer JEL, Sell AMJMoI. HLA haplotypes and genotypes frequencies in Brazilian chronic periodontitis patients. 2015;2015.

16. Mousavi Jazi M, Solgi G, Asl Roosta H, Noshad S, Moslemi N, Sadrimanesh R, et al. HLA- DRB and HLA- DQA/HLA- DQB allele and haplotype frequencies in Iranian patients with aggressive periodontitis. 2013;48(4):533-9.

17. Stein JM, Machulla HK, Deschner J, Fickl S, Jockel-Schneider Y, Tamm M, et al. Prevalence of periodontitis in individuals with human leukocyte antigens (HLA) A9, B15, A2, and B5. 2016;20(4):703-10.

18. Takashiba S, Ohyama H, Oyaizu K, Kogoe- Kato N, Murayama YJJopr. HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early- onset periodontitis. 1999;34(7):374-8.

19. Wiebe CB, Putnins EEJJ-cda. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology-an update. 2000;66(11):594-9.

20. Stein J, Reichert S, Gautsch A, Machulla HJJoPR. Are there HLA combinations typical supporting for or making resistant against aggressive and/or chronic periodontitis? 2003;38(5):508-17.

21. Ohyama H, Takashiba S, Oyaizu K, Nagai A, Naruse T, Inoko H, et al. HLA Class II genotypes associated with early- onset periodontitis: DQB1 molecule primarily confers susceptibility to the disease. 1996;67(9):888-94.

22. Gehlot P, Volk SL, Rios HF, Jepsen KJ, Holoshitz JJRo. Spontaneous destructive periodontitis and skeletal bone damage in transgenic mice carrying a human shared epitope-coding HLA-DRB1 allele. 2016;2(2):e000349.

23. Sippert EJHh, Inflamm gfiBcppM. de Oliveira e Silva, C, Ayo, CM et al. 2015;2015:481656.

24. Firat E, Kantarci A, Cebeci I, Tanyeri H, Sönmez G, Çarin M, et al. Association between HLA antigens and early onset periodontitis. 1996;23(6):563-6.

25. Reichert S, Stein J, Gautsch A, Schaller HG, Machulla HJOM, Immunology. Gender differences in HLA phenotype frequencies found in German patients with generalized aggressive periodontitis and chronic periodontitis. 2002;17(6):360-8.

26. Klouda PT, Porter SR, Scully C, Corbin SA, Bradley BA, Smith R, et al. Association between HLA- A9 and rapidly progressive periodontitis. 1986;28(3):146-9.

27. Machulla H, Stein J, Gautsch A, Langner J, Schaller HG, Reichert SJJocp. HLA- A, B, Cw, DRB1, DRB3/4/5, DQB1 in German patients suffering from rapidly progressive periodontitis (RPP) and adult periodontitis (AP). 2002;29(6):573-9.

[ Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16 ]