

## موتاسیون ژن فاکتور V لیدن در بیماران مبتلا به سندرم بهجت و ارتباط آن با علائم بالینی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۱۰/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۱۲/۱۷

### چکیده

کریم مولا<sup>۱\*</sup>

مهرنوش ذاکر کیش<sup>۱</sup>

علیرضا سمریاف زاده<sup>۲</sup>

ارمغان مروج آل علی<sup>۳</sup>

۱- گروه داخلی، بیمارستان گلستان

۲- گروه ویروس‌شناسی، دانشکده پزشکی

۳- مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان

گلستان

دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز

**زمینه و هدف:** بیماری بهجت یک بیماری التهابی مولتی سیستم با علت ناشناخته است که با اولسره‌های آفتی مکرر دهانی، اولسره‌های ژنیتال، درگیری چشمی و ضایعات پوستی شناخته می‌شود. از آنجا که جهش نقطه‌ای منفرد در ژن فاکتور V، ریسک ترومبوز وریدی را افزایش می‌دهد، این تحقیق به منظور بررسی شیوع جهش مذکور در بیماران بهجتی استان خوزستان و ارتباط آن با علائم بالینی طراحی گردیده است. **روش بررسی:** تعداد یکصد بیمار بهجتی (۴۴ مرد و ۵۶ زن) شناخته شده براساس معیارهای بین‌المللی پس از انجام معاینات روماتولوژی، چشم پزشکی و پوست و بررسی درگیری سایر اندام‌ها وارد مطالعه شدند. گروه کنترل شامل ۷۰ نفر افراد سالم علاقمند انتخاب شده و از هر دو گروه نمونه خونی جهت بررسی وجود فاکتور V لیدن گرفته شد. برای بررسی وجود جهش فاکتور V از روش PCR استفاده شد. **یافته‌ها:** جهش فاکتور V در ۱۰٪ بیماران بهجتی و ۱/۴٪ گروه کنترل دیده شد. اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p=0/025$ ). ضایعات عروقی این مطالعه شامل ترومبوز وریدی عمقی (۷٪)، ترومبوز وریدی سطحی (۵٪)، استروک (۱٪) و واسکولیت رتین (۳۹٪) بود. تمامی بیمارانی که ترومبوز وریدی عمقی داشتند در گروه بدون جهش قرار گرفتند. بین وجود ترومبوز وریدی عمقی و جهش فاکتور لیدن ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. نیز بین سایر ضایعات عروقی و موتاسیون مذکور هیچ‌گونه ارتباطی وجود نداشت. از طرفی بین ترومبوز وریدی عمقی و درگیری اتاق قدامی چشم رابطه معنی‌داری وجود داشت ( $p=0/033$ ). بین سایر تظاهرات بالینی بیماری و وجود فاکتور لیدن نیز ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** این تحقیق نشان می‌دهد که موتاسیون فاکتور لیدن در بیماران بهجتی ریسک ترومبوز وریدی عمقی را در این بیماران افزایش نمی‌دهد. موتاسیون مذکور رابطه‌ای با هیچ‌کدام از علائم بیماری نداشته ولی از بین علائم بالینی بیماران واجد ترومبوز عروقی عمقی ریسک بالاتری جهت درگیری اتاق قدامی چشم داشتند و تست پاترزی نیز در این گروه مثبت بود.

**کلمات کلیدی:** بیماری بهجت، موتاسیون فاکتور V لیدن.

### مقدمه

بود و از این سال به بعد تدریجاً بیماری بهتر شناخته شده و بیشتر تشخیص داده شد. این بیماری در هر سنی می‌تواند دیده شود ولی معمولاً مختص جوانان است. حداکثر شیوع سنی معمولاً دهه سوم زندگی می‌باشد. پس از آن بیشترین سن شیوع در دهه دوم و چهارم زندگی بوده و شروع بیماری در دهه اول و پنجم نادر است.<sup>۳</sup> آسیب‌شناسی و بیماری‌زایی سندرم بهجت همچنان ناشناخته است و اسکولیت ضایعه پاتولوژیک اصلی آن بوده و در اغلب تظاهرات کلینیکی بیماری بهجت مشاهده می‌شود. ترومبوفلیت سطحی و

بیماری بهجت Behcet's Disease (BD) یک بیماری التهابی مولتی سیستم با علت ناشناخته است که با اولسره‌های آفتی مکرر دهانی اولسره‌های ژنیتال درگیری چشمی و ضایعات پوستی شناخته می‌شود.<sup>۱</sup> این بیماری در سال ۱۹۳۷ توسط یک درماتولوژیست ترک به نام Hulusi Behcet کشف شد. این بیماری چون در خاورمیانه و آسیای شرق دور از شیوع خاصی برخوردار بود، به‌سرعت در آن ممالک شناخته شد. این بیماری در ایران تا سال ۱۳۵۴ عملاً ناشناخته

بهجت براساس معیارهای بین‌المللی، همکاری و رضایت بیماران و والدین آن‌ها در انجام آزمایشات سرولوژیک و پی‌گیری‌های لازم بود. بیماران شامل بیمارانی بودند که برای درمان یا پی‌گیری به درمانگاه‌ها و یا مطب خصوصی روماتولوژی مراجعه کرده بودند و تشخیص قطعی بهجت بر اساس کرایتریهای بین‌المللی برای آن‌ها گذاشته شده بود. به بیماران اطمینان داده شد که اطلاعات بیماری آن‌ها محرمانه باقی مانده و پس از جلب رضایت کتبی بیمار خون‌گیری به‌عمل می‌آمد. بیماران به‌طور تصادفی انتخاب شدند. ۷۰ نمونه از افراد سالم و علاقمند و از جمله پرسنل کادر درمانی به‌عنوان کنترل گرفته شد. و از آن‌ها نیز خون‌گیری به‌عمل آمد. برای بررسی وجود جهش فاکتور V از روش PCR استفاده شد. آزمایش PCR (کیت استخراج DNA، DNA Ladder شرکت طوبا نگین، کشور سازنده Roche آلمان) با استفاده از مواد ساخته شده به‌وسیله شرکت Roche آلمان انجام می‌گرفت. در یک واکنش ۲۵ میکرولیتری PCR از اجزاء ذیل به حجم ذکر شده استفاده می‌شد. تهیه محلول واکنش در دمای سرد (یخ) صورت می‌گرفت و از لوله‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری مخصوص PCR برای تهیه محلول استفاده می‌شد. با توجه به این‌که از میزان موتاسیون در گروه سالم و بهجتی آماری در شهر اهواز و حتی ایران در دست نمی‌باشد، ابتدا به کمک یک مطالعه اولیه به حجم تقریبی ۲۰ نمونه میزان موتاسیون در گروه مورد و شاهد تخمین زده شده و سپس حجم نمونه محاسبه می‌گردید. پیش‌بینی حجم کلی نمونه‌ها ۱۰۰ مورد بود. گروه شاهد از بین افراد کادر پزشکی و پرسنل بیمارستانی و مراجعین علاقمندی که مشکل خاصی نداشته و جهت چکاپ به آزمایشگاه بیمارستان گلستان اهواز مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. بنابراین مطالعه روی بیمار بهجتی و ۷۰ نفر افراد سالم به‌عنوان گروه کنترل انجام شد. پرسشنامه‌ای شامل سن شروع بیماری، سن کنون، طول مدت بیماری جنس، تظاهرات بالینی بیماران، نتایج بررسی فاکتور V لیدن، تست پاترژ، HLAB5 و HLAB27. براساس نتایج معاینات بیمار و آزمایشات انجام شده توسط نگارنده تنظیم و تکمیل گردید. اطلاعات حاصل از بررسی مطالعه حاضر پس از جمع‌آوری، توسط نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۳ در محیط ویندوز مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. خطای نوع اول در این مطالعه  $\alpha=0/05$  در نظر گرفته شد. آزمون‌های آماری مورد استفاده جهت متغیرهای مورد مطالعه  $\chi^2$  می‌باشد.

درگیری عروقی عمقی اندام‌ها شایع‌ترین درگیری عروقی هستند. پاتوژنز ترومبوز در این بیماری ناشناخته است. اختلال عملکرد اندوتلیال در نتیجه واسکولیت می‌تواند نقش مهمی در پاتوژنز تظاهرات ترومبوتیک دیده شده در بیماری بهجت داشته باشد. ترومبوفیلی نیز دارای نقش کلیدی است و موتاسیون ژن فاکتور پنچ لیدن شایع‌ترین علت ترومبوفیلی ارثی می‌باشد.<sup>۴</sup> این موتاسیون ریسک ترومبوز وریدی را افزایش می‌دهد و مسئول ۲۵٪ از موارد ارثی مستعد کننده ترومبوز محسوب می‌شود.<sup>۵</sup> در هشت مطالعه منتشر شده در دنیا ارتباط بین ترومبوز وریدی عمقی (DVT) و این موتاسیون در بیماری بهجت بررسی شده که فقط در دو مطالعه این ارتباط وجود داشته است. نکته جالب ارتباط بین این موتاسیون و حضور درگیری چشمی در این بیماران می‌باشد. در میان بیماران با ضایعات چشمی موتاسیون مذکور به‌خصوص در بیماران با ویوئیت خلفی، واسکولیت رتین درصد بالاتری داشته است. در ضمن ضایعات چشمی بیماری بهجت از خطرناک‌ترین ضایعات آن می‌باشد که در بین ۶۰٪ تا ۹۰٪ بیماران مشاهده شده و بدون درمان تدریجاً به افت شدید دید و کوری منجر می‌گردد. این ضایعات در ایران شیوعی برابر ۵۷/۷٪ دارد. در صورت اثبات ارتباط این موتاسیون با عوارض چشمی با شناسایی بیمارانی که ریسک بالایی برای درگیری چشمی دارند و معاینات مکرر بیمار در سیر بیماری می‌توان عوارض چشمی را سریع‌تر شناسایی و درمان نمود. از آنجا که مطالعه مشابهی در ایران صورت نگرفته است، با توجه به شیوع قابل ملاحظه بیماری بهجت در ایران (۱/۶۷٪ در ۱۰/۰۰۰ نفر) و با توجه به بالا بودن نسبت اقوام لر و عرب در استان خوزستان و شیوع بالاتر موارد بیماری در اقوام مذکور<sup>۶،۷</sup> طرح تحقیقاتی حاضر به‌منظور تعیین جهش فاکتور V لیدن در بیماران بهجتی استان خوزستان و ارتباط آن با علائم بالینی بیماران انجام شد که با بررسی وجود یا عدم وجود این موتاسیون و بررسی ارتباط آنان با علائم بالینی بیماران بهجتی می‌توان راهی برای تحقیقات بعدی در زمینه پاتوژنز و نیز درمان بیماری باز کرد.

## روش بررسی

در یک مطالعه اپیدمیولوژی تحلیلی ۱۰۰ بیمار مبتلا به بهجت که شرایط ورود به مطالعه را داشتند در بیمارستان گلستان اهواز انتخاب شدند. شرایط ورود به مطالعه شامل داشتن کرایتریهای تشخیصی

## یافته‌ها

شنوایی حسی عصبی، یک مورد درد مزمن گوش و یک مورد درگیری سیستم دهلیزی بود. درگیری گوارشی در ۱۴ مورد دیده شد که به صورت اسهال (هفت مورد)، یبوست مزمن (یک مورد)، گاستروئودونیت (پنج مورد) و آفت آنال (یک مورد) بود. از نظر علائم بالینی با توجه به انتخاب بیماران بر اساس معیار بین‌المللی بهجت، تمامی بیماران آفت دهانی داشتند. تظاهرات بالینی بر حسب شیوع در نمودار ۱ و بر حسب جنس در نمودار ۲ آمده است. نتایج تست‌های آزمایشگاهی نیز به شرح زیر ارایه می‌گردد: آنتی کاردیولیپین در ۳٪ بیماران که تمامی آن‌ها مؤنث بودند، مثبت شد. در این افراد IgG مثبت و IgM منفی بود. از بین ۷۶ بیماری که تست پاترزی انجام دادند، این تست در ۶۰ نفر از بیماران (۷۹٪) مثبت بود. از بین ۵۳ بیماری که HLA انجام داده بودند، HLAB<sub>5</sub> در ۶۶٪ بیماران

در این تحقیق ۴۴ نفر (۴۴٪) مذکر و ۵۶ نفر (۵۶٪) مؤنث بودند. بیماران از ۱۴ تا ۶۵ سال سن داشتند و میانگین سنی ۳۵/۷ سال و انحراف معیار ۱۰/۴۷۱ سال بود. طول مدت بیماری از یک تا ۳۲ سال با میانگین ۶/۴۷ سال و انحراف معیار ۴/۸۴ سال بود. سن شروع بیماری از ۱۳ تا ۶۴ سال با میانگین ۲۹ سال و انحراف معیار ۸/۹۳۵ سال به دست آمد. در جدول ۱ خصوصیات دموگرافیک و تظاهرات کلینیکی جمعیت نمونه طرح تحقیقاتی ارایه گردیده است. درگیری CNS در دو مورد دیده شد که یک مورد به صورت Stroke (سکته مغزی) با درگیری ساقه مغز و مورد دیگر بیماری شبیه MS بود. درگیری گوش در چهار مورد دیده شد که دو مورد به صورت کاهش

جدول-۱: اطلاعات دموگرافیک و علائم کلینیکی یکصد بیمار بهجتی مورد مطالعه

متغیر	کل بیماران بهجتی ۱۰۰ نفر	بیماران بهجتی با درگیری وریدی عمقی هفت نفر	بیماران بهجتی بدون درگیری وریدی عمقی ۹۳ نفر
مرد	۴۴ (۴۴٪)	۲ (۲۸/۶٪)	۵۴ (۵۸/۱٪)
زن	۵۶ (۵۶٪)	۵ (۷۱/۴٪)	۳۹ (۴۱/۹٪)
سن ± انحراف معیار (سال)	۳۵/۷ ± ۱۰/۴۷۱	۳۰/۲۹ ± ۶/۳۱۷	۳۶/۱ ± ۱۰/۶۳
سن شروع بیماری ± انحراف معیار (سال)	۲۹ ± ۸/۹۳۵	۲۴/۷۱ ± ۶/۶۷۶	۲۹/۴۲ ± ۹/۰۲۵
طول دوره بیماری ± انحراف معیار (سال)	۶/۴۷ ± ۴/۸۴	۵/۵۷ ± ۳/۰۴۷	۶/۵۴ ± ۴/۹۶۲
آفت تناسلی	۷۳ (۷۳٪)	۳ (۴۲/۹٪)	۷۰ (۷۵/۳٪)
پسودوفولیکولیت	۶۳ (۶۳٪)	۵ (۷۱/۴٪)	۵۸ (۶۲/۴٪)
اریتماندوزوم	۱۷ (۱۷٪)	۰ (۰٪)	۱۷ (۱۸/۳٪)
یوویت قدامی	۵۳ (۵۳٪)	۱ (۱۴/۳٪)	۵۲ (۵۵/۹٪)
یوویت خلفی	۵۸ (۵۸٪)	۴ (۵۷/۱٪)	۵۴ (۵۸/۱٪)
واسکولیت رتین	۳۹ (۳۹٪)	۲ (۲۸/۶٪)	۳۷ (۳۹/۸٪)
آرتراژی	۵۵ (۵۵٪)	۵ (۷۱/۴٪)	۵۰ (۵۳/۸٪)
آرتريت	۲۹ (۲۹٪)	۲ (۲۸/۶٪)	۲۷ (۲۹٪)
درگیری عروقی سطحی	۵ (۵٪)	۰ (۰٪)	۵ (۵/۴٪)
درگیری گوارشی	۱۴ (۱۴٪)	۱ (۱۴/۳٪)	۱۳ (۱۴٪)
درگیری گوش	۴ (۴٪)	۰ (۰٪)	۴ (۴/۳٪)
درگیری سیستم اعصاب مرکزی	۲ (۲٪)	۰ (۰٪)	۲ (۲/۲٪)
اپیدیمیت	۴ (۴٪)	۱ (۱۴/۳٪)	۳ (۳/۲٪)
تست پاترزی مثبت*	۶۰ (۷۹٪)	۷ (۱۰۰٪)	۵۳ (۵۷٪)
HLAB <sub>5</sub> مثبت**	۳۵ (۶۶٪)	۴ (۵۷/۱٪)	۳۰ (۳۲٪)

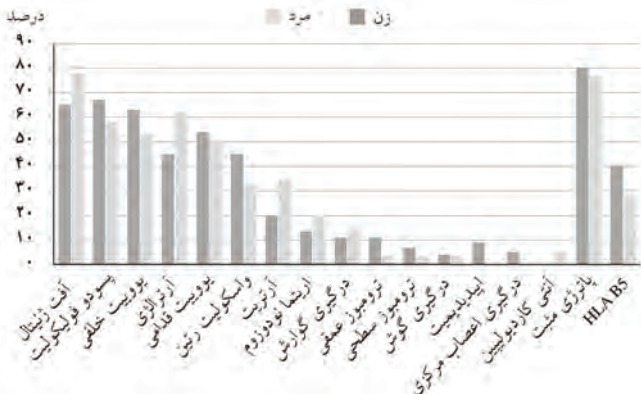
\* تعداد افرادی که تست پاترزی انجام داده بودند ۷۶ نفر می‌باشد. \*\* تعداد افرادی که آزمایش HLAB<sub>5</sub> انجام داده بودند ۵۳ نفر می‌باشد.

جدول ۲: اطلاعات دموگرافیک و علائم کلینیکی بیماران بر حسب درگیری عروقی

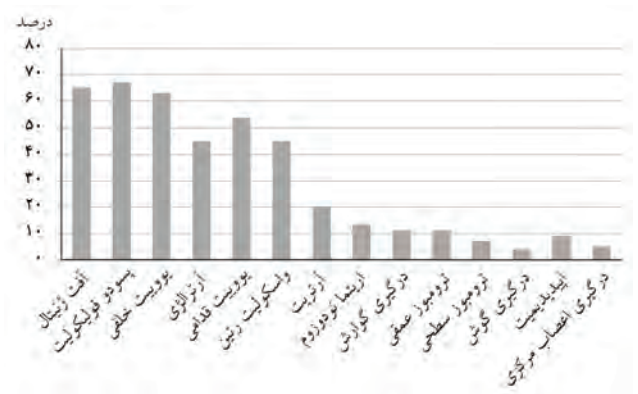
متغیر	بیماران بهجتی با درگیری عروقی ۵۰ نفر	بیماران بهجتی بدون درگیری عروقی ۵۰ نفر
مرد	۲۶ (۵۲٪)	۱۸ (۳۶٪)
زن	۲۴ (۴۸٪)	۳۲ (۶۴٪)
سن ± انحراف معیار (سال)	۳۵/۲۰ ± ۱۰/۵۰۲	۳۶/۲۰ ± ۱۰/۵۲۳
سن شروع بیماری ± انحراف معیار (سال)	۲۸/۱۶ ± ۸/۶۹۳	۳۰/۰۲ ± ۹/۱۶۴
طول دوره بیماری ± انحراف معیار (سال)	۶/۹۴ ± ۵/۳۶۲	۶ ± ۴/۲۷۶
آفت تناسلی	۳۵ (۷۰٪)	۳۸ (۷۶٪)
پسودوفولیکولیت	۲۷ (۵۴٪)	۳۶ (۷۲٪)
اریتمانودوزوم	۹ (۱۸٪)	۸ (۱۶٪)
یوویت قدامی	۳۰ (۶۰٪)	۲۳ (۴۶٪)
یوویت خلفی	۳۷ (۷۴٪)	۲۱ (۴۲٪)
آرترازی	۲۷ (۵۴٪)	۲۸ (۵۶٪)
آرتريت	۱۰ (۲۰٪)	۱۹ (۳۸٪)
درگیری گوارشی	۶ (۱۲٪)	۸ (۱۶٪)
درگیری گوش	۱ (۲٪)	۳ (۶٪)
ایپیدیمیت	۲ (۴٪)	۲ (۴٪)
جهش فاکتور V	۵ (۱۰٪)	۵ (۱۰٪)
تست پاترژي مثبت	۳۰ (۸۶٪)	۳۰ (۷۳٪)
HLA B5 مثبت	۱۹ (۷۹٪)	۱۶ (۵۵٪)

¥ جمعاً ۴۱ نفر انجام داده‌اند. ¥¥ جمعاً ۲۹ نفر انجام داده‌اند. \* جمعاً ۳۵ نفر انجام داده‌اند. \*\* جمعاً ۲۵ نفر انجام داده‌اند.

مثبت و HLA B27 در ۱۰ درصد بیماران مثبت بود. از ۱۰۰ بیمار بهجتی، ۱۰ نفر جهش فاکتور پنج داشتند (۱۰٪) که سه درصد هموزیگوت و هفت درصد بقیه هتروزیگوت بودند. از ۷۰ نفر گروه شاهد یک نفر (۱/۴٪) واجد جهش مذکور بودند که آن یک نفر هم هتروزیگوت بود. ضایعات ترومبوتیک عروقی در این تحقیق شامل ترومبوز عروق عمقی (هفت درصد)، ترومبوز عروق سطحی (پنج درصد)، استروک (یک درصد) و واسکولیت رتین (۳۹٪) بود. در گروه بیماران واجد جهش فاکتور V، در ۳۰٪ بیماران واسکولیت رتین و در ۱۰٪ آنان ترومبوفلیت سطحی دیده شد. در گروه بیماران واجد ترومبوز وریدی عمقی و استروک هیچ‌گونه جهشی دیده نشد. تمامی هفت نفر (۱۰۰٪) بیماران با DVT، تست پاترژي مثبت داشتند. در این گروه HLABs در چهار نفر (۵۷/۱٪) مثبت و HLAB27 در تمامی افراد منفی شد. سپس بیماران به دو گروه واجد ترومبوز عروقی و فاقد ترومبوز عروقی تقسیم شده و وجود یا عدم وجود فاکتور V لیدن در آن‌ها بررسی شد. ۵۰٪ این بیماران در گروه دارای جهش فاکتور V و ۵۰٪ در گروه بدون جهش قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک و علائم کلینیکی بیماران مورد مطالعه بر حسب درگیری عروقی در جدول ۲ آمده است. در این تحقیق فاکتور لیدن در ۱۰ درصد بیماران و ۱/۴۲ درصد کنترل دیده شد. آزمون آماری  $\chi^2$  نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار آماری بین دو گروه مورد مطالعه بود (p=۰/۰۲۵). ضایعات عروقی در این تحقیق شامل ترومبوز عروق عمقی (هفت درصد)، ترومبوز عروق سطحی (پنج درصد)، استروک (یک درصد) و واسکولیت رتین (۳۹٪) بود. در رابطه با فاکتور لیدن و وجود ترومبوز عمقی هیچ‌کدام از ۱۰ بیمار واجد موتاسیون مذکور ترومبوز عمقی (DVT) نداشتند.



نمودار ۲: تظاهرات بالینی بیماری بهجت بر حسب جنس



نمودار ۱: شیوع تظاهرات بالینی بهجت بر حسب نوع تظاهر

سعودی و ۲۲ بیمار آرتریت روماتوئید به‌عنوان گروه کنترل انجام داد. موتاسیون فاکتور V لیدن در سه نفر از ۲۳ بیمار بهجتی وجود داشت (۱۳٪). در حالی که از هشت بیمار بهجتی با ترومبوز سه نفر واجد این موتاسیون بودند (۳۷/۵٪)، هیچ‌یک از ۱۵ بیمار بهجتی بدون ترومبوز واجد موتاسیون مذکور نبودند. این مطالعه نشان داد وجود موتاسیون فاکتور V لیدن در بیماران بهجتی ممکن است میزان ترومبوز ویریدی را افزایش دهد.<sup>۱۱</sup> در سایر مطالعات انجام شده در سال‌های بعدی توسط Mehmet در سال ۱۹۹۸،<sup>۱۲</sup> Oner در سال ۱۹۹۸،<sup>۱۳</sup> Verity در سال ۱۹۹۹،<sup>۱۴</sup> Toydemir در سال ۲۰۰۰،<sup>۱۵</sup> Espinosa در سال ۲۰۰۲،<sup>۱۶</sup> و Salvarini در سال ۲۰۰۴<sup>۱۷</sup> هیچ ارتباطی بین ترومبوز ویریدی و موتاسیون فاکتور لیدن دیده نشد. بر این اساس نتیجه تحقیق حاضر با نتایج تحقیقات انجام شده در سایر کشورها مبنی بر عدم وجود ارتباط مشخص بین فاکتور لیدن و ترومبوز ویریدی در بیماران بهجتی، هماهنگی دارد. در مطالعه Verity در سال ۱۹۹۹<sup>۱۳</sup> نیز مشابه نتایج به‌دست آمده از این مطالعه بین ترومبوز ویریدی و فاکتور لیدن هیچ‌گونه ارتباطی وجود نداشته و در عوض موتاسیون مذکور در بیماران بهجتی با ضایعات چشمی نسبت به بیماران بدون ضایعات چشمی بالاتر بود. این اولین مطالعه منتشر شده در دنیا بوده که ارتباط بین فاکتور لیدن و ضایعات چشمی را نشان داد در مطالعه ما همان‌گونه که ذکر شد ارتباطی بین ضایعات چشمی و فاکتور لیدن وجود نداشت ولی احتمال ارتباط این موتاسیون با یووئیت قدامی به معنی‌دار شدن تمایل داشت (p=۰/۰۶). همچنین در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ توسط Batioglu انجام شد نشان داد که فاکتور پنج لیدن ممکن است یک ریسک فاکتور برای ضایعات چشمی بهجت باشد.<sup>۱۸</sup> توجهات مختلفی جهت توضیح نتایج متفاوت بین وجود فاکتور لیدن و درگیری عروقی در بیماران بهجتی در مطالعات مختلف وجود دارد. از جمله این توجهات می‌توان به هتروژنیسیته آلیلی موجود بین گروه‌های قومی مختلف، اصلاح این ارتباط با سایر فاکتورهای ژنتیک و یا محیطی که بین گروه‌های جمعیتی مورد مطالعه متفاوت می‌باشد، گرایش انتخابی در نمونه‌برداری در گروه‌های کنترل و بیمار، گرایش جمعیتی و تفاوت تظاهرات بالینی بیماری و شیوع فاکتور لیدن در مناطق جغرافیایی مختلف اشاره کرد. در هر حال یکی از مهم‌ترین علل عدم موفقیت در به‌دست آوردن نتایج مشابه در مطالعات ژنتیکی، ناکافی بودن اندازه

هیچ‌گونه ارتباطی بین فاکتور لیدن در بیماران بهجتی با ترومبوز ویریدی عمقی دیده نشد و موتاسیون مذکور ریسک DVT را در بیماران بهجتی افزایش نداد (p=۰/۳۶). بین جهش مذکور و هر کدام از ضایعات عروقی دیگر ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ولی در مورد ارتباط فاکتور لیدن با درگیری اتاق قدامی چشم، مقدار p به‌سمت معنی‌دار شدن تمایل داشت (p=۰/۰۷۱). بین کل ضایعات عروقی و جهش مذکور نیز ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (p=۱). هیچ‌یک از آزمایشات ESR، CRP، RF، آنتی‌کاردیولیپین، HLAB<sub>5</sub> و HLAB<sub>27</sub> ارتباط معنی‌داری با وجود موتاسیون مذکور نداشتند. بیماران از نظر رابطه DVT با سایر علائم بالینی نیز بررسی شدند. تمامی بیماران با DVT تست پاترژمی مثبت داشتند و ۸۵/۷٪ بیماران با DVT درگیری اتاق قدامی داشتند. بین وجود DVT با درگیری اتاق قدامی چشم رابطه آماری معنی‌داری به‌دست آمد (p=۰/۰۳۳). بین وجود DVT و پاترژمی مثبت ارتباط معنی‌داری برقرار نشد ولی مقدار p به معنی‌دار شدن تمایل داشت (p=۰/۰۶). آفت ژنتیال در ۴۲/۹٪ بیماران با DVT دیده شد ولی رابطه معنی‌داری بین DVT و آفت ژنتیال دیده نشد لیکن احتمال آن به معنی‌دار شدن تمایل داشت (p=۰/۰۶).

## بحث

در نتایج به‌دست آمده از تحقیقات ما همان‌طور که ذکر شد هیچ‌گونه ارتباطی بین فاکتور لیدن در بیماران بهجتی با ترومبوز ویریدی عمقی دیده نشد و موتاسیون مذکور ریسک DVT را در بیماران بهجتی افزایش نداد. اما در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ در ترکیه انجام شد نشان داد که فاکتور لیدن نقش مهمی در ایجاد پاترژن ترومبوز در بیماری بهجت دارد.<sup>۹</sup> Gul در سال ۱۹۹۶ مطالعه‌ای روی ۶۴ بیمار بهجتی ترک و ۱۰۷ کنترل جهت بررسی موتاسیون فاکتور پنج لیدن و ارتباط آن با ضایعات عروقی انجام داد. شایع‌ترین ضایعه عروقی در این مطالعه DVT بود. بیماران به دو گروه ۳۲ نفره با DVT و بدون DVT تقسیم شدند. از ۳۲ بیمار بهجتی با DVT، ۱۲ نفر (۳۷/۵٪) و از بیماران بدون DVT فقط سه نفر (۹/۴٪) واجد موتاسیون فاکتور پنج لیدن بودند. از ۱۰۷ کنترل نیز ۱۱ نفر (۱۰/۳٪) واجد این موتاسیون بودند. این مطالعه ارتباط مشخصی بین موتاسیون فاکتور پنج لیدن و ترومبوز ویریدی در بیماران بهجتی نشان داد.<sup>۱۰</sup> Mammo در سال ۱۹۹۷ مطالعه‌ای روی ۲۳ بیمار بهجتی از عربستان

آنتی‌کاردیولیپین و بروز ترومبوز ارتباط مشخصی به‌دست نیامد و از آنجایی که ریسک بروز آمبولی ریه به‌دنبال ترومبوزهای بیماران بهجتی بسیار کم می‌باشد، این فرضیه تقویت می‌گردد که در بیماران بهجتی احتمال بروز ترومبوز به‌دلیل ضایعه سلول‌های اندوتلیال در حضور سایتوکین‌های التهابی می‌باشد و اختلال عوامل انعقادی در بروز ترومبوز در این بیماران نقش اندک دارد. انجام تحقیقات بیشتر در زمینه موتاسیون فاکتور لیدن با علائم بالینی بهجت در جمعیت‌های گسترده‌تر و با همکاری روماتولوژیست، افتالمولوژیست و درماتولوژیست می‌تواند در پی‌گیری بیماران مفید باشد.

نمونه می‌باشد. تاکنون حداکثر تعداد بیماران بهجتی که با درگیری عروقی عمقی (DVT) بررسی شده‌اند فقط ۳۲ نفر بوده‌اند. جهت بررسی ارتباط بین علل ارثی ترومبوژنیک و ترومبوز وریدی عمقی در بیماران بهجتی، گروه بزرگ‌تری از این‌گونه بیماران مورد نیاز است. بنابراین همکاری‌های متقابل بین مراکز متعدد برای یافتن تعداد کافی از بیماران بهجتی الزامی است. مطالعات بعدی با تعداد بیشتر بیماران بهجتی به احتمال وجود ارتباط بین این موتاسیون و درگیری عروقی و همین‌طور درگیری چشمی پاسخ خواهد داد. در نهایت با توجه به این‌که در مطالعه حاضر بین فاکتور لیدن، حضور آنتی‌بادی

## References

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341(17):1284-91.
2. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet disease. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(1):18-22.
3. Davatchi F, Sharam F, Akbarian M, Gharibdoost F, Nadji A, Chams C, et al. Behçet's Disease-Analysis of 3443 cases. *APLAR J Rheumatol* 1997;1:2-5.
4. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al, Inherited thrombophilia: part 1. thromb Haemost 1996; 76:651-62.
5. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369(6475):64-7.
6. Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994;330(8):517-22.
7. شهرام فرهاد. بیماری بهجت. مرکز تحقیقات روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۱۳۷۸.
8. Davatchi F, Shahram F, Akbarian M, Epidemiology of Behçet's Disease in Iran. *APLAR Rheumatol* 1992:95-8.
9. Ateş A, Düzgün N, Ulu A, Tiryaki AO, Akar N. Factor V gene (1691A and 4070G) and prothrombin gene 20210A mutations in patients with Behçet's disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33(3):157-63.
10. Gül A, Ozbek U, Oztürk C, Inanç M, Koniçe M, Özçelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35(11):1178-80.
11. Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, Saour JN. Association of factor V Leiden with Behçet's disease. *J Rheumatol* 1997;24(11):2196-8.
12. Mehmet S, Kahraman T, Suleyman O, Eren E. Factor V Leiden mutation in Behçet's disease. 8<sup>th</sup> Internation congress on Behçet's disease. Italy: Regsio Emilia, 1998.
13. Oner AF, Gürgey A, Gürler A, Mesci L. Factor V Leiden mutation in patients with Behçet's disease. *J Rheumatol* 1998;25(3):496-8.
14. Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, Kondeatis E, Zureikat H, Fayyad F, et al. Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 1999;128(3):352-6.
15. Toydemir PB, Elhan AH, Tükün A, Toydemir R, Gürler A, Tüzüner A, et al. Effects of factor V gene G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, and prothombin gene G20210A mutations on deep venous thrombogenesis in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2000;27(12):2849-54.
16. Espinosa G, Font J, Tàssies D, Vidaller A, Deulofeu R, López-Soto A, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med* 2002;112(1):37-43.
17. Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L, Accardo P, Iorio A, Olivieri I, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behçet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis Rheum* 2004;51(2):177-83.
18. Batioğlu F, Atmaca LS, Karabulut HG, Beyza Sayin D. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in ocular Behçet disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(3):283-5.

## Factor V Leiden mutation in Behcet's disease and the relationship with clinical manifestations

Received: January 12, 2010 Accepted: March 08, 2010

### Abstract

Karim Mowla M.D.<sup>1\*</sup>  
Mehrnosh Zakerkish M.D.<sup>1</sup>  
Alireza Samarbazadeh Ph.D.<sup>2</sup>  
Armaghan Moravej Aleali  
M.D.<sup>3</sup>

1- Department of Rheumatology,  
Golestan Hospital.

2- Department of Virology, School  
of Medicine.

3- Clinical Research Center,  
Golestan Hospital.

Ahwaz Jundishapur University of  
Medical Sciences, Ahwaz, Iran.

**Background:** Behcet's disease (BD) is a multisystemic inflammatory disease with unknown origin characterized by recurrent oral aphthous ulcers, genital, ocular and skin lesions. A single point mutation 1691G to A in the factor V gene increases the risk of venous thrombosis. This study designed to determine factor V Leiden mutation in Behcet's disease, and to find out its relationship with the clinical manifestations in Khuzestan province, Iran.

**Methods:** One hundred patients with Behcet's Disease (44 males and 56 females) based on international diagnostic criteria and 70 healthy subjects were included in the study. Patients and controls were tested for the presence of factor V Leiden mutation using polymerase chain reaction method.

**Results:** The prevalence of factor V Leiden mutation was significantly higher in BD (10 out of 100, 10%) compared with healthy control subjects (1 out of 70, 1.4%), ( $p=0.025$ ). Vascular lesions in this study were deep vein thrombosis (DVT) (7%), subcutaneous thrombophlebitis (5%), stroke (1%) and retinal vasculitis (39%). It was found that there was no association between venous thrombosis and the factor V Leiden mutation in Khuzestanian patients. Also, no association between other vascular lesions and the factor V Leiden mutation was recognized. On the other hand there was a significant association between DVT and anterior uveitis ( $p=0.033$ ).

**Conclusion:** In this study we did not find any association between clinical manifestations in BD patients and factor V Leiden mutation in Khuzestan province, Iran but in BD patients with DVT, factor V Leiden mutation might be a risk factor for the development of anterior uveitis.

**Keywords:** Behcet's disease, factor V Leiden, mutation.

\* Corresponding author: Ahwaz  
Jundishapur University of Medical  
Sciences, Ahwaz, Iran.  
Tel: +98-611-3743013  
email: mowla\_k@yahoo.com