

## بررسی ارتباط HLA-DR4 و ساب تایپ‌های آن با ابتلا به آرتریت روماتوئید

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۱/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۵/۱۶

### چکیده

احمد رضا جمشیدی\*

سید آرش طهرانی بنی‌هاشمی<sup>۱</sup>

امیرحسین سالاری<sup>۲</sup>، رضا تقی‌پور<sup>۳</sup>

۱- مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا...

۳- گروه بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**زمینه و هدف:** شواهد متعددی بر نقش زمینه ژنتیکی در ایجاد بیماری آرتریت روماتوئید وجود دارد. این مطالعه به منظور شناسایی ارتباط این بیماری و ساب‌تایپ‌های مختلف HLA-DR4، در بیماران ایرانی انجام گرفت. **روش بررسی:** این مطالعه از نوع مورد شاهدهی غیر همسان می‌باشد. گروه مورد ۱۱۰ بیمار ایرانی آرتریت روماتوئید و گروه شاهد ۵۶ بیمار مبتلا به آرتروز زانو مراجعه‌کننده به بیمارستان دکتر شریعتی تهران بودند. پس از اخذ نمونه خون از بیماران و گروه کنترل و استخراج DNA، HLA-DR4 و ساب‌تایپ‌های آن مورد بررسی قرار گرفتند. ارتباط HLA-DR4 و ساب‌تایپ‌های آن با ابتلا به بیماری، فاکتور روماتوئید و علائم بالینی بیمار مورد بررسی قرار گرفت. **یافته‌ها:** ۸۹ نفر (۸۰/۹٪) از بیماران آرتریت روماتوئید زن و بقیه مرد بودند. در ۳۴ بیمار آرتریت روماتوئید (۳۰/۹٪) و ۱۱ نفر از گروه شاهد (۱۹/۶٪) HLA-DR4 مثبت بود (p=۰/۱۲). در بین بیماران با HLA-DR4 مثبت، شایع‌ترین ساب‌تایپ مشاهده شده ۰۴۰۴ و در افراد شاهد HLA-DR4 مثبت، شایع‌ترین ساب‌تایپ مشاهده شده ۰۴۰۱ بود (p=۰/۰۳). ارتباط آماری معنی‌داری بین سن ابتلا به بیماری، سابقه فامیلی، خشکی صبحگاهی و فاکتور روماتوئید با مثبت شدن HLA-DR4 وجود نداشت. تورم مفصلی و تندرینس ارتباط معنی‌داری با مثبت بودن HLA-DR4 داشتند (p=۰/۰۳ و p=۰/۰۴). نتیجه‌گیری: گرچه در این مطالعه ارتباط HLA-DR4 با ابتلا به بیماری آرتریت روماتوئید از نظر آماری معنی‌دار نبود اما نسبت مثبت شدن آن در بیماران بیش از گروه شاهد بود. ممکن است در برخی از اقوام، سایر HLAها نیز به‌عنوان قسمتی از زمینه ژنتیکی در پاتوژنز این بیماری نقش داشته باشند.

**کلمات کلیدی:** آرتریت روماتوئید، HLA-DR4، ژنتیک، مورد-شاهدی.

\* نویسنده مسئول: تهران، کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات روماتولوژی تلفن: ۸۴۹۰۲۲۷۱ email: jamshida@sina.tums.ac.ir

### مقدمه

گردید و با پیشرفت روش‌های تعیین HLA، بیش از ۲۲ عضو از زیر گروه‌های DR4 شناخته شده‌اند که تنها برخی از آنها با آرتریت روماتوئید همراهی دارند. در اکثر مطالعات انجام شده همراهی DR B1 0401، 0404، DR B1 0401 که به ترتیب قبلاً DW4، DW14 خوانده می‌شدند، با بیماری آرتریت روماتوئید نشان داده شده است.<sup>۱</sup> اما در برخی از نژادها نظیر سرخپوستان Yakima که این بیماری شیوع بالایی دارد با سایر HLA DRها مثل DR6 همراه می‌باشد. در این رابطه فرضیه‌ای مطرح گردیده است که تمامی ال‌های یافت‌شده در بیماران آرتریت روماتوئید دارای یک توالی مشترک اسید آمینه (۶۷-۷۴) در زنجیره DR-B (DR-B) به نام اپی‌توپ مشترک (Shared Epitope) می‌باشند که در استعداد ابتلا به این بیماری نقش دارد.<sup>۲</sup> البته در برخی از مطالعات این ارتباط ضعیف گزارش شده است. در یک مطالعه، ۵۷٪ بیماران یونانی

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis) شایع‌ترین آرتریت التهابی مولتی سیستم است که شیوع آن در جامعه شهری ایران حدود ۰/۳۳٪ می‌باشد<sup>۱</sup> و اغلب در طی سال‌ها ابتلا به بیماری منجر به ناتوانی شدید می‌شود به صورتی که در عرض ۱۰ سال، ۵۰ درصد از بیماران دچار ناتوانی در انجام کار خواهند شد.<sup>۲</sup> اگر چه هنوز هیچ عاملی به‌عنوان آغازگر اصلی و اولیه بیماری مشخص نشده است، اما شواهد متعددی دال بر وجود زمینه ژنتیکی، اختلالات ایمنی و اتوایمنی، همراه با دخالت فاکتور تحریک‌کننده محیطی در ایجاد بیماری به‌دست آمده است به گونه‌ای که امروزه حدود یک سوم تا نیمی از عوامل ژنتیکی را به آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA) منتسب می‌کنند.<sup>۳</sup> از ابتدای دهه ۱۹۷۰ همراهی HLA-DR4 با این بیماری در بسیاری از نژادها مشخص

پزشک روماتولوژیست جمع‌آوری گردید. برای استخراج DNA از هر فرد مورد مطالعه پنج میلی‌لیتر خون گرفته و با استفاده از روش Salting out فرآیند استخراج انجام شد.<sup>۱۰</sup> در کل تعداد ۱۶۶ نمونه خون طی فرآیند استخراج DNA بررسی و DNA آنها استخراج شده، در دمای منهای ۲۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. بعد از استخراج DNA از PCR برای به‌دست آوردن قطعات به‌اندازه مناسب جهت بررسی، از روش Single-Strand Conformational Polymorphism (SSCP) استفاده شد. سپس DNA ژنومی به‌وسیله ۲/۵ واحد آنزیم Taq DNA Polymerase تکثیر و سپس به‌وسیله آندونوکلازهای SacII, SacI, AvaII, HinfI, HaeIII, HphI, MnlI مورد بررسی قرار گرفتند. قبل از ورود افراد به مطالعه، توضیحاتی در مورد روش اجرای طرح به بیماران داده می‌شد و در صورت تمایل وارد طرح می‌شدند. همچنین هزینه‌ای بابت انجام آزمایشات طرح از بیماران دریافت نمی‌شد. برای بررسی ارتباط HLA DR4 با ابتلا به بیماری RA و همچنین ارتباط ساب تایپ‌های آن با بیماری، علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماری از آزمون آماری  $\chi^2$  استفاده شد. تجزیه تحلیل با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ انجام گردید. مقادیر متغیرهای کمی به‌صورت (Mean±SD) بیان شده‌اند.

### یافته‌ها

۱۱۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید و ۵۶ بیمار مبتلا به آرتروز زانو (گروه شاهد) وارد مطالعه شدند (جدول ۱). میانگین سن شروع بیماری در مبتلایان به آرتریت روماتوئید  $37 \pm 12/6$  سال (حداقل ۲۰ و حداکثر ۵۸ سال) بود. در گروه بیماران شایع‌ترین ساب تایپ مشاهده شده  $0.404$  (۱۹ نفر) و در بین افراد شاهد ساب تایپ  $0.401$  (سه نفر) بود و تنها ساب تایپ  $0.404$  به‌طور معنی‌داری در بیماران شایع‌تر از گروه شاهد بود (جدول ۱). در بررسی ارتباط ابتلا به بیماری آرتریت روماتوئید و ساب تایپ‌های مختلف در ۱۶۶ فرد مورد مطالعه، نسبت شانس (Odd's ratio) ساب تایپ  $0.404$  برای ابتلا به بیماری  $5/6$  بود (دامنه اطمینان  $1/95$ :  $1/25-1/2$ ). مقادیر نسبت شانس برای سایر ساب تایپ‌ها برای ابتلا به آرتریت روماتوئید معنی‌دار نبود. میانگین سن شروع ابتلا به بیماری در بیماران DR4 مثبت  $41/2$  با انحراف معیار  $15/6$  و در بیماران DR4 منفی  $37/6$  با انحراف معیار  $14/6$  بود ( $p=0/24$ ). سابقه فامیلی ابتلا به بیماری

فاقد اپی‌توپ مشترک بوده‌اند<sup>۶</sup> و در بعضی اقوام مثل ایالت باسک ژن‌های دیگری که حامل اپی‌توپ مشترک هستند مثل DR1 و DR10 گزارش شده‌اند.<sup>۷</sup> نتایج ضد و نقیضی نیز در مورد ارتباط اپی‌توپ مشترک در ژن‌های HLA DR4 با ابتلا به بیماری آرتریت روماتوئید در بیماران امریکایی - آفریقایی به‌دست آمده است.<sup>۸،۹</sup> با توجه به نتایج مختلف و گاه متناقض حاصل از پژوهش در نژادهای مختلف و عدم انجام مطالعه بر روی بیماران ایرانی، انجام مطالعه‌ای بر روی مبتلایان به آرتریت روماتوئید ایرانی به‌منظور شناسایی ارتباط بین ابتلا به این بیماری و ساب تایپ‌های مختلف HLA-DR4، و ایجاد بستری برای انجام مطالعات بعدی به‌منظور بررسی ارتباط ساب تایپ‌های مختلف و گروه‌های مختلف بیماران از نظر پاسخ به درمان و شدت بیماری، ضروری به‌نظر می‌رسید. در این مطالعه به‌علت محدودیت‌های مالی بر اساس نتایج پژوهش‌های انجام شده قبلی ساب تایپ‌هایی مورد بررسی قرار گرفتند که بیشترین ارتباط با آنها گزارش شده بود.

### روش بررسی

این مطالعه از نوع مورد شاهدهی می‌باشد که در سال ۱۳۸۵ در مرکز تحقیقات روماتولوژی بیمارستان دکتر علی شریعتی به انجام رسیده است. معیارهای ورود شامل ابتلا به آرتریت روماتوئید بر اساس معیار کالج روماتولوژی آمریکا، ایرانی بودن و سن شروع بیماری قبل از ۶۰ سالگی بود. معیارهای ورود گروه شاهد نیز ابتلا به آرتروز زانو و عدم ابتلا به آرتریت روماتوئید و سایر بیماری‌های کلاژن واسکولار بود. حجم نمونه با استفاده از فرمول محاسبه حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت در نرم‌افزار Epi info 6، با فرض نسبت مثبت بودن HLA-DR4 در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید برابر با ۴۳٪ و نسبت مثبت بودن HLA-DR4 در گروه کنترل برابر با ۲۰٪ (منبع ۸) و با در نظر گرفتن خطای آلفا برابر  $0/05$  و خطای بتا برابر  $0/2$  و در نظر گرفتن تعداد بیماران گروه مورد دو برابر گروه کنترل، در گروه بیماران ۱۰۴ و در گروه کنترل ۵۲ نفر برآورد شد. بیماران و افراد شاهد از مراجعین به درمانگاه روماتولوژی انتخاب شدند. متغیرهای مورد مطالعه شامل وضعیت بالینی بیمار (خشکی صبحگاهی، تورم و حساسیت مفصلی)، سابقه خانوادگی و متغیرهای آزمایشگاهی شامل HLA DR4 و ساب تایپ‌های آن و فاکتور روماتوئید بود. اطلاعات مربوط به وضعیت بالینی بیمار توسط معاینه و مصاحبه با بیمار توسط

جدول ۱: مشخصات عمومی و ژنتیک بیماران مورد مطالعه

P*	مبتلایان آرتریت روماتوئید**		زن
	تعداد=۵۶	تعداد=۱۱۰	
۰/۰۴	۵۲(۹۲/۹)	۸۹(۸۰/۹)	مرد
۰/۰۱۵	۴(۷/۱)	۲۱(۱۹/۱)	سن (Mean±SD)
۰/۰۱۲	۵۳/۲±۱۱/۳	۴۷/۸±۱۴/۴	HLA DR4+
۰/۱۸	۱۱(۱۹/۶)	۳۴(۳۰/۹)	ساب تایپ ۰۴۰۱
۰/۰۱۲	۳(۵/۴)	۱۳(۱۱/۸)	ساب تایپ ۰۴۰۴
۰/۰۶۲	۲(۳/۶)	۱۹(۱۷/۳)	ساب تایپ ۰۴۰۵
۰/۰۸	۱(۱/۸)	۱(۰/۹)	ساب تایپ ۰۴۰۸
۰/۰۸	۲(۳/۶)	۱۳(۱۱/۸)	

\* آزمون آماری  $\chi^2$ ، مقادیر  $p < 0.05$  معنی دار می باشد \*\* فراوانی خام و درصد فراوانی

جدول ۲: بررسی ارتباط مثبت بودن HLA DR4 با فاکتور روماتوئید

HLA DR4		فاکتور روماتوئید
جمع	منفی	
۶۳(۵۷/۳)	۴۱(۵۳/۹)	مثبت ۲۲(۶۴/۷)
۴۷(۴۲/۷)	۳۵(۴۶/۱)	منفی ۱۲(۳۵/۳)

مقادیر ارائه شده در جدول فراوانی خام و درصد فراوانی می باشند.

آرتریت روماتوئید نیز با مثبت بودن HLA DR4 و ساب تایپ‌های آن ارتباطی آماری معنی داری نداشت ( $p=0/62$ ). خشکی صبحگاهی نیز صرفنظر از مدت آن با مثبت بودن HLA DR4 ارتباطی نداشت ( $p=0/885$ ). بین فاکتور روماتوئید و همچنین تیتراژ آن با HLA DR4 و ساب تایپ‌های آن رابطه‌ای وجود نداشت (جدول ۲) ( $p=0/43$ ).

## بحث

بر اساس نتایج به دست آمده فراوانی HLA DR4 در بیماران مبتلا به RA حدود ۳۰/۹٪ و در گروه شاهد ۱۹/۶٪ می باشد در مطالعه دکتر نیک بین (۱۹۸۱) بر روی ۱۰۰ فرد سالم ایرانی فراوانی HLA DR4 ۲۴ درصد به دست آمده است<sup>۱۱</sup> که به یافته ما نزدیک است. در این مطالعه بین HLA DR4 و ابتلا به بیماری آرتریت روماتوئید رابطه معنی داری دیده نشد. در گزارش Pimthanotai N فراوانی HLA DR4 در بیماران تایلندی ۴۳٪ و در افراد سالم ۲۰٪ بوده است.<sup>۱۲</sup> در برخی جوامع مثل سرخپوستان Yakima این بیماری با سایر HLA DRها همراه بوده است.<sup>۵</sup> براساس مطالعه K.Hameed در پاکستان بر روی ۸۶ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید و ۷۹ فرد سالم فراوانی HLA-DR4 در گروه بیمار و گروه کنترل مشابه بوده و همراهی بین HLA-DR4 و RA دیده نشد.<sup>۱۳</sup> بر اساس مطالعات فوق شاید علت کم بودن فراوانی

HLA DR4 و عدم ارتباط آن با بیماری آرتریت روماتوئید تفاوت‌های نژادی و احتمالاً ارتباط با سایر HLAها باشد. در این رابطه فرضیه‌ای مطرح گردیده که عنوان می نماید تمامی آلل‌های یافت شده در بیماران آرتریت روماتوئید دارای یک توالی مشترک اسید آمینه (۷۴-۶۷) در زنجیره DR-B) به نام اپی توپ مشترک (Shared Epitope) می باشد که در استعداد این بیماری نقش دارد.<sup>۵</sup> در گروه شاهد HLA DR4 مثبت ساب تایپ ۰۴۰۱ و در بیماران آرتریت روماتوئید HLA DR4 مثبت ساب تایپ ۰۴۰۴ فراوان ترین ساب تایپ بین چهار ساب تایپ مورد بررسی بود. در مطالعات مختلف انجام شده نیز بسته به نژاد مورد بررسی بعضی ساب تایپ‌ها شایع تر بوده اند. در یک مطالعه که توسط Tan PI در نیوزیلند انجام شد و در آن ۳۰ بیمار نیوزیلندی و ۳۰ بیمار نژاد هند و اروپایی مقایسه شدند ساب تایپ ۰۴۰۴ در هر دو گروه بیمار نیوزیلندی و هند و اروپایی نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود.<sup>۱۴</sup> در مطالعه Thomson W تنها ساب تایپ ۰۴۰۴ با افزایش استعداد ابتلا به بیماری آرتریت روماتوئید همراه بود در حالی که سایر ساب تایپ‌ها در پیشرفت بیماری موثر بودند.<sup>۱۵</sup> در مطالعه S.wakitani در ۱۹۹۷ در ژاپن نیز ساب تایپ ۰۴۰۵ در ۱۴/۴٪ بیماران در مقابل با ۸/۴٪ در گروه کنترل گزارش شد. ساب تایپ فوق قوی ترین ارتباط با ابتلا به آرتریت روماتوئید در ژاپن داشته است.<sup>۱۶</sup> مطالعه ما تفاوتی بین سن شروع بیماری در بیماران DR4 مثبت و DR4 منفی نشان نداد. در مطالعه Griffiths نیز که بر روی ۱۰۷ بیمار آرتریت روماتوئید آسیایی ساکن انگلیس مبتلا به و ۱۰۷ بیمار اروپایی انجام گرفت، در هیچ یک از دو نژاد رابطه‌ای بین جنسیت و سن شروع با مثبت بودن HLA DR4 مشاهده نشد.<sup>۱۷</sup> در مطالعه del Ricon که در سال ۲۰۰۲ بر روی ۷۷۷ بیمار آرتریت روماتوئید انجام گرفت، تنها آنهایی که دارای اپی توپ مشترک بودند، شروع علائم در سنین پایین داشتند.<sup>۱۸</sup> در بررسی علائم آزمایشگاهی بیماران مشاهده شد که ۶۴/۷٪ بیماران DR4 مثبت و ۵۳/۹٪ بیماران DR4 منفی فاکتور روماتوئید مثبت دارند ولی مثبت بودن فاکتور روماتوئید و همچنین تیتراژ آن با HLA DR4 و ساب تایپ‌های آن ارتباطی نداشت گرچه در بیماران ۰۴۰۴ احتمال مثبت بودن بیشتر بود. در مجموع می توان گفت که با توجه به عدم ارتباط HLA DR4 با علائم بالینی و آزمایشگاهی نمی توان از آن به عنوان معیاری برای تعیین شدت بیماری یا سیر بیماری آرتریت روماتوئید استفاده کرد یا

این HLAهای موثر در پاتوژنز بیماری عطف به این مسئله توصیه می‌شود. *سیاسگزارى*: این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی تهران به شماره قرارداد ۱۳۲/۴۷۳۷ مورخ ۸۴/۶/۱۳ می‌باشد.

بر اساس آن استراتژی درمانی را مشخص کرد. با توجه به عدم ارتباط HLA DR4 با ابتلا به بیماری علی‌رغم فراوانی بیشتر آن در بیماران ایرانی ممکن است سایر HLAها نیز به‌عنوان قسمتی از زمینه ژنتیکی در پاتوژنز این بیماری نقش داشته باشند لذا بررسی بیشتر برای یافتن

## References

- Davatchi F, Tehrani-Banihashemi A, Jamshidi AR, Chams-Davatchi C, Gholami J, Moradi M, et al. The prevalence of oral aphthosis in a normal population in Iran: a WHO-ILAR COPCORD study. *Arch Iran Med* 2008; 11: 207-9.
- Combe B, Eliaou JF, Daurès JP, Meyer O, Clot J, Sany J. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparative study of two subsets of patients according to severity of articular damage. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 529-34.
- Molenaar ET, Voskuyl AE, van der Horst-Bruinsma IE, Schreuder GM, Zanelli E, Dijkmans BA. Influence of HLA polymorphism on persistent remission in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 351-3.
- Willkens RF. Major Histocompatibility Complex and Rheumatoid Arthritis. *Cutting Edge* article 2003.
- Fugger L, Svejgaard A. Association of MHC and rheumatoid arthritis. HLA-DR4 and rheumatoid arthritis: studies in mice and men. *Arthritis Res* 2000; 2: 208-11.
- Boki KA, Panayi GS, Vaughan RW, Drosos AA, Moutsopoulos HM, Lanchbury JS. HLA class II sequence polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greeks. The HLA-DR beta shared-epitope hypothesis accounts for the disease in only a minority of Greek patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 749-55.
- de Juan MD, Belmonte I, Barado J, Martinez Laso J, Figueroa M, Arnaiz-Villena A, et al. Differential associations of HLA-DR antigens with rheumatoid arthritis (RA) in Basques: high frequency of DR1 and DR10 and lack of association with HLA-DR4 or any of its subtypes. *Tissue Antigens* 1994; 43: 320-3.
- McDaniel DO, Alarcón GS, Pratt PW, Reveille JD. Most African-American patients with rheumatoid arthritis do not have the rheumatoid antigenic determinant (epitope). *Ann Intern Med* 1995; 123: 181-7.
- Hughes LB, Morrison D, Kelley JM, Padilla MA, Vaughan LK, Westfall AO, et al. The HLA-DRB1 shared epitope is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in African Americans through European genetic admixture. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 349-58.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1215.
- Davatchi F, Nikbin B, Ala F. Histocompatibility antigens (HLA) in rheumatic disease in Iran. *J Rheumatol Suppl* 1977; 3: 36-8.
- Pimtanonthai N, Kimkong I, Inwattana R, Deesomchok U, Charoenwongse P. DRB1\*04 subtype in Thai patients with rheumatoid arthritis. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 Suppl 1: 366-70.
- Hameed K, Bowman S, Kondeatis E, Vaughan R, Gibson T. The association of HLA-DRB genes and the shared epitope with rheumatoid arthritis in Pakistan. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1184-8.
- Tan PL, Farmiloe S, Roberts M, Geursen A, Skinner MA. HLA-DR4 subtypes in New Zealand Polynesians. Predominance of Dw13 in the healthy population and association of Dw15 with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 15-9.
- Thomson W, Harrison B, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett J, et al. Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 757-62.
- Wakitani S, Murata N, Toda Y, Ogawa R, Kaneshige T, Nishimura Y, et al. The relationship between HLA-DRB1 alleles and disease subsets of rheumatoid arthritis in Japanese. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 630-6.
- Griffiths B, Situnayake RD, Clark B, Tennant A, Salmon M, Emery P, et al. Racial origin and its effect on disease expression and HLA-DRB1 types in patients with rheumatoid arthritis: a matched cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 857-64.
- Jones MA, Silman AJ, Whiting S, Barrett EM, Symmons DP, et al. Occurrence of rheumatoid arthritis is not increased in the first degree relatives of a population based inception cohort of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 89-93.

## HLA DR4 subtype relationship with rheumatoid arthritis: a study on Iranian patients

Received: April 11, 2008 Accepted: August 06, 2008

### Abstract

Jamshidi A R.<sup>1\*</sup>  
Tehrani Banihashemi S A.<sup>1</sup>  
Salari A H.<sup>2</sup>  
Taghipour R.<sup>3</sup>

1- Rheumatology Research Center  
Tehran University of Medical  
Sciences

2- Department of Rheumatology,  
Baghiyatollah University of Medical  
Sciences

3-Department of Pediatrics, Tehran  
University of Medical Sciences

**Background:** There are several evidences that genetic factors besides environmental triggers have important role in initiating the rheumatoid arthritis (RA). The aim of this study was to investigate the association of rheumatoid arthritis with different subtypes of HLA DR4 in Iranian patients.

**Methods:** In an un-matched case control study, 110 rheumatoid arthritis patients (case) and 56 knee osteoarthritis patients (control) of outpatient clinic in Shariati Hospital were entered to the study. After blood sampling from case and control groups, DNA was isolated by using salting-out method and HLA DR4 and its subtypes were detected. Association of HLA DR4 and its subtypes with rheumatoid arthritis, rheumatic factor and clinical manifestations of diseases was evaluated.

**Results:** Eighty nine (80.9%) of rheumatoid arthritis patients were female and 21 were male. Thirty four of the RA patients (30.9%) and eleven subjects from the control group (19.6%) were HLA DR4 positive ( $p=0.12$ ). The most frequent subtype of HLA DR4 in RA patients was 0404 and in control group was 0401 ( $p=0.03$ ). There were not statistically significant association between HLA DR4 and age of disease onset, family history, morning stiffness and rheumatoid factor. Joint swelling and tenderness had association with HLA DR4 ( $p=0.04$  and  $p=0.03$ ).

**Conclusion:** Although there were no statistically significant association between rheumatoid arthritis and HLA DR4, but prevalence of this HLA was higher in patients than control. It is possible that in some ethnics, other HLAs may have role in pathogenesis of disease.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, HLA DR4, genetic.

\* Corresponding author: Dr. Shariati  
Hospital, Kargar Ave., Tehran, IRAN  
Tel: +98-21-84902271  
email: jamshida@sina.tums.ac.ir