REVIEW ARTICLE

HLA and Eye Inflammation in Behçet's Syndrome

Zahra Hoseini[1]
Saeid Abediankenari[2]

[1] MSc Medical Genetics, Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 17, 2024; Accepted July 14, 2024)

Abstract

Behçet's disease (BD) is a chronic multisystem inflammatory disorder characterized mainly by recurrent oral ulcers, ocular involvement, genital ulcers, and skin lesions, presenting with remissions and exacerbations. Arthritis, gastrointestinal lesions, vasculitis, epididymitis, and central nervous system lesions are also frequently observed disease manifestations in BD patients. This disease is more common in the Asian, Mediterranean, and China regions. The age of onset of the disease is 20 to 40 years. Eye involvement in uveitis is one of the main factors of disability caused by this disease and one of its important complications thatted to blindness. Ocular symptoms of Behcet's disease occur in 40-80% of the etiology of this disease. Ocular Behcet's manifests as uveitis (inflammation of the eye). Uveitis is a prevalent disease that mainly affects young people. It leads to a significant number of visual losses. Uveitis is a common, sight-threatening inflammatory ocular disease and includes multiple heterogeneous clinical entities. The prevalence of various types of uveitis depends upon multiple factors, such as age, sex, race, geographic distribution, environmental influence, genetics, and social habits. Epidemiologic research on uveitis is necessary to understand the etiology and immunopathogenesis of this group of diseases. The prevalence of different types of uveitis depends on several factors such as age, sex, race, geographical distribution, environmental factors, genetics, anatomical location of the inflammatory process (anterior, intermediate, posterior uveitis, pan uveitis), histopathology (granulomatous, non-granulomatous), type of inflammatory process (acute, chronic, recurrent) and cause (infectious, non-infectious) and social habits. Common sight-threatening ocular complications of Behçet Uveitis (BU) include edema, non-perfusion, neovascularization, and atrophy of the retina and/or optic disc. Among various genetic markers, class I, HLA-B5, and its subclass B51 allele have been reported to have the strongest association with BD, but their roles in idiopathic uveitis are unclear. Many studies have confirmed the association of B*51 with uveitis. In addition to this gene, other genes also play a small role in the occurrence of the disease. BD is associated with the B51 subtype of the HLA-B5 gene, especially the B*5101 allele. The association of HLA-B51 with various manifestations of BD has been reported to be conflicting, partly due to different regional and ethnic backgrounds in various studies. HLA-B27 is the most common type of HLA in patients with uveitis, especially in the anterior uveitis, and it is mostly prognostic because it renders the patients prone to recurrent disease. Genes involved included genes expressing interleukins, chemokines, chemokine receptors, and tumor necrosis factor and genes involved in the complement system. The geographic distribution, the familial forms, and the ethnic origin of patients with Behçet's disease (BD) are many evidence in favor of a genetic background. Although BD usually occurs sporadically, familial aggregation and a higher prevalence in siblings and parents of BD patients have been observed. Although the exact pathogenesis of specific uveitis entities is not clear, accumulating evidence supports a hypothesis that uveitis is caused by an imbalanced immune response induced by an interplay of infectious, traumatic, and environmental factors in individuals with particular genetic backgrounds. In this process, the tissue-resident myeloid cells and the lymphocytes play an important role in both the initiation and the expansion of ocular inflammation.

Keywords: Behcet's disease, HLA, genetic factor, pathogens, uveitis, Behcet's uveitis

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (235): 145-158 (Persian).

Corresponding Author: Saeid Abediankenari - Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: abedianlab@yahoo.co.uk)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

مجـلـــه دانـشـــگاه عـــلـــوم پـزشـــکـــی مـــازنـــدران
دوره سی و چهارم شماره ۲۳۵ مرداد سال ۱۴۰۳ (۱۵۸-۱۴۵)

HLA و التهاب چشم در سندروم بهجت

زهرا حسینی[۱]
سعید عابدیان[۲]

چکیده

بیماری بهجت (Behcet's disease:BD) یک اختلال التهابی سیستمیک مزمن و عود کننده است که عمدتاً با زخم‌های مکرر دهان، یووئیت (التهاب چشم)، زخم‌های تناسلی و ضایعات پوستی مشخص می‌شود که با بهبودی و تشدید تظاهر پیدا می‌کند. آرتریت، ضایعات گوارشی، واسکولیت، اپیدیدیمیت، و ضایعات سیستم عصبی مرکزی نیز از دیگر تظاهرات در بیماران BD می‌باشد. این بیماری بیش‌تر در مناطق آسیایی مدیترانه‌ای و چین دیده می شود. سن شروع بیماری ۲۰ تا ۴۰ سالگی می‌باشد. گرفتاری چشمی یکی از علل عمده و مهم ناتوانی ناشی از این بیماری و یکی از عوارض مهم آن است، حتی احتمال ایجاد نابینایی کامل نیز وجود دارد. علائم چشمی بیماری بهجت در ۸۰-۴۰ درصد موارد بیماری رخ می‌دهد. بهجت چشمی به صورت یووئیت (التهاب چشم) تظاهر می‌کند. یووئیت بیماری شایعی است که عمدتاً جوانان را مبتلا می‌کند و در تعداد قابل توجهی باعث از دست دادن بینایی می‌شود. یووئیت یک بیماری التهابی چشمی شایع و تهدیدکننده بینایی است و شامل چندین عامل هتروژن بالینی است. شیوع انواع مختلف یووئیت به عوامل متعددی مانند سن، جنس، نژاد، توزیع جغرافیایی، عوامل محیطی، ژنتیک، محل آناتومیک فرآیند التهابی (یووئیت قدامی، میانی، خلفی، پان یووئیت)، هیستوپاتولوژی (گرانولوماتوز، غیرگرانولوماتوز)، نوع فرآیند التهابی(حاد، مزمن، عودکننده) و علت (عفونی، غیرعفونی) و عادات اجتماعی بستگی دارد. تحقیقات اپیدمیولوژیک یووئیت برای درک علت و ایمونوپاتوژنز این گروه از بیماری‌ها ضروری است. عوارض شایع چشمی تهدیدکننده بینایی یووئیت بهجت (BU) شامل ادم، غیرپرفیوژن، نئوواسکولاریزاسیون و آتروفی شبکیه و/یادیسک نوری می باشد. در بین مارکر های ژنتیکی متنوع، *HLA* ClassI، *HLA-B*5* و زیر کلاس ان *HLA-B*51* قوی ترین ارتباط را با بیماری بهجت دارد. اما نقش دقیق آن در یووئیت ایدیوپاتیک مشخص نیست. بسیاری از مطالعات ارتباط B*51 را با یووئیت تایید کردند. علاوه بر این، ژن های دیگری نیز در بروز بیماری نقش دارند. این بیماری با *HLA-B5* و زیرگروه ان ژن *B51*، به ویژه آلل B*5101 مرتبط است. ارتباط *HLA-B51* با تظاهرات مختلف BD متناقض گزارش شده است، که تا حدی به‌دلیل زمینه‌های مختلف منطقه‌ای و قومی در مطالعات متفاوت است. *HLA-B27* شایع‌ترین نوع *HLA* در بیماران مبتلا به یووئیت به‌ویژه در یووئیت قدامی است و بیش‌تر پیش‌آگهی است زیرا بیماران را مستعد ابتلا به بیماری‌های عود کننده می‌کند. ژن‌های درگیر شامل ژن‌های بیان‌کننده اینترلوکین‌ها، کموکاین‌ها، گیرنده‌های کموکاین و فاکتور نکروز تومور و ژن‌های دخیل در سیستم کمپلمان هستند. توزیع جغرافیایی، اشکال خانوادگی، و منشأ قومی بیماران مبتلا به بیماری بهجت (BD)، شواهد زیادی به نفع پیشینه ژنتیکی است. اگر چه BD معمولاً به‌صورت پراکنده رخ می‌دهد، تجمع خانوادگی و شیوع بالاتری در خواهر و برادر و والدین بیماران BD مشاهده شده است. اگر چه پاتوژنز دقیق انواع یووئیت مشخص نیست، شواهد واضح و به‌دست آمده از این فرضیه حمایت می‌کند که یووئیت توسط عدم تعادل پاسخ ایمنی ناشی از فعل و انفعالات عفونی، تروما و عوامل محیطی در افراد با زمینه ژنتیکی خاص ایجاد می‌شود. در این فرآیند سلول‌های میلوئیدی ساکن بافت و لنفوسیت‌ها نقش مهمی در شروع و گسترش التهاب چشم بیماری دارند.

واژه های کلیدی: بیماری بهجت، ژن های HLA، فاکتور ژنتیکی، پاتوژنز، یووئیت، یووئیت بهجت

مولف مسئول: سعید عابدیان-ساری: کیلومتر ۱۷جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم(ص)، دانشکده پزشکی E-mail: abedianlab@yahoo.co.uk
۱.کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، آزمایشگاه HLA، مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک، ساری، ایران
۲. استاد، مرکز تحقیقات ایمونوژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۲/۱۲/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۳/۲/۱۶ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۴/۲۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

مقدمه

بیماری بهجت(Behcet's disease:BD) یک بیماری خود ایمنی واسکولیت سیستمیک (به مفهوم وجود التهاب در رگ‌های خونی قسمت‌های مختلف بدن) است که علت آن معلوم نیست. این بیماری دارای جنبه‌های بیماری خود التهابی و خود ایمنی می‌باشد. بیماری بهجت در پاره‌ای از نقاط دنیا بیش‌تر دیده می‌شود. انتشار جغرافیایی آن مشابه با سیر تاریخی "جاده ابریشم" می‌باشد. این بیماری بیش‌تر در مناطق آسیایی مدیترانه‌ای و چین دیده می‌شود و در بین نژاد زرد شیوع بیش‌تری دارد. شیوع بیماری بهجت در ایران ۸۰ در صد هزار گزارش شده که بعد از ترکیه بیش‌ترین شیوع را در جهان دارد(۱). طبیعت پیچیده و الگوی چند فاکتوری ایجاد این بیماری در جوانی، میانسالی و نیز هتروژنی آن به‌صورتی است که درجمعیت‌های متفاوت علل بیماری، ژن‌های مستعدکننده و باز دارنده‌ی آن می‌تواند متفاوت باشد(۲). هیچ الگوی وراثت مندلی خاصی برای بیماری بهجت گزارش نشده است. سابقه فامیلی مثبت بیماران بهجت در چندین مطالعه در سراسر جهان در محدوده ۱۸ تا ۲ درصد گزارش‌شده است(۳). این بیماری، اولین‌بار توسط هولوسی بهجت (متخصص پوست از ترکیه) در سال ۱۹۳۷ گزارش شد. هولوسی بهجت این بیماری را به‌صورت کمپلکس علائم سه گانه همراه با آفت‌های مکرر، زخم ناحیه تناسلی و یووئیت هیپوپیون مکرر معرفی کرد؛ اما مطالعات بعدی نشان داده است که می‌تواند بسیاری از اندام‌ها را با طیف بالینی گسترده تحت تاثیر قرار دهد(۴).علائم چشمی با شروع ناگهانی به‌دنبال واکنش‌های خودبه‌خودی و علائم التهابی حاد مسئول آسیب بافتی غیرقابل برگشت می‌باشند. پاتوژنز بیماری بهجت نامشخص است، اما محرک‌های میکروبی، عوامل محیطی، اختلال عملکرد اندوتلیال، استعداد ژنتیکی و ناهنجاری‌های ایمنی دخیل هستند(۵).

اپیدمیولوژی

بیماری بهجت در پاره ای از نقاط دنیا بیش‌تر دیده می‌شود. انتشار جغرافیایی آن مشابه با مسیر تاریخی "جاده ابریشم" می‌باشد. اپیدمیولوژی این بیماری به‌طور منحصر به فردی در امتداد مسیر تاریخی جاده ابریشم در کشورهای مدیترانه‌ای از جمله ترکیه (۴۲۰/۱۰۰،۰۰۰) به کشورهای خاورمیانه و شرق آسیا توزیع شده است. اما در اروپای شمالی و آمریکای شمالی به ندرت دیده می‌شود. این بیماری در بین نژاد زرد شیوع بیش‌تری دارد. شیوع بیماری بهجت در ایران ۸۰/۱۰۰،۰۰۰ (که بعد از ترکیه بیش‌ترین شیوع را در جهان دارد) گزارش شده است. میزان شیوع یووئیت در جهان ۲۸۴/۱۰۰،۰۰۰-۳۸ می‌باشد(۲،۱). عوامل نژادی، ژنتیکی، جغرافیایی، اجتماعی و محیطی می‌توانند بر توزیع یووئیت بهجت بین جمعیت‌های مختلف تاثیر بگذارند. بیماری یووئیت بهجت معمولا در سن ۲۰ تا ۴۰ سالگی دیده می‌شود. شروع بیماری قبل از بلوغ بسیار نادر است. علاوه بر نادر بودن بیماری بهجت در کودکان، ممکن هست با علائم مختلفی ظاهر شود. این بیماری در مردان شایع‌تر و جدی‌تر می‌باشد(۶).

یووئیت بهجت

بیماری بهجت یک بیماری مولتی سیستمیک و نادر است که پاتوژنز بیماری نامشخص است، اما محرک‌های میکروبی، فاکتورهای محیطی، اختلال عملکرد اندوتلیال، استعداد ژنتیکی و ناهنجاری‌های ایمنی در ایجاد بیماری دخیل هستند(۷). گرفتاری چشمی یکی از علل عمده و مهم ناتوانی ناشی از این بیماری و یکی از عوارض مهم آن است، حتی احتمال ایجاد نابینایی کامل نیز وجود دارد. علائم چشمی بیماری بهجت در ۸۰-۴۰ درصد موارد بیماری رخ می‌دهد. بهجت چشمی به‌صورت یووئیت (Uveitis) تظاهر می‌کند. بیماری یووئیت به التهاب بافت یووه چشم می‌گویند. یووه لایه میانی چشم است و شامل عنبیه، اجسام مژگانی و مشیمیه می‌باشد. در بسیاری از موارد دلیل بیماری یووئیت ناشناخته هست؛ اما می‌تواند توسط عوامل ژنتیکی و محیطی ایجاد شود(۴،۱). یووئیت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

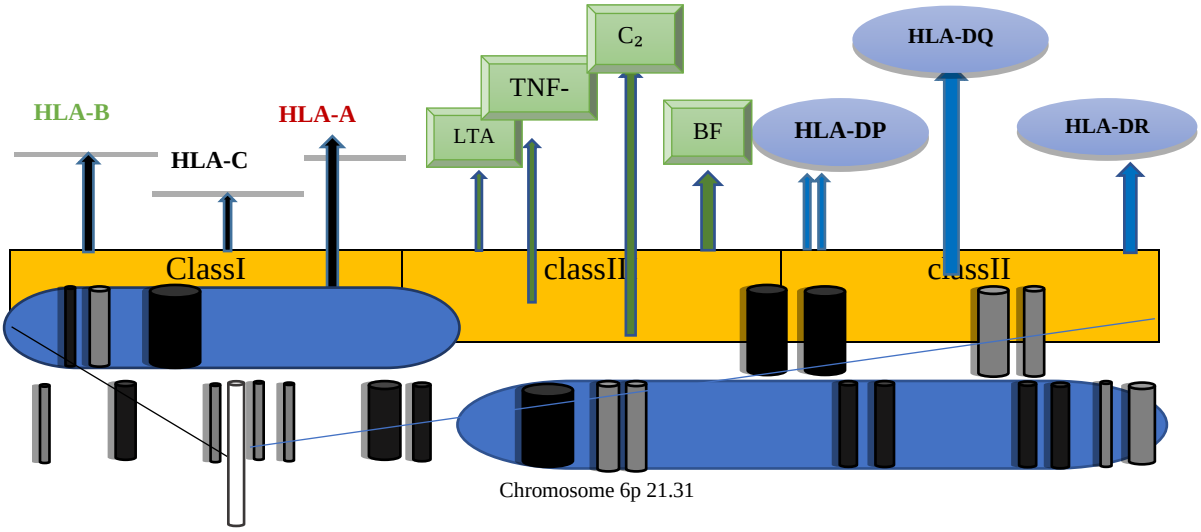
توسط فاکتورهایی مثل محرک‌های آنتی‌ژنیک، زیرمجموعه‌هایی از اجزای سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن، افزایش کموتاکسی سلول‌های التهابی و واسطه‌های التهابی مرتبط (به‌عنوان مثال، کموکاین‌ها و سیتوکاین‌ها) که توسط این سلول‌ها تولید می‌شوند، ایجاد می‌شود. یووئیت می‌تواند بخشی از یک سندروم خود ایمنی سیستمیک مانند بیماری بهجت، سارکوئیدوز سیستمیک و بیماری VKH (Vogt-Koyanagi-Harada) باشد که چندین بافت را درگیر می‌کند. در سایر بیماری‌ها، از قبیل یووئیت ایدیوپاتیک چشم ممکن هست تنها هدف باشد. بیماری یووئیت ارتباط بسیار قوی با هاپلوتایپ‌های خاص آنتی‌ژن لکوسیت انسانی نشان می‌دهد. یووئیت بهجت با یووئیت خلفی و پان یووئیت مزمن مشخص می‌شود. در بیماران بهجت با یووئیت فعال، فاکتورهای ایمنی در زلالیه و خون محیطی با یووئیت با منشا دیگر متفاوت می‌باشد. هم‌چنین سایتوکاین‌های داخل چشمی و بیان کموکاین‌ها در لنفوسیت‌های داخل چشم بین بهجت با یووئیت فعال و یووئیت با منشا دیگر متفاوت می‌باشد(۸،۷).

ژنتیک بیماری یووئیت بهجت

*HLA-B*51*

ژن‌های آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (*HLA*) روی کروموزوم ۶P ۲۱/۳ انسان قرارگرفته‌اند که بیش از 4Mb از این ناحیه را شامل می‌شوند و تقریبا شامل ۲۰۰ ژن هستند(۹). ژن‌های *HLA* با داشتن بیش از هزاران الل در جمعیت از پلی‌مورفیسم بالایی برخوردار هستند. وظیفه مولکول‌های کلاس یک و دو، عرضه آنتی‌ژن‌های پپتیدی به لنفوسیت‌های T اختصاصی آنتی‌ژن می‌باشد. ژن‌های *HLA* براساس توانایی هایشان در ارائه آنتی‌ژن‌های آندوژن (Human leukocyte antigen) یا اگزوژن (Endogenous) به سلول‌های T طبقه‌بندی می‌شوند. *HLA-I* شامل هاپلوتایپ‌های A، B و C می‌باشد که از نظر ساختمانی از زنجیره پلی‌مورفیک α و زنجیره ثابت β2 میکروگلوبولین (Egxogenous) تشکیل شده‌اند. آنتی‌ژن‌های کلاس I بر روی سلول‌های هسته‌دار بدن یافت می‌شوند و کار آن‌ها عرضه آنتی‌ژن‌های اندوژن بیگانه به سلول های +TCD8 است. سلول‌های +TCD8، آنتی‌ژن‌های بیگانه را تنها بدین طریق شناسایی می‌کنند و از بین می‌برند. آنتی‌ژن‌های HLA کلاس دو وظیفه اتصال به آنتی‌ژن‌های خارج سلولی دارند. کلاس دو HLAشامل هاپلوتایپ‌های DP، DQ و DR می‌باشند. HLA-II بر روی لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه‌کننده آنتی ژن(β2 microglobulin) (APCs) نظیر سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها بیان می‌شوند. وظیفه HLA-II در ایمنی این است که به پپتیدهای پردازش شده درون شبکه اندوپلاسمی (مسیر آندوژن) متصل شوند و آن‌ها را در سطح سلول عرضه کنند. سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن این پپتیدها را به لنفوسیت‌های +TCD4 اختصاصی آنتی ژن عرضه کرده و باعث فعال شدن آن‌ها می‌شود که این فعال شدن از طریق تحریک‌کننده‌های ایمنی و التهابی به ویژه سایتوکاین‌ها، پاسخ ایمنی را در پی دارد (تصویر شماره۱). با توجه به نقشی که ژن‌های *HLA* در پاسخ‌های التهابی سیستم ایمنی ایفا می‌کنند و براساس فعالیت ایمنی و التهابی که در بیماری یووئیت بهجت اتفاق می‌افتد، این ژن‌ها به عنوان ژن‌های کاندید ایجادکننده ریسک برای این بیماری در نظر گرفته می‌شوند. هم‌چنین به دلیل این که این ژن‌ها نزدیک به هم قرار گرفته‌اند، بسیاری از ژن‌های *MHC* (Antigen-presenting cells) در عدم تعادل پیوستگی هستند و به صورت هاپلوتایپ به ارث می‌رسند که فراوانی آن‌ها در جمعیت‌های مختلف متغیر است(۱۲-۱۰). مهم‌ترین ریسک فاکتور ژنتیکی در پاتوژنز بهجت آنتی ژن لکوسیت انسانی کلاس I ژن *HLA-B*51* است. علاوه بر این ژن، ژن‌های دیگری نیز در بروز بیماری نقش هرچند اندک دارند. از ژن‌هایی که در این زمینه مورد بررسی قرارگرفته‌اند می‌توان به *MICA* (Major histocompatibility complex) و ژن‌های *HLA* اشاره کرد. الل *HLA-B*51* در بیماری بهجت از طریق

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]



تصویر شماره ۱: ژن های *HLA* روی کروموزوم ۶p ۲۱/۳۱

ارتبـاط بـا ژن‌هـای دیگـر در ناحیـه *HLA*-B کـه باعـث disequilibrium مـی‌شـود، مـی‌توانـد بـه‌عنـوان حساسـیت ژنـی عمـل کنـد. در سـال‌هـای اخیـر مطالعـات Genome-Wide Scan، Exom Sequencing و متاآنالیزهـای متعـدد بـرای یـافتن ژن‌هـای مسـتعدکننده بـه یووئیـت در جمعیت‌های مختلف صورت گرفته است که از میـان آن‌هـا ژن‌های *HLA* جز ژن‌هایی بودند که با این بیماری همراهی نشـان دادنـد(۱۳). مطالعـات ژنتیـک نشـان مـی دهنـد کـه بیماری‌هـای مـرتبط بـا یووئیـت بهجـت ماننـد اسـپوندیلیت انکلوزیـون دارای ریسـک فـاکتور مشـترک، *HLA*-B*27 هستند که احتمالا نقش مهمی در تنظیم ایمنـی چشـم دارد. علاوه براین B*27 باعث تجمع فیبـرین‌هـا و سـلول‌هـا و گسترش هیپوپیون در محفظـه قـدامی چشـم مـی‌شـود(۱۴). نقش B*51 به‌طورکامل شناخته شده نیست. *HLA-B*51* و سـاب الـل‌هـایش(B*5101) بـرای سـنتز آنتـی‌ژن سـلول‌هـای T سـرکوب‌کننـده سیتوتوکسـیک +CD8 مهـم هستنـد. *HLA-B*51* و نـوتروفیـل‌هـا بـرای تـولید سوپراکسـاید القـا شـده توسـط fMLP (formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin) و بـرای توزیع پاتولوژیک لنفوسیت‌های T در بیماری بهجت بـه همـراه مشـکلات چشـمی اهمیـت دارنـد(۱۵). هـر دو *HLA-B*5101,B*5102* در بیماران بهجت با مشکلات چشمی یافت شدند(۱۶). این‌که آیا محصول ژن یک اثـر پاتولوژیک دارد یا واکنش خود ایمنی که توسط پاتوژن مشـابه HLA-B آغـاز مـی‌شـود نـامعلوم اسـت. برخـی محققین بر ایـن باورنـد کـه ویـروس‌هـا و بـاکتری‌هـایی ممکن هست باعث ایجاد بیماری بهجت در افـرادی کـه دارای ژن های خاصی هستند بشوند(۱۷).

ژن‌های Non MHC

علاوه بر آنتی‌ژن‌های *HLA* آنتـی ژن‌هـای دیگـری هم در بروز بیماری نقش دارند که شامل طیفی از ژن‌هـا می‌شود. یووئیت توسط فاکتورهـایی مثـل محـرک‌هـای آنتی‌ژنیک، زیرمجموعه‌هایی از اجزای سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن، افزایش کموتاکسی سلول‌های التهابی و واسطه‌های التهابی مرتبط (به‌عنوان مثال، کموکـاین‌هـا و سیتوکاین‌ها) که توسط ایـن سـلول‌هـا تولیـد مـی‌شـوند، ایجاد می‌شود. می‌توان بـه IL-10 (Interleukin)، IL-12R، IL-8، TNF (Tumor necrosis factor)-α و IL-23 اشاره کرد(۱۸). IL-12 یک سیتوکاین تنظیم‌کننده ایمنی اسـت کـه بـه IL-12R/$B_{1,2}$ متصـل مـی‌شـود و تمـایز (Th_1(T helper را تقویت می‌کند. IL-23 یـک سـایتوکاین تنظیم کننده ایمنی هست که در بیمـاری‌هـای اتوایمیـون مثل BD بیان می‌شود که مسیر Th17 را تقویت می‌کند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

سیتوکاین‌های IL-23 به یک رسپتور از ساب یونیت IL-12RB1 متصل می‌شوند که با IL-23R مرتبط هستند. IL-10 یکی از قوی‌ترین ساپرسورهای سایتوکاین‌های التهابی هست که فعالیت تحریک‌کننده‌ها مثل ماکروفاژها، T cell ها و NK (Natural killer cell)ها را مهار می‌کند. TNF-α یکی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مهم است که در ناحیه *HLA*- classIII نزدیک به *HLA*-B کد می‌شود. چندین مطالعه به فراوانی بالای پلی‌مورفیسم پروموتر TNF-α در BD اشاره‌کردند. IL-8 یک کموکاین بزرگ برای حمله و فعالیت لکوسیت‌هاست و بین فعالیت سیستم ایمنی و تغییرات اندوتلیال در BD ارتباط برقرار می کند. افزایش سطح IL-8 در سرم بیماران بهجت و آفت‌های پوستی گزارش شده است. از جمله آنتی‌ژن‌های مرتبط می‌توان از پروتیین شوک حرارتی (heatshock protein: HSP) نام برد که این پروتیین در سلول‌های پروکاریوتی و یوکاریوتی در شرایط استرس سلولی ساخته می‌شود. آن‌ها سلول‌ها را از تخریب و مرگ سلولی محافظت می‌کنند. بیان HSP در آفت‌های پوستی فعال BD افزایش می‌یابد. HSP60 به‌عنوان یک لیگاند برای $TLR_{1,2}$ می‌تواند سیستم ایمنی ذاتی را تحریک کند در واقع می‌تواند مثل یک سیگنال خطر که مسئول تولید سایتوکین$_{1,2}$های پیش التهابی(IL-15,IL-12,IL-6,TNF-α) بیان مولکول‌های چسبندگی (VCAM,ICAM) و توسعه پاسخ ایمنی Th_1 است عمل کند.

از جمله آنتی‌ژن‌های دخیل در پاتوژنز بیماری می‌توان از آنتی‌ژن سطحی S (surface) نام برد که این آنتی‌ژن رتینال، یک محافظت‌کننده ایمونولوژیکی پروتئین شبکیه هست. پاسخ ایمنی در مقابل انتی ژن S رتینال می‌تواند تنها به دنبال یووئیت دیده شود. همولوژی بین بعضی از اپی‌توپ‌های آنتی‌ژن S شبکیه و B*27, B*51 گزارش شده است(۲۲-۱۹). نقش سیستم ایمنی به‌ویژه HLA در یووئیت، *HLA*-B*27 اولین ریسک فاکتور برای یووئیت قدامی شناخته شد. با وجود این که بررسی ژن‌های مستعد کننده یووئیت غیر از *HLA* به دلیل وجود عدم تعادل پیوستگی در میان ژن‌های *MHC* بسیار پیچیده است، این روابط پیچیده بین یووئیت و *HLA-B*27* در آشکارسازی مکانیسم بیماری زمینه‌ای در یووئیت مفید هستند. نقش *HLA* در یوییت بیمارانی که دارای بهجت هستند، *HLA*-B*5 و زیرکلاس آن، الل B*51 بیش‌ترین ارتباط را با بیماری بهجت دارد ولی نقش دقیق آن در یووئیت مشخص نیست. در بسیاری از مطالعات ارتباط B*51 با درگیری چشمی در بیماران بهجت گزارش کردند.

*برهم کنش اپیستاتیکی HLA-B*51 با $ERAP_1$ (ENDOPLASMIC RETICULUM AMINOPEPTIDASE 1)*

در *HLA-B51* برهمکنش اپیستاتیکی (اثر یک ژن بر روی ژن‌های دیگر) با الل حساس امینوپپتیداز شبکه اندوپلاسمی (endoplasmic reticulum aminopeptidase: ERAP1) که کدکننده الوتایپ Hap10 هست نشان می‌دهد و دارای کم‌ترین فعالیت پیرایشی برای پپتیدهای متصل شونده به *MHC*-Class I می‌باشد. ERAP1 آنزیمی را کدگذاری می‌کند که پپتیدها را برای بارگذاری روی مولکول‌های *MHC*-Class I در شبکه اندوپلاسمی کوتاه می‌کند. واریانت‌های ERAP1 نقش مهمی در تعیین پپتیدوم *MHC*-Class I ایفا می‌کنند؛ زیرا فعالیت پیرایشی به آلوتایپ‌ها بستگی دارد. در مقایسه با سایر آلوتایپ‌ها، آلوتایپ Hap10 مرتبط با سندروم بهجت، فعالیت برش پپتیدی ضعیفی دارد.

در حالی که Hap10 برای اسپوندیلیت انکلوزیون (Ankylosing spondylitis: AS) نقش نسبتا محافظتی دارد. بنابراین واریانت‌های ERAP1 استعداد ابتلا به سندروم بهجت همراه با یووئیت را در افراد *HLA*-B51 مثبت افزایش می‌دهند(۲۲،۱۸).

موقعیت عملکردی اسید امینه‌ها در بهجت

آنتی ژن B*51 جدا شده از آنتی‌ژن B5 می‌باشد و یک سروتایپ مشابه B*52 است. از آن‌جایی‌که بیماری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

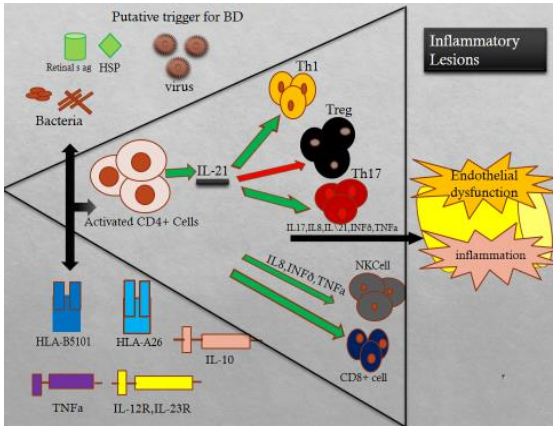
بهجت با *HLA*-B*51 مرتبط است اما با *HLA*-B*52 مرتبط نیست، درک تفاوت‌های ساختاری و عملکردی دو آنتی ژن ممکن هست به مکانیسم پاتوژنیک مرتبط با *HLA*-B*51 کمک کند. دو آمینو اسید در مارپیچ α1 بین B*51 و B*52 متفاوت است. آسپارژین (Asparagine: Asn) در موقعیت ۶۳ و فنیل آلانین (Phenylalanine: Phe) در موقعیت ۶۷ در B*51 به ترتیب با گلوتامات (Glutamate: Glu) و سرین (Serine: Ser) در B*52 جایگزین می‌شوند. این ویژگی‌های ساختاری در انتخاب اتصال آنتی‌ژن‌ها به مولکول‌های *HLA* کلاس I و تنظیم عملکرد سلول‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی (Natural killer cell: NK) نقش دارند که باعث ایجاد سندروم بهجت می‌شوند(۳). آنتی ژن B*51 شامل ۱۱ الل در سطح نوکلئوتید و ۹ الل (B*5101-B*5109) در سطح اسید آمینه می‌باشد(۲۳). باتوجه به اطلاعات موجود در مورد تنظیم و مونتاژ آنتی ژن‌های *HLA*-Class I، مکانیسم‌های مختلفی می‌توانند روی مارپیچ اولیه بارگذاری پپتیدها، صادر کردن مولکول‌ها به غشای سلولی و برهمکنش آن‌ها با سلول‌های T سیتوتوکسیک اثر بگذارند که ممکن هست در ایجاد بیماری نقش داشته باشند. در شکاف‌های *HLA*-Class I ۶ جایگاه (A,B,C,D,E,F) وجود دارد، جایگاه B توسط آمینو اسیدها در موقعیت ۶۳ و ۶۷ شکل می‌گیرد. تغییرات در جایگاه B ممکن هست روی موتیف پپتیدهایی که قادر به اتصال شکاف آنتی ژنی هستند؛ تاثیر بگذارد که یکی از مکانیسم‌های پاتوژنیک مرتبط با B*51 در بیماری بهجت می‌باشد(۲۴). بررسی‌ها نشان داد که *HLA*-B در موقعیت‌های ۶۷، ۱۵۲، ۱۱۶، ۹۷ به‌طور قوی در ریسک ابتلا به بیماری بهجت تاثیر دارد. موقعیت‌های ۶۷ و ۱۱۶ قطعی‌ترین داده‌ها را تا به امروز برای پپتیدهای متصل شونده به *MHC*-Class I در بیماری بهجت ارائه می‌دهند. اسید آمینه فنیل آلانین در موقعیت ۶۷، لوسین و ترئونین در موقعیت ۱۱۶، گلوتامات در موقعیت ۱۵۲ در مولکول *HLA*-B برای قرارگیری در شکاف اتصال آنتی‌ژن ضروری می‌باشند. بنابراین فنیل آلانین در موقعیت ۶۷ و ترئونین در موقعیت ۱۱۶ نقش مهمی دارند در تعامل مولکول‌های *HLA*-B با (killer-like immunoglobulin receptor) KIR که فعالیت NK cellها و CD8+ Tcellها را تنظیم می‌کنند. در مجموع این اطلاعات، نقش یک یا چند پپتید پاتوژنیک را در BD حمایت می‌کنند(۲۵).

پاتوژنز

پاتولوژی و اتیولوژی بیماری یووئیت بهجت به‌طور کامل شناسایی نشده است، بر این باور هستیم که این بیماری توسط فاکتورهای محیطی در افراد با استعداد ژنتیکی خاص ایجاد می شود. *HLA*-B*51 و انواع آن، IL-10، IL-23 و IL-12RB2 عوامل ژنتیکی شناخته شده ای هستند که بیش‌ترین ارتباط را با بیماری بهجت دارند. عوامل محرک شامل عفونت‌های باکتریایی (مایکوپلاسما، استرپتوکوکوس و هلیکوباکتر پلوری)، عفونت‌های ویروسی (سیتومگالو ویروس و هپاتیت) و اتو آنتی‌ژن‌های غیرطبیعی می‌باشد. متعاقباً، سیستم ایمنی ذاتی و تطبیقی توسط این عوامل محرک فعال می‌شود و در نتیجه سیتوکین‌ها(Cytokine) و کموکاین‌های (Chemokine) تعددی برای مقابله با آنتی ژن ها و اتوآنتی ژن‌ها تولید می‌شود. در سیستم ایمنی ذاتی، سلول‌های NK، سلول‌های γδ T و نوتروفیل‌ها سلول‌های اولیه درگیر در پاتوژنز بیماری بهجت هستند. سلول‌های NK نه تنها در سلول‌های آلوده و سلول‌های تومور نقش سیتوتوکسیک دارند، بلکه عملکرد سایر سلول‌های ایمنی از جمله سلول‌های (Dendritic cell) DC و T را از طریق ترشح سیتوکین‌ها تنظیم می‌کنند. عوامل محیطی و ژنتیکی نامبرده شده باعث فعال شدن سلول‌های +T CD4 می‌شوند. به‌دنبال آن IL-21 که نقش مهمی در تنظیم هموستاز سلول‌های T دارد، آزاد می شود به طوری که به واسطه IL-21، پاسخ‌های Th1 و Th17 افزایش پیدا خواهد کرد و سلول‌های T تنظیمی سرکوب

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

خواهند شد. هم‌چنین سیتوکاین‌های پیش التهابی مثل (Interferon gamma) INFγ ،TNFα و IL-8 مقدارشان افزایش می‌یابد و باعث فعال شدن NK cellها و سلول‌های T سیتوتوکسیک مثل +CD8 می‌شوند. در نتیجه، سیتوکاین‌ها و کموکاین‌های نامبرده شده باعث ایجاد التهاب، اختلالات اندوتلیال و oxidative stress abnormality می‌شوند(تصویر شماره۲)(۲۶،۱۸). بیماران بهجت مبتلا به یووئیت، سیتوکین/کموکین‌های محیط داخل چشم و پروفایل‌های سلولی سیتوتوکسیک را نشان می‌دهند، هم‌چنین این عوامل بر تظاهرات چشمی که با التهاب مکرر و مزمن مشخص می‌شود، تاثیر می‌گذارند. فرضیه عمومی پاتوژنز بیماری بهجت این است که پاسخ التهابی توسط عوامل عفونی یا اتو آنتی‌ژن‌ها در بیماران با استعداد ژنتیکی شروع می‌شود وتوسط ایمنی ذاتی و اکتسابی تداوم می‌یابد. پیشرفت‌ها در مطالعات ایمونولوژیکی و ژنتیکی درک ما را از پاتوژنز ایمنی بیماری بهجت گسترش داده است، اما بسیاری ازموارد نا مشخص است. هم‌چنین بررسی عوامل عفونی، پپتیدهای اگزوژن، اتو آنتی ژن‌های اندوژن، TNF-α، ژن‌های MICA، لیمفوتوکسین‌ها که همه این‌ها نزدیک به لوکوس HLA-B قرار گرفته‌اند در پاتوژنز بیماری بهجت نقش دارند(۱۳).



تصویر شماره ۲: نقش سلول‌های التهابی از قبیل سلولهای ماکروفاژ، سلول‌های دندریتیک و لنفوسیت‌های T و HLA در ایجاد التهاب و پاتوژنز بیماری بهجت

تفاوت‌های جزئی در ویژگی‌های پپتیدی، بین مولکول *HLA*-B*51:01 با سایر مولکول‌ها می‌تواند پاتوژنز بیماری یووئیت بهجت را آشکار کند. اسید آمینه تریپتوفان (Tryptophan) Trp در موقعیت ۱۶۷ و هیستیدین (Histidine) His در موقعیت ۱۷۱ مسئول ارتباط B*5101 با بیماری بهجت هستند. ارتباط B*5101 با بیماری بهجت به جز ارائه یک پپتید خودی توسط مولکول‌های B*5101، هم‌چنین می‌تواند توسط ژن‌های نزدیک به B*5101 از قبیل *MICA* مرتبط با بیماری باشد بدون این‌که خودش در اتیولوژی بیماری نقش داشته باشد(۲۷). وجود عوامل محیطی در چشم باعث نفوذ سلول‌های التهابی مثل ماکروفاژها، سلول‌های T و سلول‌های دندریتیک به شبکیه می‌شود. این سلول‌ها به‌همراه میکروگلیاهای ساکن شبکیه و زیر مجموعه‌های T cell می‌توانند توسط گیرنده‌هایی مثل TLR (Toll like receptor) و TNFR تحریک شوند. بنابراین سیگنالی در این سلول‌ها ایجاد می‌شود که باعث القای بیان و شرایط مناسب برای الگوهای التهابی NLRP3 (NOD-, LRR-and pyrin domain-containing protein 3) می‌شود. NLRP3 یکی از اجزای سیستم ایمنی می‌باشد که با فعالسازی کاسپاز۱، (Caspase 1) باعث ترشح سیتوکاین‌های پیش‌التهابی مثل IL-1 و IL-18 می‌شوند و باعث ایجاد التهاب در چشم می‌شوند. سیستم ایمنی تطبیقی نقش کلیدی در پاتوژنز بیماری بهجت داشته و سایتوکین‌ها بدون شک نقش حیاتی در شروع و تداوم بیماری بهجت دارند. درک بهتر مکانیسم‌های مرتبط با پاسخ‌های التهابی و تنظیم سازگاری سیستم ایمنی در بیماری بهجت باعث توسعه بیوتراپی می‌شود(۲۸).

تظاهرات و اتیوپاتولوژی یووئیت به صورت جنرال

اتیوپاتولوژی دقیق در بسیاری از اشکال یووئیت نامشخص است اما شواهد جمع‌آوری شده نشان داده است یووئیت یک بیماری با واسطه ایمنی است که تحت تاثیر عوامل درون زای مختلف قرار دارد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

فاکتورهـای ژنتیکـی میزبـان و عـدم تعـادل ایمنـی کوفاکتورهای قوی در شروع و توسعه بیماری هستند. هر عامل تاثیر کمی بر بیماری دارد، اثر ترکیبی عوامل متعدد ممکن است از آستانه خطر بیماری فراتر رود، بنابراین علت دقیق در هر بیمار ممکن است متفاوت باشد، و برخی از عوامل اتیولوژیک تنها می‌توانند بخش محدودی از واریانس‌ها را ایجاد کنند. عوارض شایع چشمی تهدیدکننده بینایی یووئیت بهجت شامل ادم، نئوواسکولاریزاسیون، آتروفی شبکیه و دیسک نوری می‌باشد.

طبقه بندی بیماری

یووئیت براساس محلی که التهاب اتفاق می‌افتد(۲۹). یووئیت قدامی(Anterior)، شایع ترین شکل یووایتیس در افراد جوان تا میانسال رخ می‌دهد و ۷۵ درصد موارد را تشکیل می‌دهد. زمانی رخ می‌دهد که عنبیه و اجسام مژگانی ملتهب می‌شوند. یووئیت میانی(Intermediate)، اغلب در کودکان، نوجوانان و بزرگسالان جوان رخ می‌دهد، زمانی رخ می‌دهد که ناحیه پشت اجسام مژگانی و زجاجیه ملتهب می‌شود و یووئیت خلفی (Posterior)، نادرترین نوع زمانی رخ می‌دهد که مشیمیه و شبکیه در پشت چشم ملتهب می‌شوند. اغلب کورویدیت یا کوریورتینیت نامیده می‌شود. پان یووئیت(Pan uveitis)، هر سه قسمت اصلی چشم تحت تأثیر التهاب قرارمی‌گیرند.

جدول شماره ۱: تقسیم بندی انواع HLA-B و انواع درگیری یووئیت قدامی، میانی و خلفی

انواع یووئیت	انواع HLA-B
یووئیت قدامی	HLA-B*27
یووئیت میانی	HLA-B51, HLA-B*8
یووئیت خلفی	HLA-B*35

علائم بالینی

بیماری بهجت بیش‌تر به‌صورت آفت دهان، آفت ناحیه تناسلی، جوش در پوست، التهاب چشم (یووئیت)، درد مفاصل و التهاب روده نشان می‌دهد و مهم‌ترین نشانه‌های آن آفت‌های پی در پی دهانی و ناحیه تناسلی است. علائم چشمی با شروع ناگهانی به دنبال واکنش‌های خود به خودی و علائم التهابی حاد مسئول آسیب بافتی غیر قابل برگشت می‌باشند. علائم چشمی این بیماری شامل قرمزی چشم، درد چشم، حساسیت به نور، تاری دید، نقاط تاریک و شناور در میدان دید، کاهش بینایی و در بعضی موارد منجر به نابینایی می‌شود. یکی از مشخصه‌های یووئیت این است که می‌تواند به سرعت و به‌صورت ناگهانی عودکند. در فاز التهابی حاد، گشاد شدن عروق و افزایش نفوذپذیری برای انتشار واسطه‌های التهابی و سیتوکاین‌ها اتفاق می افتد. اتساع عروق در ریز عروق‌ها که شامل شریان‌ها و مویرگ‌ها می‌شود، رخ می‌دهد. التهاب در عروق شبکیه می‌تواند باعث آسیب سلول‌های اندوتلیال یا افزایش فعالیت پروترومبین منجر به انسداد عروق می‌شود. تجمع سلول‌های التهابی می‌تواند به انسداد واسکولیت شبکیه کمک کند. بیماران مبتلا به بیماری بهجت حملات التهابی مکرر در تمام سیستم‌های عضو درگیر دارند. تظاهرات پوستی مخاطی مشخصه این بیماری است. علاوه براین زخم عودکننده دردناک دهان که از آفت‌های معمولی قابل تشخیص نیست، اولین علامت بیماری در اکثر بیماران است. با این حال، اکثر بیماران تا زمانی که سایر علائم ظاهر نشده‌اند، به‌دنبال مراقبت پزشکی نیستند. انواع ضایعات پوستی از جمله اریتم ندوزوم، ضایعات پاپولوپوستولار (Papulopastular)، فولیکولیت کاذب (Psedudo folliculitis)، ضایعات آکنه شکل و به ندرت زخم های خارج تناسلی ممکن است در طول دوره بیماری دیده شود. حملات آرتریت معمولاً زانوها و مچ پا را درگیر می‌کنند. آرتریت مخرب مزمن بسیار نادر است. زخم‌های گوارشی، درگیری عصبی و بیماری عروق اصلی از عوارض نادر این بیماری هستند که زندگی را تهدید می‌کنند. ناحیه ایلئوسکوکال دستگاه گوارش بیش تر تحت تأثیر قرار می‌گیرد و ممکن است باعث سوراخ شدن شود. اساساً

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

دو نوع درگیری عصبی وجود دارد. درگیری پارانشیمی که عمدتاً یک منگوآنسفالیت است که بیش‌تر ساختارهای ساقه مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد و درگیری غیر پارانشیمی یا بهجت عصبی عروقی که عمدتاً نشان‌دهنده ترومبوز سینوس دورال است(۳۱،۳۰،۶).

تفاوت شدت بیماری بر اساس جنسیت

این بیماری در شرق مدیترانه در مردان شایع‌تر است اما در اروپا در زنان شیوع بیش‌تری دارد. از طرفی معمولا علائم بیماری بهجت در مردان شدیدتر از زنان است و التهاب چشم و علائم نورولوژیک شایع‌تر هستند(۳۲).

روش‌های تشخیص

تشخیص بیماری بهجت براساس ترکیبی از یافته‌های بالینی است. هیچ آزمایش تشخیصی خاصی وجود ندارد. چندین مجموعه از معیارهای تشخیصی ایجاد شده است. مجموعه معیارهایی توسط گروه مطالعات بین‌المللی برای بیماری بهجت در سال ۱۹۹۰ برای طبقه‌بندی بیماران در نظر گرفته شده است. افت‌های دهانی عودکننده به همراه دو مورد از علائم زخم های تناسلی راجعه، ضایعات پوستی، ضایعات چشمی و تست پاترژی مثبت برای طبقه بندی بیماری بهجت مورد نیاز است. انجام تست پاترژی به این صورت هست که پزشک یک سوزن تمیز را درون ساعد فرد فرو می‌کند. اگر بعد از یک تا دو روز تاول‌های کوچک قرمز دیده شود، تست مثبت است. از روش‌های دیگر مورد استفاده در ارزیابی بیماری یووئیت بهجت می‌توان به عکاسی رنگی از فوندوس (Fundus)، تصویربرداری OCT (Optical coherence tomography) (ضخامت شبکیه و مشیمیه را اندازه گیری می‌کند تا التهاب این لایه‌ها را آشکار کند)، آنژیوگرافی فلورسین، تجزیه و تحلیل مایع زلالیه یا زجاجیه از چشم، آزمایشات خون، تصویربرداری رادیوگرافی، سی تی اسکن یا ام آر آی اشاره کرد(۳۴،۳۳).

درمان

درمان یووئیت بستگی به علت و نوع یووئیت دارد. هیچ درمان اختصاصی وجود ندارد، چرا که علت بیماری بهجت معلوم نیست و درگیری دستگاه‌های مختلف نیاز به انجام درمان‌های مختلفی دارد. در یک طرف طیف، بیمارانی قرار دارند که اصولا نیاز به درمان ندارند و در انتهای طیف بیماران دیگری وجود دارند با درگیری‌های چشمی، عصبی و عروقی که نیاز به درمان‌های ترکیبی پیدا می‌کنند. تقریبا همه اطلاعات درمانی بهجت از مطالعات بزرگسالان نتیجه‌گیری شده است. اگر یووئیت ناشی از یک بیماری زمینه‌ای باشد، درمان ممکن است بر روی آن وضعیت خاص متمرکز شود. معمولاً درمان یووئیت بدون توجه به علت مرتبط تا زمانی که عفونی نباشد یکسان است. هدف از درمان، کاهش التهاب در چشم و هم‌چنین در سایر قسمت‌های بدن است. در برخی موارد، درمان ممکن است ماه‌ها تا سال‌ها لازم باشد. استفاده اولیه و سیستماتیک از داروهای سرکوب‌کننده ایمنی در درمان یووئیت بهجت کمک زیادی به این بیماری می‌کند. جراحی برای درمان علائم چشمی بیماری بهجت توصیه می‌شود. اخیرا رویکردهای جدید بیوتراپی، شامل اینترفرون α، انتاگونیست‌های TNF-α و عواملی که اینترلوکین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها را هدف قرار می‌دهند، نتایج امیدوار کننده‌ای را در این زمینه نشان داده‌اند(۳۶،۳۵).

بحث

سندروم بهجت، یک بیماری التهابی مزمن و طولانی مدت است و در اثر التهاب یا تورم رگ‌های خونی ایجاد می‌شود که منجر به آسیب شریان‌ها و رگ‌ها می‌شود. بیماری یووئیت شایع‌ترین فرم سندروم بهجت محسوب می‌شود. این بیماری ماهیتی پیچیده و الگویی چند عاملی دارد. بیماری یووئیت فرایندی التهابی در چشم هست که می‌تواند حدود ۶۰ علت داشته باشد. یووئیت تقریبا ۴۰ تا ۸۰ درصد از بیماران مبتلا به بهجت را تحت تاثیر قرار می‌دهد(۲۴). بیماری یووئیت براساس

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

محلی که التهاب اتفاق می‌افتد به ۴ قسمت قدامی، میانی، خلفی و پان یووئیت دسته‌بندی می‌شود که یووئیت قدامی شایع‌ترین شکل یووئیت می‌باشد و زمانی رخ می‌دهد که عنبیه و اجسام مژگانی ملتهب می‌شوند. فرم یووئیت میانی آن زمانی رخ می‌دهد که ناحیه پشت اجسام مژگانی و زجاجیه ملتهب می‌شود. فرم خلفی آن که اغلب کورواییدیت یا کوریورتینیت نامیده می‌شود و از نادرترین نوع بیماری است و با التهاب مشیمیه و شبکیه در پشت چشم همراه است. علاوه بر این در فرم پان یووئیت هر سه قسمت اصلی چشم تحت تأثیر التهاب قرار می‌گیرند(۲۹). بررسی‌های متعدد نقش ژن‌های *HLA* را به عنوان ژن‌های دخیل در مسیرهای التهابی، در بیماری اسپوندیلیت انکلوزیون مطرح کرده اند. با این وجود، این مطالعات تا به امروز نتوانسته‌اند یک ارتباط مشخص بین ژن‌های *HLA* و پاتوژنز بهجت شناسایی کنند. ساختار ژنتیکی پیچیده *HLA*، تفاوت در توالی‌یابی و تنوع قومی و نژادی ازجمله عوامل موثر در این ناتوانی هستند. مطالعات ژنتیک نشان می‌دهند که بیماری‌های مرتبط با یووئیت بهجت مانند اسپوندیلیت انکلوزیون دارای ریسک فاکتور مشترک، *HLA*-B27 هستند که ممکن هست در شکل‌گیری پاسخ ایمنی در چشم نقش مهمی را ایفا کند. وجود الل B27 یک ریسک فاکتور مهم برای ایجاد اسپوندیلیت انکلوزیون است که باعث التهاب مزمن ستون فقرات و سایر نقاط می‌شود. امینواسید لیزین در موقعیت ۷۰، اسپارژین در موقعیت ۹۷ و هیستیدین در موقعیت ۱۱۴ به‌طور قابل توجهی استعداد به اسپوندیلیت انکلوزیون را در ارتباط با *HLA-B27* افزایش می‌دهند(۱۴). مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که فرایند التهاب در عروق چشم می‌تواند نقش مهمی در پاتوژنز بیماری یووئیت بهجت داشته باشد. مطالعات دیگر هم‌چنین ژن‌های درگیر در التهاب را که با افزایش خطر ابتلا به یووئیت بهجت همراه هستند شناسایی کرده‌اند، که در واقع گواهی بر فعالیت سیستم ایمنی و التهاب احتمالی در شکل‌گیری بیماری یووئیت بهجت است.

تاکنون تعداد زیادی از مطالعات نقش ژن‌های *HLA* در پاتوژنز یووئیت بهجت را مطرح کرده‌اند. به‌عنوان مثال، پیشنهاد شده است که ژن *HLA-B*51* بیش‌ترین فراوانی را در بیماران مبتلا به یووایتیس دارد. مطالعه‌ای در جمعیت ترکیه در سال ۲۰۱۴ بر روی بیماران میتلا به بهجت انجام شد، نشان داده است که ژن *HLA-B*51* به‌صورت قابل توجهی در بیماران شیوع بالاتری داشته است (P= ۰/۰۰۱)(۳۷). هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر بر روی ۶۱ بیمار مبتلا به بهجت و ۷۰ فرد کنترل در جمعیت کره انجام شد، نشان داد که شیوع *HLA-B*51* در بیماران بهجت ۵۵/۷ درصد و در افراد کنترل سالم ۱۵/۷درصد می‌باشد، همچنین در این مطالعه مشخص کردند بیمارانی که علائم یووئیت دارند در مقایسه با کنترل از لحاظ آماری (P= ۰/۰۰۳) درصد *HLA-B*51* قابل توجه است(۳۸). در تحقیقی که در سال ۲۰۱۲ بر روی ۴۴ بیمار مبتلا به بهجت انجام شد نشان داده است که *HLA-B*51* ارتباط قوی با بیماران بهجت همراه با علائم یووئیت دارد. از آن‌جایی که *HLA-B*51* شامل ۹ ساب تایپ می‌باشد، *HLA-B*5101* بیش‌ترین ارتباط را با بیماری یووئیت بهجت نشان می‌دهد، در همین راستا مطالعه‌ای در جمعیت یونان انجام شد که ۸۰ درصد بیماران دارای الل *HLA-B*5101* درساختار ژنومی خود بودند(۴۰). در مطالعه دیگری که روی ۹۸ بیمار مبتلا به یووئیت بهجت در جمعیت کره انجام شد، نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین بیماری یووئیت بهجت و *HLA-B*27* وجود دارد(۴۱. نتایج بررسی دیگری که در سال ۲۰۱۱ در جمعیت هند بر روی ۸۹ فرد مبتلا به یووئیت انجام شد، نشان داده است که ۵۶/۲ درصد بیماران و ۰/۳ درصد افراد سالم *HLA-B*27* مثبت بودند. این مطالعه نشان می‌دهد که *HLA-B*27* با یووئیت مرتبط می‌باشد و این تست برای تایید تشخیص، پیش‌آگهی و درمان مهم می‌باشد(۴۰).

اگرچه شواهد فراهم شده از این مطالعه، مبنی بر این که کمپلکس ژنی *HLA* نقش عمده ای در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

پاتوژنز BU ایفا می‌کند. ضروری است برای تعیین رابطه دقیق الل‌های *HLA* و ارتباط احتمالی آن‌ها با سایر عوامل دخیل در پاتوژنز BU از قبیل عوامل عفونی و تقلید مولکولی، مطالعات بیش‌تری لازم است تا بتوان افق تازه‌ای در پیشگیری و درمان بیماری معرفی کرد.

References

1. Smith R, Moots RJ, Murad M, Wallace GR. A Darwinian view of Behçet's disease. Rheumatol Immunol Res 2021; 2(2): 91-99.
2. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Faezi T, Akhlaghi M, et al. Adult Behcet's disease in Iran: analysis of 6075 patients. Int J Rheum Dis 2016; 19(1): 95-103.
3. Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Molecular genetics (HLA) of Behcet's disease. Yonsei Med J 1997; 38(6): 333-349.
4. Balkan E, Eyerci N, Keleş S, Orhan A, Doğan H, Pirim İ, et al. Evaluation of HLA-B* 51 Subtypes in Behçet's Patients with Uveitis. Kafkas J Med Sci 2017; 7(3): 193-196.
5. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behcet's disease. Front Immunol 2019; 10: 665.
6. Krause L, Köhler A, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis C, Pleyer U, et al. Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades–Behçet's disease. Eye (Lond) 2009; 23(5):1182-1186.
7. Ksiaa I, Abroug N, Kechida M, Zina S, Jelliti B, Khochtali S, et al. Eye and Behçet's disease. J Fr Ophtalmol 2019; 42(4): e133-e146.
8. Mustafa M, Muthusamy P, Hussain S, Shimmi S, Sein M. Uveitis: pathogenesis, clinical presentations and treatment. IOSR J Pharm 2014; 4(12): 42-47.
9. Jafari N, Khajenabi F, Masumi N, Abediankenari S, Ranjbaran H. Evaluation of HLA-DR and HLA-DQ expression in gastric cancer tissues. J Cancer Res Ther 2023.
10. Hulari FT, Esmaili M, Akbari M, Khajenabi F, Abediankenari S. Frequency of Major Histocompatibility Antigens Class I in Mazandaran Province. J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32(208): 135-140.
11. Abediankenari S, Farzad F, Rahmani Z, Hashemi-Soteh MB. HLA-G5 and G7 isoforms in pregnant women. IJAAI 2015; 14(2): 217-221.
12. Crux NB, Elahi S. Human leukocyte antigen (HLA) and immune regulation: how do classical and non-classical HLA alleles modulate immune response to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections?. Front Immunol 2017; 8:281746.
13. Park UC, Kim TW, Yu HG. Immunopathogenesis of ocular Behçet's disease. J Immunol Res 2014; 2014.
14. Kim K, Bang S-Y, Lee S, Lee H-S, Shim S-C, Kang YM, et al. An HLA-C amino-acid variant in addition to HLA-B* 27 confers risk for ankylosing spondylitis in the Korean population. Arthritis Res Ther 2015; 17: 342.
15. Tamer L, Tursen U, Eskandari G, Ates N, Ercan B, Yildirim H, et al. N-acetyltransferase 2 polymorphisms in patients with Behcet's disease. Clin Exp Dermatol 2005; 30(1): 56-60.
16. Tamouza R, Carbonnelle E, Schaeffer V, Sadki K, Abed Y, Marzais F, et al. A novel HLA-B* 51 allele (B* 5116) identified by nucleotide sequencing. Tissue Antigens: Brief communication 2000; 55(2): 182-184.
17. Maldini C, Druce K, Basu N, LaValley MP, Mahr A. Exploring the variability in Behçet's

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

disease prevalence: a meta-analytical approach. Rheumatology 2018; 57(1): 185-195.

18. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behcet's disease. Autoimmun Rev 2012; 11(10): 687-698.
19. Gül A. Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory features and beyond. Semin Immunopathol 2015; 37(4): 413-418.
20. Adeeb F, Khan MU, Stack AG, Fraser AD. Etiology, Immunopathogenesis and Biomarkers in Behçet's disease. Behçet's Disease. InTech; 2017.
21. Mattioli I, Bettiol A, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H, Emmi G. Pathogenesis of Behçet's syndrome: genetic, environmental and immunological factors. Front Med (Lausanne) 2021; 8: 713052.
22. Takeno M. The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021. Curr Opin Rheumatol 2022; 34(1): 4-9.
23. Kera J, Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Pivetti-Pezzi P, Ohno S, et al. Significant associations of HLA-B* 5101 and B* 5108, and lack of association of class II alleles with Behçet's disease in Italian patients. Tissue Antig 1999; 54(6): 565-571.
24. Gur M, Golcuk M, Gul A, Erman B. Molecular dynamics simulations provide molecular insights into the role of HLA-B51 in Behçet's disease pathogenesis. Chem Biol Drug Des 2020; 96(1): 644-658.
25. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PI, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. Behcet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. roc Natl Acad Sci U S A 2014; 111(24): 8867-8872.
26. Sheikhrezaee M, Alizadeh MR, Abediankenari S. The tear VEGF and IGFBP3 in healthy and diabetic retinopathy. Int J Diabetes Devel Countr 2020; 40: 93-98.
27. Falk K, Rötzschke O, Takiguchi M, Gnau V, Stevanović S, Jung G, et al. Peptide motifs of HLA-B51,-B52 and-B78 molecules, and implications for Behcet's disease. Int Immunol 1995; 7(2): 223-228.
28. Xu Q, Zhang J, Qin T, Bao J, Dong H, Zhou X, et al. The role of the inflammasomes in the pathogenesis of uveitis. Exp Eye Res 2021; 208: 108618.
29. Agrawal RV, Murthy S, Sangwan V, Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. Indian J Ophthalmol 2010; 58(1): 11-19.
30. Ebrahimiadib N, Maleki A, Fadakar K, Manhapra A, Ghassemi F, Foster CS. Vascular abnormalities in uveitis. Surv Ophthalmol 2021; 66(4): 653-667.
31. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. Auto Immun Highlights 2016; 7: 1-12.
32. Karincaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. J Am Acad Dermatol 2008; 58(4): 579-584.
33. Bonnet C, Brézin A. Uvéites, éléments d'orientation diagnostique [Uveitis: Diagnosis and work-up]. J Fr Ophtalmol 2019; 43(2): 145-151.
34. Rosenbaum JT, Bodaghi B, Couto C, Zierhut M, Acharya N, Pavesio C, et al., editors. New observations and emerging ideas in diagnosis and management of non-infectious uveitis: a review. Semin Arthritis Rheum 2019; 49(3): 438-445.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

35. Mishra MN, Bharucha KM. HLA-B27 association with uveitis in an Asian Indian population. Iran J Immunol 2011; 8(2): 85-89.
36. Rodríguez-Carrio J, Nucera V, Masala IF, Atzeni F. Behçet disease: from pathogenesis to novel therapeutic options. Pharmacol Res 2021; 167: 105593.
37. Demirseren DD, Ceylan G, Akoglu G, Emre S, Erten S, Arman A, et al. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behcet's disease and their correlation with clinical manifestations. Genet Mol Res 2014; 13(3): 4788-4796.
38. Chang HK, Kim JU, Cheon KS, Chung HR, Lee KW, Lee IH. HLA-B51 and its allelic types in association with Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis in Korea. Clin Exp Rheumatol 2001; 19(5; SUPP/24): S-31.
39. Ahmeda HM, Nafakhib HAF, Mohammedc SN. HLA antigen typing in patient with chronic uveitis & in patients with Behcet's disease presenting with chronic uveitis. Kufa Medical Journal 2012; 15(1): 320-325.
40. Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou M, Messini H, Papademetropoulos M, Giziaki E, et al. HLA-B∗ 5101 in Greek patients with Behcet's disease. Hum Immunol 1998; 59(4): 250-255.
41. Ahn JK, Park YG. Human leukocyte antigen B27 and B51 double-positive Behçet uveitis. Arch Ophthalmol 2007; 125(10): 1375-1380.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]