Sci J Iran Blood Transfus Organ 2024; 21 (2): 118-128

Original Article

Investigating the distribution of HLA-DRB1 allelic groups in Iranian ethnic groups

Yari F.[1], Zaman Vaziri M.[1], Bagheri N.[1], Teimourpour A.[1], , Sabbaghi F.[1], Mortezapour Barfi F.[1]

[1]Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

This study looked at the frequency of HLA alleles and their genetic diversity in specific Iranian ethnic groups. This is important for the successful transplantation of hematopoietic stem cells.

Materials and Methods

In this descriptive study, HLA-DRB1 alleles were determined in low resolution level for donors using the PCR-SSP method. By using the HLA lab data and the stem cell donors' information in Iranian Blood Transfusion Organization, the ethnic and HLA information from the Gilak (n = 510, 24.70%), Lur (n = 465, 22.53%), Kurd (n = 719, 34.84%), and Arab (n = 370, 17.93%) ethnicities were collected and analyzed. The relationship between alleles and ethnicity was examined, and a statistically significant relationship ($p < 0.05$) between the frequency of alleles in the studied ethnic groups was evaluated using the chi-square test.

Results

The low frequency allelic groups related to HLA-DRB1 were HLA-DRB1*09 (0.6%), HLA-DRB1*12 (0.8%), and HLA-DRB1*08 (1.6%). Allelic groups with higher frequency included HLA-DRB1*11 (22.7%), HLA-DRB1*03 (11.8%), HLA-DRB1*15 (11.7%), and HLA-DRB1*04 (11.1%). Among the allelic groups of HLA-DRB1, the frequency of 9 HLA-DRB1 allelic groups showed significant differences in the studied populations.

Conclusions

The frequency of several allelic groups showed significant differences among Iranian ethnicities. Identifying similarities and differences in the frequency of HLA alleles among Iranian ethnicities can help not only expand the pool of donors in registries but also assist in planning for providing of hematopoietic stem cell donors for patients from different Iranian ethnic groups.

Key words: HLA-DRB1, Ethnicity, Iran

Received: 13 May 2024
Accepted:27 May 2024

Correspondence: Yari F., PhD of Immunology. Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 82052237; Fax: (+9821) 88601555
E-mail: *f.yari@ibto.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2024-07-17]

خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۲۱ شماره ۲ تابستان ۱۴۰۳ (۱۲۸-۱۱۸)

مقاله پژوهشی

توزیع گروه‌های آللی HLA-DRB1 در اقوام ایرانی

فاطمه یاری[۱]، مریم زمان وزیری[۲]، نادیا باقری[۳]، امیر تیمورپور[۴]، فاطمه صباغی[۵]، فرزانه مرتضی‌پور برفی[۶]

چکیده

سابقه و هدف

انجام پیوند سلول‌های بنیادی خونساز در بیماران هماتولوژیک نیاز به سازگاری دهنده و گیرنده برای آنتی‌ژن‌های سازگاری نسجی یا HLA دارد. این مطالعه جهت بررسی فراوانی آلل‌های HLA و تنوع ژنتیکی آن‌ها در برخی اقوام ایرانی صورت گرفت تا در بانک HLA ذخیره شده و جهت جستجوی اهداکننده مناسب در پیوند مغز استخوان، مورد استفاده قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی، با استفاده از روش PCR-SSP، آلل‌های HLA-DRB1 مربوط به اهداکنندگان، در وضوح پایین تعیین گردید. با استفاده از داده‌های آزمایشگاهی HLA و نرم‌افزار مرکز سپاس مربوط به اطلاعات اهداکنندگان سلول‌های بنیادی خونساز سازمان انتقال خون، اطلاعات قومیتی و HLA از افراد دارای قومیت‌های گیلک، (n= ۵۱۰ ، ۲۴/۷۰ درصد)، لر (n= ۴۶۵ ، ۲۲/۵۳ درصد)، کرد (n= ۷۱۹ ، ۳۴/۸۴ درصد) و عرب (n= ۳۷۰، ۱۷/۹۳ درصد) جمع‌آوری و تجزیه و تحلیل شد. با روش کای‌دو، رابطه معناداری بین فراوانی آلل‌ها در قومیت‌ها ارزیابی شد (p< ۰/۰۵).

یافته‌ها

در گروه‌های آللی لکوس ژنی HLA-DRB1 ، HLA-DRB1*09 (۰/۶ درصد) و HLA-DRB1*12 (۰/۸ درصد) و HLA- DRB1*08 (۱/۶ درصد) دارای فراوانی پایین بودند. گروه‌های آللی با فراوانی بالا عبارت بودند از HLA-DRB1*11 (۲۲/۷ درصد)، HLA-DRB1*03 (۱۱/۸ درصد)، HLA-DRB1*15 (۱۱/۷ درصد) و HLA- DRB1*04 (۱۱/۱ درصد). از بین این گروه‌های آللی، فراوانی ۹ گروه آللی HLA-DRB1 ، در اقوام مورد مطالعه، تفاوت معنادار نشان دادند.

نتیجه گیری

فراوانی تعدادی از آلل‌ها در بین اقوام ایرانی تفاوت معنادار داشتند. شناسایی شباهت‌ها و تفاوت‌ها در فراوانی آلل‌های HLA بین اقوام ایرانی می‌تواند علاوه بر گسترش بانک اهداکنندگان، در راستای برنامه‌ریزی تأمین اهداکنندگان سلول‌های بنیادی خونساز برای بیماران از اقوام مختلف ایرانی کمک‌کننده باشد.

کلمات کلیدی: HLA-DRB1 ، قومیت، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۲۴
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۰۷

۱- نویسنده مسئول: PhD ایمونولوژی ـ استاد مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵
۲- کارشناس ارشد ایمونولوژی ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۳- دانشجوی دکترای هماتولوژی ـ مرکز تحقیقات انتقال خون- مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون- تهران- ایران
۴- PhD آمار زیستی ـ استادیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۵- کارشناس ارشد هماتولوژی ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۶- کارشناس ارشد میکروبیولوژی ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2024-07-17]

مقدمه

آنتی‌ژن‌های سازگاری نسجی MHC (Major histocompatibility complex)، پروتئین‌های سطح سلولی هستند که در سیستم ایمنی آداپتیو نقش ضروری ایفا می‌کنند. وراثت MHC از اصول اثبات شده ژنتیک مندلی تبعیت می‌کند. هر فرد دو رونوشت متفاوت از کروموزوم ۶ داشته و دو هاپلوتیپ HLA دارد که هر کدام از آن‌ها را از یکی از والدین دریافت کرده است. محصولات ژنی بیان شده فنوتیپ فرد را تشکیل می‌دهند که با تعیین آنتی‌ژن‌ها یا آلل‌های HLA قابل تعیین است. از آن جایی که ژن‌های HLA به صورت اتوزمال و هم بارز بیان می‌شوند، فنوتیپ، نشانگر بیان تلفیقی هر دو هاپلوتیپ است. با وجود این برای تعریف هاپلوتیپ‌ها، فنوتیپ والدین و احتمالاً سایر اعضای خانواده باید مشخص شود تا بتوان تعیین کرد کدام آلل‌ها با یکدیگر به ارث می‌رسند (۱). آلل‌های جدید HLA همواره در حال کشف و شناسایی هستند، به طوری که تاکنون بیش از ۳۸۰۰۰ آلل HLA شناسایی شده‌اند (۲).

اکنون با تعیین توالی DNA و سایر روش‌های مولکولی برای تعیین HLA، با ضریب اطمینان بالاتری می‌توان به هموزیگوت بودن فرد پی برد. با وجود این تعیین هموزیگوت بودن، تنها از طریق مطالعه‌های خانوادگی یا به کارگیری روش‌هایی که امکان تعیین وضعیت هموزیگوت را می‌دهند (یعنی تعیین یک هاپلوتیپ منفرد)، قابل اثبات است. روش‌های شناسایی آنتی‌ژن‌ها و آلل‌های HLA در دو گروه قرار می‌گیرند: روش‌های مولکولی (بر پایه DNA) و روش‌های سرولوژیک (بر پایه آنتی‌بادی). در گذشته سنجش مبتنی بر سلول نیز استفاده می‌شد. تعیین آلل HLA بر پایه استفاده از DNA دارای چندین مزیت در مقایسه با روش‌های سرولوژیک است شامل حساسیت و اختصاصیت بالا و دیگر این که، نیازی به بیان آنتی‌ژن در سطح سلول یا بقای سلول‌های مورد ارزیابی نیست. گرچه روش‌های سرولوژیک می‌تواند تعداد محدودی از ویژگی‌های HLA را تشخیص بدهد، روش‌های بر پایه DNA با وضوح بالا قابلیت شناسایی تمامی آلل‌های شناخته شده را دارند (۱).

پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSCT) به طور فزاینده‌ای به عنوان درمان رایج اختلالات حاد خونی استفاده می‌شود. در دهه گذشته تقاضا برای پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSCT) به عنوان یک گزینه درمانی مؤثر برای بسیاری از بدخیمی‌ها، افزایش یافته است. به منظور جلوگیری از بیماری واکنش بافت پیوندی علیه میزبان (GVHD) و تسهیل بازسازی سیستم ایمنی بدن، سازگاری مولکول‌های HLA در لوکوس‌های متعدد لازم می‌باشد و میزان شباهت و سازگاری نزدیک مولکول‌های HLA دهنده و گیرنده دارای تأثیر مستقیم بر پیامد پیوند می‌باشد. در حالی که خواهر یا برادر سازگار از لحاظ HLA، ارجح‌ترین دهنده جهت پیوند می‌باشد، با توجه به شانس تشابه ژنتیکی فرزندان در یک خانواده و با توجه به کوچک شدن خانواده‌ها در بسیاری جوامع، بیش از ۷۰ درصد بیماران نیازمند پیوند سلول‌های بنیادی خونساز نمی‌توانند اهداکننده‌ای با HLA سازگار را در بین افراد خانواده خود یافته و نیازمند دریافت پیوند از اهداکننده داوطلب غیر خویشاوند سازگار که در مرکز پذیره‌نویسی سلول‌های بنیادی ثبت نام کرده است، می‌باشند. سایز و تنوع ژنتیکی یک رجیستری، تعیین‌کننده نسبت بیمارانی است که در آن قادر به یافتن اهداکننده مناسب سازگار هستند (۳). وفور برخی بیماری‌ها با وجود بعضی از آنتی‌ژن‌های HLA ارتباط دارند لذا تعیین این آنتی‌ژن‌ها در بررسی بیماری‌ها حائز اهمیت هستند (۱). از طرف دیگر، داشتن اطلاعاتی در مورد آلل‌های HLA و وفور هاپلوتایپی در قومیت‌های مختلف برای بررسی ژنتیکی و ارتباط بین جمعیت‌ها مفید است (۷-۴). پلی‌مورفیسم بالای HLA بعضاً به عنوان ابزار ارزشمندی برای مطالعه‌های انسان‌شناسی محسوب می‌شود (۹، ۸).

در این مطالعه، با انجام روش PCR (استفاده از آغازگرهای ویژه توالی)، تعیین آلل‌های HLA در۴ قومیت مورد مطالعه انجام شده و مقایسه گروه‌های آللی HLA-DRB1 از نظر فراوانی در قومیت‌های ذکر شده صورت گرفت. داده‌های مربوط به گروه‌های آللی در لکوس ژنی HLA-A سابق بر این گزارش شد (۱۰).

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه توصیفی استخراج DNA با به کارگیری

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2024-07-17]

بید مغناطیسی و کیت استخراج DNA (MagCore Automated Nucleic Acid Extractor ، سوئیس) از بافی‌کوت با استفاده از ابزار اتوماتیک استخراج انجام شد. استخراج مغناطیسی روشی ساده، اتوماتیک و بسیار کارآمد برای جداسازی مولکول‌های بیولوژیکی است که در آن، ذرات مغناطیسی با هسته سیلیکون با لایه‌هایی از مواد پارامغناطیس استفاده می‌شوند.

روش SSP، روشی مهم در تعیین HLA است که در آن از جفت آغازگرهای اختصاصی ویژه توالی استفاده می‌شود. این روش به صورت multiplex و انجام چندین واکنش PCR با به کارگیری کنترل داخلی (معمولاً ژن هورمون رشد) صورت گرفت که در آن هر واکنش برای یک آلل خاص یا گروهی از آلل‌ها اختصاصی بود. پس از الکتروفورز روی ژل آگارز، آلل‌های تکثیر شده با تابش UV مستقیماً قابل مشاهده شدند. از آن جایی که آغازگرهای SSP، توالی‌های هدف اختصاصی دارند، محصول تکثیر نشان‌دهنده وجود آلل یا آلل‌هایی است که آن توالی را واجد هستند (۱). برای هر نمونه یک کیت استفاده شد و هر کیت تعیین HLA-ABDR واجد ۹۶ میکروتیوب بود که در هر میکروتیوب، آغازگرهای ویژه توالی مربوط به HLA و هم‌چنین آغازگرهای کنترل داخلی وجود داشتند. در این مطالعه، کیت‌های HLA-typing از شرکت‌های Olerup (کشور سوئد) به عنوان کیت اصلی و Innotrain (کشور آلمان) به عنوان کیت دوم جهت رفع موارد ابهام، استفاده شد. هر کیت ABDR، دارای ۹۶ واکنش PCR بود. ۲۴ واکنش جهت تعیین HLA-A ، ۴۸ واکنش جهت تعیین HLA-B و ۲۴ واکنش جهت تعیین HLA-DRB1 استفاده شد. از دستگاه PCR thermal cycler شرکت بیومترا کشور آلمان در این مطالعه استفاده شد.

تحلیل آماری:

به منظور ارزیابی ارتباط بین قومیت و فراوانی آلل در جمعیت مورد مطالعه، از آزمون مجذور کای و در صورت نیاز از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. باقیمانده‌های استاندارد شده به منظور تشخیص افزایش یا کاهش معنادار در فراوانی مشاهده شده آلل در مقایسه با فراوانی مورد انتظار تحت فرض استقلال (فرضیه صفر) گزارش شد. مقادیر قدر مطلق باقی‌مانده استاندارد شده بالاتر از ۲ نشان‌دهنده اختلاف معنادار در سطح ۰/۰۵ بین مقادیر مشاهده شده با مقادیر مورد انتظار تحت فرض استقلال (فرض صفر) می‌باشد. لازم به توضیح است که علامت‌های منفی معرف پایین‌تر و علامت‌های مثبت معرف بالاتر بودن مقدار مشاهده شده از مقدار مورد انتظار است. در این مطالعه کلیه تجزیه و تحلیل آماری با نرم‌افزار R انجام شد.

یافته‌ها

توزیع جنسی و سنی اهداکنندگان از ۴ قومیت ایرانی در جدول قابل مشاهده است (جدول ۱). عمده داوطلبین اهدا مرد بوده و در محدوده سنی ۴۰-۳۱ سال قرار داشتند. بیشترین فراوانی آللی در جمعیت کلی مورد مطالعه عبارت بود از: HLA-DRB1*11 ، ۲۲/۷ درصد و HLA-DRB1*03 ، ۱۱/۸ درصد، برای HLA-DRB1*15 ، ۱۱/۷ درصد و برای HLA-DRB1*04 ، ۱۱/۱ درصد. کمترین فراوانی در گروه‌های آللی HLA-DRB1*08 ، HLA-DRB1*12 و HLA-DRB1*09 ، به ترتیب فراوانی ۱/۶، ۰/۸ و ۰/۶ مشاهده شد (جدول ۲).

جدول ۱: توزیع جنسی (a) و سنی (b) اهداکنندگان از ۴ قومیت ایرانی مشاهده می‌شود. a) قومیت*جنسیت

		جنسیت		جمع
		مرد	زن	
قومیت	عرب	۳۶۶	۴	۳۷۰
	کرد	۶۲۸	۹۱	۷۱۹
	گیلک	۴۵۴	۵۶	۵۱۰
	لر	۴۴۷	۱۸	۴۶۵
جمع		۱۸۹۵	۱۶۹	۲۰۶۴

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2024-07-17]

b) توزیع سنی اهداکنندگان

رده سنی	فراوانی	فراوانی (درصد)	جمع (درصد)
۲۰–۲۵	۹۷	۴/۷۰	۴/۷۰
۲۶–۳۰	۲۸۱	۱۳/۶۱	۱۸/۳۱
۳۱–۳۵	۵۳۲	۲۵/۷۸	۴۴/۰۹
۳۶–۴۰	۵۱۲	۲۴/۸۱	۶۸/۹۰
۴۱–۴۵	۳۲۵	۱۵/۷۵	۸۴/۶۴
۴۶–۵۰	۲۲۲	۱۰/۷۶	۹۵/۴۰
>۵۱	۹۵	۴/۶۰	۱۰۰/۰۰
	جمع	۲۰۶۴	

در بین قومیت‌های مختلف مورد مطالعه، تفاوت فراوانی آلل‌های HLA-DRB1 ، معنادار بود (جدول ۳). به عنوان مثال، HLA-DRB1*11 ، که بیشترین فراوانی را در جمعیت کلی دارد، بیشترین تفاوت را در بین اقوام نشان می‌دهد. بیشترین فراوانی این آلل در جمعیت لر (۳۰/۲۲ درصد) و کمترین آن در نژاد گیلک (۱۳/۶۳ درصد) مشاهده شد. در مورد HLA-DRB1*09 که کمترین فراوانی را در جمعیت کلی مورد مطالعه داشت، این فراوانی در نژاد لر کمترین میزان (۰/۱۱ درصد) و در نژاد گیلک بیشترین میزان (۰/۹۸ درصد) را نشان داد (جدول ۳).

جدول ۲: فراوانی آلل‌های HLA-DRB1 در جمعیت کلی مورد مطالعه

HLA-DRB1*	فراوانی	درصد
۰۱	۲۴۰	۵/۸
۰۳	۴۸۷	۱۱/۸
۰۴	۴۶۰	۱۱/۱
۰۷	۳۸۱	۹/۲
۰۸	۶۴	۱/۶
۰۹	۲۵	۰/۰۶
۱۰	۱۶۵	۴/۰
۱۱	۹۳۷	۲۲/۷
۱۲	۳۵	۰/۸
۱۳	۳۷۲	۹/۰
۱۴	۲۲۶	۵/۵
۱۵	۴۸۵	۱۱/۷
۱۶	۲۵۱	۶/۱
جمع	۴۱۲۸	۱۰۰/۰

فراوانی گروه‌های آللی HLA-DRB1 در جمعیت کلی مورد مطالعه از قومیت‌های ایران: گیلک (n= ۵۱۰)، لر (n= ۴۶۵)، کرد (n= ۷۱۹) و عرب (n= ۳۷۰)

جدول ۳: نتایج مقایسه توزیع فراوانی گروه‌های آللی در لکوس ژنی HLA-DRB1 در ۴ قومیت لر، گیلک، عرب و کرد

نام	قومیت	آلل	N (درصد)	مقادیر باقی‌مانده استاندارد شده	Chi-square (df)	p-value
HLA-DRB1*01	لر	بله	(۴/۵۲) ۴۲	−۱/۸۴	(۳) ۱۵/۸۹	۰/۰۰۱
		خیر	(۹۵/۴۸) ۸۸۸	۱/۸۴۹۲		
	گیلک	بله	(۸/۰۴) ۸۲	۳/۶		
		خیر	(۹۱/۹۶) ۹۳۸	−۳/۶		
	عرب	بله	(۴/۱۹) ۳۱	−۲/۰۲		
		خیر	(۹۵/۸۱) ۷۰۹	۲/۰۲		
	کرد	بله	(۵/۹۱) ۸۵	−۰/۰۲		
		خیر	(۹۴/۰۹) ۱۳۹۵	−۰/۰۲		
HLA-DRB1*03	لر	بله	(۱۰/۴۳) ۹۷	−۱/۴۷	(۳) ۴۵/۵۳	<۰/۰۰۱
		خیر	(۸۹/۵۷) ۸۳۳	۱/۴۷		

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2024-07-17]

	گیلک	بله	(۸/۳۳) ۸۵	−۳/۹۵		
		خیر	(۹۱/۶۷) ۹۳۵	۳/۹۵		
	عرب	بله	(۱۸/۵۱) ۱۳۷	۶/۲۵		
		خیر	(۸۱/۴۹) ۶۰۳	−۶/۲۵		
	کرد	بله	(۱۱/۶۸) ۱۶۸	−۰/۱۷		
		خیر	(۸۸/۳۲) ۱۲۷۰	۰/۱۷		
HLA-DRB1*04	لر	بله	(۸/۲۸) ۷۷	−۳/۱۵	(۳) ۲۲/۴۵	<۰/۰۰۱
		خیر	(۹۱/۷۲) ۸۵۳	۳/۱۵		
	گیلک	بله	(۱۳/۹۲) ۱۴۲	۳/۲۵		
		خیر	(۸۶/۰۸) ۸۷۸	−۳/۲۵		
	عرب	بله	(۱۳/۸۱) ۱۰۰	۲/۲۶		
		خیر	(۸۶/۴۹) ۶۴۰	−۲/۲۶		
	کرد	بله	(۹/۸۱) ۱۴۱	−۲/۰۰		
		خیر	(۹۰/۱۹) ۱۲۹۷	۲/۰۰a		
HLA-DRB1*07	لر	بله	(۷/۲) ۶۷	−۲/۴۲	(۳) ۴۰/۰۸	<۰/۰۰۱
		خیر	(۹۲/۸) ۸۶۳	۲/۴۲		
	گیلک	بله	(۸/۳۳) ۸۵	−۱/۱۴		
		خیر	(۹۱/۶۷) ۹۳۵	۱/۱۴		
	عرب	بله	(۱۵/۲۷) ۱۱۳	۶/۲۷		
		خیر	(۸۴/۷۳) ۶۲۷	−۶/۲۷		
	کرد	بله	(۸/۰۷) ۱۱۶	−۱/۸۹		
	لر	خیر	(۹۱/۹۳) ۱۳۲۲	۱/۸۹		
HLA-DRB1*08	لر	بله	(۱/۵۱) ۱۴	−۰/۱۳	(۳) ۵/۰۸	۰/۱۶۶
		خیر	(۹۸/۴۹) ۹۱۶	۰/۱۳		
	گیلک	بله	(۰/۹۸) ۱۰	−۱/۷		
		خیر	(۹۹/۰۲) ۱۰۱۰	۱/۷		
	عرب	بله	(۱/۳۵) ۱۰	−۰/۴۸		
		خیر	(۹۸/۶۵) ۷۳۰	۰/۴۸		
	کرد	بله	(۲/۰۹) ۳۰	۲/۰۴		
		خیر	(۹۷/۹۱) ۱۴۰۸	−۲/۰۴		
HLA-DRB1*09	لر	بله	(۰/۱۱) ۱	−۲/۲۲	−	۰/۰۳۱*
		خیر	(۹۹/۸۹) ۹۲۹	۲/۲۲		
	گیلک	بله	(۰/۹۸) ۱۰	۱/۷۸		
		خیر	(۹۹/۰۲) ۱۰۱۰	−۱/۷۸		
	عرب	بله	(۰/۲۷) ۲	−۱/۳		
		خیر	(۹۹/۷۳) ۷۳۸	۱/۳		
	کرد	بله	(۰/۸۳) ۱۲	۱/۳۹		
		خیر	(۹۹/۱۷) ۱۴۲۶	−۱/۳۹		

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2024-07-17]

HLA-DRB1*10	لر	بله	۳۲ (۳/۴۴)	−۰/۹۸	(۳) ۱۲/۹۸	۰/۰۰۵
		خیر	۸۹۸ (۹۶/۵۶)	۰/۹۸		
	گیلک	بله	۶۰ (۵/۸۸)	۳/۵۴		
		خیر	۹۶۰ (۹۴/۱۲)	−۳/۵۴		
	عرب	بله	۲۲ (۲/۹۷)	−۱/۵۷		
		خیر	۷۱۸ (۹۷/۰۳)	۱/۵۷		
	کرد	بله	۵۱ (۳/۵۵)	−۱/۰۸		
		خیر	۱۳۸۷ (۹۶/۴۵)	۱/۰۸		
HLA-DRB1*11	لر	بله	۲۸۱ (۳۰/۲۲)	۶/۲۲	(۳) ۹۳/۱۳	<۰/۰۰۱
		خیر	۶۴۹ (۶۹/۷۸)	−۶/۲۲		
	گیلک	بله	۱۳۹ (۱۳/۶۳)	−۷/۹۷		
		خیر	۸۸۱ (۸۶/۳۷)	۷/۹۷		
	عرب	بله	۱۴۱ (۱۹/۰۵)	−۲/۶۱		
		خیر	۵۹۹ (۸۰/۹۵)	۲/۶۱		
	کرد	بله	۳۷۶ (۲۶/۱۵)	۳/۸۷		
		خیر	۱۰۶۲ (۷۳/۸۵)	−۳/۸۷		
HLA-DRB1*12	لر	بله	۷ (۰/۷۵)	−۰/۳۶	(۳) ۳/۱۲	۰/۳۷۴
		خیر	۹۲۳ (۹۹/۲۵)	۰/۳۶		
	گیلک	بله	۵ (۰/۴۹)	−۱/۴۴		
		خیر	۱۰۱۵ (۹۹/۵۱)	۱/۴۴		
	عرب	بله	۹ (۱/۲۲)	۱/۲۱		
		خیر	۷۳۱ (۹۸/۷۸)	−۱/۲۱		
	کرد	بله	۱۴ (۰/۹۷)	۰/۶۴		
		خیر	۱۴۲۴ (۹۹/۰۳)	−۰/۶۴		
HLA-DRB1*13	لر	بله	۸۷ (۹/۳۵)	۰/۴۲	(۳) ۳/۳۲۷	۰/۳۴۴
		خیر	۸۴۳ (۹۰/۶۵)	−۰/۴۲		
	گیلک	بله	۹۸ (۹/۶۱)	۰/۷۷		
		خیر	۹۲۲ (۹۰/۳۹)	−۰/۷۷		
	عرب	بله	۵۴ (۷/۳)	−۱/۸		
		خیر	۶۸۶ (۹۲/۷)	۱/۸		
	کرد	بله	۱۳۳ (۹/۲۵)	۰/۳۹		
		خیر	۱۳۰۵ (۹۰/۷۵)	−۰/۳۹		
HLA-DRB1*14	لر	بله	۵۳ (۵/۷)	۰/۳۴	(۳) ۱۶/۶۹۹	<۰/۰۰۱
		خیر	۸۷۷ (۹۴/۳)	−۰/۳۴		
	گیلک	بله	۷۸ (۷/۶۵)	۳/۵۱		
		خیر	۹۴۲ (۹۲/۳۵)	−۳/۵۱		
	عرب	بله	۲۵ (۳/۳۸)	−۲/۷۷		
		خیر	۷۱۵ (۹۶/۶۲)	۲/۷۷		

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2024-07-17]

	کرد	بله	(۴/۸۷) ۷۰	−۱/۲۵		
		خیر	(۹۵/۱۳) ۱۳۶۸	۱/۲۵		
HLA-DRB1*15	لر	بله	(۱۰/۸۶) ۱۰۱	−۰/۹۶	(۳) ۱/۸۲۷	۰/۶۰۹
		خیر	(۸۹/۱۴) ۸۲۹	۰/۹۶		
	گیلک	بله	(۱۲/۵۵) ۱۲۸	۰/۹۱		
		خیر	(۸۷/۴۵) ۸۹۲	−۰/۹۱		
	عرب	بله	(۱۱/۰۸) ۸۲	−۰/۶۲		
		خیر	(۸۸/۹۲) ۶۵۸	۰/۶۲		
	کرد	بله	(۱۲/۱) ۱۷۴	۰/۵۱		
		خیر	(۸۷/۹) ۱۲۶۴	−۰/۵۱		
HLA-DRB1*16	لر	بله	(۷/۶۳) ۷۱	۲/۲۵	(۳) ۵۳/۴۹	<۰/۰۰۱
		خیر	(۹۲/۳۷) ۸۵۹	−۲/۲۵		
	گیلک	بله	(۹/۶۱) ۹۸	۵/۴۳		
		خیر	(۹۰/۳۹) ۹۲۲	−۵/۴۳		
	عرب	بله	(۱/۸۹) ۱۴	−۵/۲۶		
		خیر	(۹۸/۱۱) ۷۲۶	۵/۲۶		
	کرد	بله	(۴/۷۳) ۶۸	−۲/۶۶		
		خیر	(۹۵/۲۷) ۱۳۷۰	۲/۶۶		

* Fisher exact test

تفسیر نتایج جدول ۳ :

به منظور تفسیر نتایج آنالیز، ابتدا باید به مقدار احتمال گزارش شده در جدول اشاره کرد، در این مورد $p< ۰/۰۵$ نشان‌دهنده وجود رابطه معنادار بین دو متغیر است. اگر رابطه معناداری مشاهده بشود، ابتدا به همراه مقدار احتمال ذکر می‌شود که رابطه معناداری بین آلل و نژاد وجود دارد سپس می‌توان مشخص نمود که فراوانی آلل در کدام نژاد بالاتر یا در کدام نژاد پایین‌تر است. برای این منظور به ستون مقادیر باقی‌مانده استاندارد شده (standardized Residuals) توجه می‌شود. با توجه به این ستون قدر مطلق مقادیر این ستون را در نظر گرفته و مقادیری که بالاتر از ۲ باشند، معرف این است که مقدار فراوانی مشاهده شده با مقدار فراوانی مورد انتظار تحت فرض صفر، تفاوت معناداری دارد. فرض صفر، استقلال متغیر نژاد و HLA و فرض مقابل وجود وابستگی بین متغیر نژاد و HLA می‌باشد. در مورد مقادیر قدر مطلق باقی‌مانده استاندارد شده، به علامت مثبت و منفی اعداد بالاتر از ۲ توجه می‌نماییم. مقادیر مثبت، معرف این است که فراوانی مشاهده شده به صورت معناداری بالاتر از فراوانی مورد انتظار تحت فرض صفر (استقلال) است و برای مقادیر منفی نشان می‌دهد که فراوانی مشاهده شده به صورت معناداری پایین‌تر از مقدار مورد انتظار تحت فرض صفر است.

بحث

در این مطالعه در ۴ قومیت لر، گیلک، کرد و عرب ایران اقدام به بررسی پلی‌مورفیسم لکوس ژنی HLA-DRB1 گردید. فراونی گروه‌های آللی در این جمعیت‌ها مشخص شده و با یکدیگر مقایسه شد. نتیجه نشان‌دهنده آن بود که در قومیت‌های مورد مطالعه، آلل‌های با فراوانی پایین عبارت بودند از HLA-DRB1*09 (۰/۶ درصد) و HLA-DRB1*12 (۰/۸ درصد) و HLA- DRB1*08 (۱/۶ درصد). گروه‌های آللی با فراوانی بیشتر عبارت بودند از HLA-DRB1*11 (۲۲/۷ درصد)، HLA- DRB1*03 (۱۱/۸ درصد)، HLA-DRB1*15 (۱۱/۷ درصد) و HLA-

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2024-07-17]

DRB1*04 (۱۱/۱ درصد). از بین گروه‌های آللی مختلف، فراوانی ۹ گروه آللی HLA-DRB1 ، در اقوام لر، گیلک، عرب و کرد، تفاوت معنادار نشان دادند (p< ۰/۰۵). در صورت وجود رابطه معنادار بین آلل و نژاد می‌توان مشخص نمود که فراوانی آلل در کدام نژاد بالاتر یا در کدام نژاد پایین‌تر است. برای این منظور، مطابق توضیحات ارائه شده در انتهای جدول ۳، به ستون مقادیر باقی‌مانده استاندارد شده توجه می‌شود.

در برخی مطالعه‌های قبلی درخصوص جمعیت ایران گزارش‌هایی مبنی بر فراوان‌ترین گروه آللی در مورد لکوس ژنی DRB1(DRB1*11) وجود دارد، که با مطالعه حاضر هم‌خوانی کامل دارد مانند مطالعه یاری و همکاران که بر روی ۴۶۶ فرد سالم ایرانی در سال ۲۰۰۸ اعلام شد (۱۱). آن‌ها فراوانی DRB1*11 را ۲۰٪ گزارش نمودند که با نتیجه این مطالعه در جمعیت کل (۲۲/۷٪) هم‌خوانی خوبی نشان می‌دهد. همین طور این هم‌خوانی برای آلل‌های شایع دیگر HLA-DRB1 نیز وجود دارد.

فراوانی آللی برای DRB1*15 ،DRB1*13 ، DRB1*03 ، DRB1*04 و DRB1*07 در مطالعه یاری به ترتیب عبارت بود از: ۱۱/۴٪، ۱۱/۴٪، ۱۰/۷٪، ۱۰٪، ۸/۳٪ و این مقادیر در مطالعه حاضر به ترتیب ۱۱/۷٪ ، ۹٪ ، ۱۱/۸٪، ۱۱/۱٪ و ۹/۲٪ به دست آمد.

گزارش درخصوص DRB1*11 در مطالعه‌های دیگری درخصوص جمعیت‌های دیگر ایران وجود دارد. دکتر شایگان در سال ۲۰۱۱ به بررسی فراوانی آللی در لکوس‌های ژنی HLA-A, -B, -DRB1 در ۲۴۴ فرد با قومیت فارس پرداخت. فراوانی آللی گزارش شده توسط ایشان با یافته‌های ما در جمعیت کل مورد مطالعه و در گروه‌های آللی با فراوانی بیشتر، توافق دارد (۵). همین طور، یافته‌های دکتر فرجادیان و همکاران در ۷۲ نفر از جمعیت فارس از نقطه نظر آلل‌های DRB1*11 و DRB1*15 با یافته‌های ما در جمعیت کل مورد مطالعه هم‌خوانی دارد (۸).

عابدینی و همکاران در یک مطالعه متاآنالیز، فراوانی DRB1*11 و DRB1*15 را در مطالعه‌های مربوط به ایران، به ترتیب ۲۴ درصد و ۱۳ درصد اعلام نمودند که با نتایج این مطالعه هم‌خوانی دارد (۱۲).

در حالی که یافته‌های خزایی و همکاران در سال ۲۰۰۷ در خصوص فراوانی HLA-DR11 (۴۳/۶۶ درصد) و HLA-DR4 (۳۰/۹۹ درصد) در قوم بلوچ، با درصد فراوانی آللی در جمعیت کل مطالعه ما، درخصوص DRB1*11 (۲۲/۷ درصد) و DRB1*04 (۱۱/۱ درصد) تفاوت فاحشی نشان می‌دهد که می‌تواند مربوط به روش تعیین HLA توسط این محققین باشد (۱۳). آن‌ها از روش سرولوژیک استفاده کرده و این مطالعه از روش PCR استفاده نموده است. دکتر نیک‌بین و همکاران در مطالعه‌ای که در استان یزد انجام دادند، فراوانی آلل‌های شایع HLA- DRB1 را به شرح زیر اعلام نمودند: HLA-DRB1* 11 با فراوانی ۲۴/۴ درصد و HLA-DRB1*15 ، ۱۳/۳ درصد که با نتایج جمعیت کل مورد مطالعه ما هم‌خوانی نشان می‌دهد (۱۴). با این حال فراوانی برخی آلل‌های دیگر متفاوت است. به عنوان مثال، برای HLA-DRB1*04 ، این فراوانی در جمعیت کل مطالعه ما ۱۱/۱ درصد و نیک بین ۷/۲۲ درصد است که می‌تواند مربوط به اختلاف قومیتی باشد.

آنتی‌ژن‌های HLA به عنوان نشانگرهای رابطه ژنتیکی در میان جمعیت‌ها و ابزار مولکولی مفید برای انسان شناسان در نظر گرفته می‌شوند. دکتر فرجادیان با تجزیه و تحلیل مولکولی پلی‌مورفیسم ژن *HLA* کلاس II در ۸۱۶ نمونه DNA از ۱۱ قوم ایرانی، علاوه بر بررسی رابطه ژنتیکی ایرانیان و اقوام آسیایی و اروپایی، این رابطه ژنتیکی را در میان زیر جمعیت‌های ایرانی نیز بررسی و ارتباط نزدیک آنان را نشان داد (۹). تفاوت مطالعه فرجادیان و این مطالعه از چند جنبه می‌باشد. در مطالعه فرجادیان، تعداد نمونه از ۱۱ قومیت در محدوده ۱۰۰-۵۰ نمونه در هر قومیت قرار داشته و وضوح مطالعه، در سطح آللیک و فیلد دوم می‌باشد در حالی که در این مطالعه، از قومیت‌های گیلک، لر، کرد و عرب در محدوده ۷۱۹-۳۷۰ نمونه استفاده کرده و از نظر میزان وضوح، فیلد اول یا وضوح پایین است. به علاوه، در مطالعه فرجادیان به بررسی پلی‌مورفیسم آلل‌های مربوط به HLA کلاس II شامل DRB1 و DQ پرداخته شده در حالی که این مطالعه HLA کلاس I و HLA کلاس II (DRB1) را به صورت

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2024-07-17]

هم‌زمان بررسی نموده است. مقایسه نتایج در مورد اقوام بررسی شده (مشترک) در دو مطالعه غالباً نشان‌دهنده هم‌خوانی نتایج می‌باشد به عنوان مثال هر دو مطالعه نشان‌دهنده بالا بودن فراوانی DRB1*07 در قومیت عرب و همین طور بالا بودن فراوانی DRB1*11 در دو قومیت کرد و لر می‌باشند. از طرفی، ژن‌های HLA با بیماری‌ها از جمله بیماری‌های عفونی در ارتباط می‌باشند. در این رابطه برخی از آلل‌های HLA مستعدکننده و برخی باعث مقاومت در رابطه با بیماری خاص می‌شوند که با این مطالعه مرتبط نبوده اما زمینه تحقیقات دیگر قرار گرفته است (۱۶، ۱۵).

نتیجه‌گیری

شناسایی فراوانی آلل‌های HLA در قومیت‌های مختلف، می‌تواند شباهت‌ها و تفاوت‌ها در گروه‌های آللی را در آن قومیت‌ها مشخص نماید. این شناسایی می‌تواند در پیش‌بینی و طراحی یک برنامه بهتر برای توسعه مراکز اهدای سلول‌های بنیادی در استان‌های مختلف کشور مؤثر باشد. در آینده، این اطلاعات اساسی بی شک منجر به کاربردهای بالینی جدید در مباحث پیوند، ایجاد واکسن و بیماری‌های عفونی خواهد شد.

حمایت مالی

این مقاله، نتیجه یک طرح پژوهشی مصوب معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی با شماره قرارداد ۷۰۰/۱۷۵۵ می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه، با کد اخلاق IR.TMI.REC.1397.026 اخذ شده در مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون می‌باشد.

عدم تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

نقش نویسندگان

دکتر فاطمه یاری: طراحی مطالعه، نگارش و ویرایش مقاله، نظارت بر انجام آزمایش‌ها

دکتر امیر تیمورپور: انجام تجزیه و تحلیل آماری

نادیا باقری: تفسیر آزمایش‌ها و جمع‌آوری داده‌ها

مریم زمان وزیری، فاطمه صباغی و فرزانه مرتضی‌پور برفی: انجام و تفسیر آزمایش‌ها

تشکر و قدردانی

از سازمان انتقال خون ایران و مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ایران جهت امکان‌پذیری تصویب و انجام این مطالعه تشکر می‌گردد.

References:

1- Eisenbrey AB, Kopko PM. The HLA System. In: Technical Manual. 20th ed. USA: AABB; 2020. p. 479-99.
2- HLA Alleles Numbers; March 2024. Available from: https://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html.
3- Shaiegan M, Zolfaghari Anaraki S. Unrelated stem cell donor registries in the world and Iran. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2014, 11(2): 164-76. [Article in Farsi]
4- Farjadian S, Naruse T, Kawata K, Ghaderi A, Bahram S, Inoko H. Molecular analysis of HLA allele frequencies and haplotypes in Baloch of Iran compared with related populations of Pakistan. Tissue Antigens 2004; 64(5): 581-7.
5- Shaiegan M, Yari F, Abolghasemi H, Bagheri N, Paridar M, Heidari A, *et al*. Allele Frequencies of HLA-A, B and DRB1 among People of Fars Ethnicity Living in Tehran. IJBC 2011; 4: 55-9.
6- Arab M, Pourpak Z, Mohammadian S, Zare A, Shakiba Y, Shokouhi Shoormasti R, *et al*. The Frequency of Human Leukocyte Antigen Class I and II Alleles and the Relationship Between Haplotypes in Gilaks Population of Iran. Immunoregulation 2019; 2: 57-66.
7- Ghafouri-Fard S, Mahmud Hussen B, Pashmforoush S , Taghi Akbari M , Arsang-Jang S, Nazer N, *et al*. HLA alleles and haplotype frequencies in Iranian population. Hum Antibodies 2022; 30(2): 79-96.
8- Farjadian S, Moqadam FA, Ghaderi A. HLA class II gene polymorphism in Parsees and Zoroastrians of Iran. Int J Immunogenet 2006; 33(3): 185-91.
9- Farjadian S, Ota M, Inoko H, Ghaderi A. The genetic relationship among Iranian ethnic groups: an anthropological view based on HLA class II gene polymorphism. Mol Biol Rep 2009; 36(7): 1943-950.
10- Yari F, Bagheri B, Teimurpour A, Zaman-Vaziri M, Sabaghi F, Mortezapour Barfi F. Frequency of rare HLA-A allelic groups in Gilak, Lur, Kurdish and Arab ethnic groups of Iran. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2022; 19 (3): 191-9. [Article in Farsi]
11- Yari F, Sobhani M, Sabaghi F, Zaman - Vaziri M,

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2024-07-17]

Bagheri N, Talebian A. Frequencies of HLA-DRB1 in Iranian normal population and in patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. Arch Med Res 2008; 39(2): 205-8.

12- Abedini F, Rahmanian N , Heidari Z, Feizi A, Sherkat R , Rezaei M. Diversity of HLA class I and class II alleles in Iran populations: Systematic review and Meta-Analaysis. Transpl Immunol 2021; 69: 101472.

13- Khazaei HA, Rezaei N, Aghamohammadi A, Amirzargar AA. Human Leukocyte Antigen Profile of Two Ethnic Groups in Southeast of Iran. Iran J Allergy Asthma Immunol 2007; 6(4): 223-46.

14- Nikbin B, Nicknam MH, Hadinedoushan H, Ansaripour B, Moradi B, Yekaninejad M, et al. Human Leukocyte Antigen (HLA) Class I and II Polymorphism in Iranian Healthy Population from Yazd Province. Iran J Allergy Asthma Immunol 2017; 16(1): 1-13.

15- Mashayekhi P, Omrani MD, Yassin Z, Dehghanifard A, Ashouri L, Aghabozorg Afjeh SS, Shabanzadeh Z. Influence of HLA-A, -B, -DR Polymorphisms on the Severity of COVID-19: A Case-Control Study in the Iranian Population. Arch Iran Med 2023; 26(5): 261-6.

16- Eimanzadeh M, Mohebali M, Zarrabi M, Rahimi Foroushani A, Kazemi M, Hajjaran H *et al*. The Association of Human Leucocyte Antigen (HLA) Class I and II Genes with Cutaneous and Visceral Leishmaniasis in Iranian Patients: A Preliminary Case-Control Study. Iran J Parasitol 2023; 18: 155-64.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2024-07-17]