

بررسی میزان HSP-70 بزاقی در بیماران مبتلا به بهجت با ضایعات دهانی فعال و مقایسه آن با افراد سالم

• نیلوفر بنیادی

دانشجوی دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

• دکتر محمدرضا بنیادی

مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دپارتمان ایمونولوژی دانشکده پزشکی تبریز

• دکتر حسین اسلامی

استادیار گروه بیماری‌های دهان و دندان دانشکده دندانپزشکی تبریز

• دکتر علیرضا خبازی

دانشیار گروه روماتولوژی بیمارستان امام رضا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

خلاصه

مقدمه: بیماری بهجت یک بیماری خود ایمن و مزمن است که یکی از علایم اصلی آن، زخم‌های دهانی می‌باشد و از عوامل اصلی اتیولوژی آن، HSP است. HSP ها به مجموع پروتئین‌هایی گفته می‌شود که در شرایط استرس زا در سلول، بیان می‌شوند. HSP-70 یکی از انواع HSP ها می‌باشد که ممکن است یک سایتوکاین پیش التهابی باشد که منجر به تخریب بافتی در این بیماری شود. با توجه به این که مطالعات انجام شده همگی از سرم بیماران بهجت تهیه شده است و مطالعه‌ای در مورد سطح HSP-70 بزاقی در این بیماران (به ویژه با ضایعات دهانی) صورت نگرفته است و همچنین تهیه بزاق افراد از نظر اخلاقی در مقایسه با تهیه سرم آن‌ها کاری غیر تهاجمی و مورد پسند بیماران است، لذا این مطالعه با هدف بررسی میزان سطح HSP-70 در بزاق این بیماران، اجرا و طراحی گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهد، پس از گرفتن نمونه‌های بزاقی بیماران و نیز افراد سالم طی مدت مذکور، با استفاده از روش الایزا و کیت (HANGZHOU ساخت کشور کره) میزان HSP-70 بزاقی اندازه گیری شد. نتایج مطالعه با استفاده از روش‌های آماری توصیفی و آزمون یومن ویتنی برای گروه‌های مستقل آنالیز شد و

نرم افزار مورد استفاده در این پژوهش SPSS.16 بود و مقدار P کمتر از ۰,۰۰۱ معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه ۳۵ بیمار مبتلا به بهجت (با ضایعات دهانی فعال) مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی امام رضا (ع) از آبان سال ۱۳۹۵ تا شهریور سال ۱۳۹۶ و نیز ۷۰ نفر افراد سالم بودند. با میانگین سنی بیماران (۸,۲±۳۷,۷ سال) و میانگین سنی افراد سالم (۳,۳±۹,۳ سال) بود. میانگین میزان HSP-70 بزاقی در گروه بیماران (۴۵,۵۰±۱۷,۵۳ ng/mL) و در افراد سالم (۱۹,۵۸±۵,۲۵ ng/mL) بود. (P<0.001)

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که میزان HSP-70 بزاقی در این بیماران بیشتر از میزان HSP-70 بزاقی در افراد سالم می‌باشد.

کلید واژه‌ها: بیماری بهجت، HSP-70، ضایعات دهانی فعال، سایتوکاین پیش التهابی، بزاق

مقدمه

بیماری بهجت یک بیماری خود ایمن و مزمن است که می‌تواند چندین سیستم بدن را درگیر کند. (۱) علائم اصلی و معیارهای تشخیصی بیماری بهجت شامل زخم دهانی، زخم ژنیتال، ابتلای چشمی، ضایعات جلدی به

صورت آکنه، اریتم ندوزوم و فولیکولیت کاذب و بیماری عصبی و عروقی می‌باشد. زیانبارترین عارضه آن ضایعات چشمی است که می‌تواند منجر به کوری بیمار گردد. بیماری بهجت معمولاً بین دهه سوم و چهارم زندگی ظاهر می‌شود، اغلب قبل از بلوغ یا بعد از دهه پنجم زندگی بروز می‌کند. ابتلا در سنین پایین‌تر با تظاهرات بالینی شدیدتر و مرگ و میر همراه است. بیماری بهجت همچنین به عنوان بیماری جاده ابریشم شناخته می‌شود، زیرا شیوع این بیماری در کشورهایی که در طول جاده ابریشم هستند از جمله ایران و به ویژه ترکیه بیشتر است. در حال حاضر هیچ ابزار مشخص تشخیصی یا بیومارکر سرم برای شناسایی و تعیین شدت بیماری بهجت وجود ندارد. تعیین پیش آگهی قطعی دشوار است. روش‌های درمان غیر اختصاصی هستند و هدف آن‌ها کاهش علائم بالینی و کنترل پیشرفت و شدت بیماری است. درمان بیماری معمولاً شامل داروهای ضد التهابی سیستمیک و یا داروهای تنظیم کننده سیستم ایمنی می‌باشد. (۳)

در حال حاضر هیچ ابزار مشخص تشخیصی یا بیومارکر سرم برای شناسایی و تعیین شدت بیماری بهجت وجود ندارد. تعیین پیش آگهی قطعی دشوار است. معمولاً با حذف علائم بیماری دیگر حتی زمانی که علامت‌های سه‌گانه مشهود است، تشخیص بیماری بهجت دشوار می‌باشد. براساس آن که تست تشخیصی هدفمند برای بیماری بهجت وجود ندارد، تشخیص علائم بالینی چالش برانگیز است، به ویژه هنگامی که علائم غیر همزمان باشد. (۴) اندازه گیری سطوح مختلف مارکرهای التهابی در بیماری بهجت از حساسیت خوبی (Sensitivity) برخوردار بوده ولی ویژگی (Specificity) کمتری دارند از جمله پروتئین واکنش پذیر (CRP)، میزان رسوب دهی اریتروسیت، تعداد لکوسیت‌های محیطی و پلاکت و سیتوکاین‌های سرم (8-IL-6، IL-1 β ، IFN- γ ، TNF- α). (۳)

علت بیماری بهجت ناشناخته است و مانند سایر بیماری‌های خود ایمن ممکن است در اثر تماس با عوامل محیطی مانند عفونت‌های ویروسی و باکتریایی در یک زمینه ژنتیکی مستعد ایجاد شود. (۱) فرضیه‌های مختلف اثبات می‌کنند که در اتیولوژی بیماری بهجت، عواملی

از جمله عوامل ایمنی ذاتی و سازگار و همچنین عوامل محیطی تأثیر گذار می‌باشند. Hulus Behcet چهار فرضیه اصلی در پاتوژنز بیماری بهجت ارائه داده است: ۱- عوامل باکتریایی (استرپتوکوک) به عنوان عامل پیش زمینه، ۲- عوامل ویروسی، ۳- پروتئین شوک حرارتی (HSP) به طور غیر مستقیم) و ۴- واکنش‌های متقاطع یا عوامل تقلید مولکولی (۲-۳).

پروتئین‌های شوک حرارتی (HSP: Heat Shock Proteins) به مجموع پروتئین‌هایی گفته می‌شوند که در شرایط استرس زا در سلول بیان می‌گردند. نقش این پروتئین‌ها جلوگیری از تغییر ساختار پروتئین‌های تحت عوامل استرس زا می‌باشند. این پروتئین‌ها در همه سلول‌های زنده در وضعیت متصل یا غیر متصل به پروتئین‌ها وجود دارند. پروتئین‌های شوک حرارتی در عملکرد سلول‌های سیستم ایمنی نقش دارند. (۱) این پروتئین‌ها به ۵ دسته اصلی تقسیم بندی می‌شوند که یکی از آن‌ها HSP-70 می‌باشد. طبق مطالعات انجام شده، HSP-70 نسبت به سایر HSP ها، نقش مهم‌تری را در پاتوژنز بیماری بهجت ایفا می‌کند. با این وجود هنوز مکانیسم فعالیت آن، به طور کامل شناخته نشده است. ولی نظریه‌هایی مکانیسم پاتوژنز HSP در این بیماری را بیان می‌کند. مکانیسم پاتوژنز HSP بر پایه نظریه مولکول‌های تقلیدی (molecular-mimicry) در بیماران بهجت، برای اولین بار توسط Lehner et al مطرح شد. HSPها (از جمله: HSP-60) با توجه به شباهت آن‌ها با پروتئین‌های بیماریزا در این زمینه، به عنوان عامل اتیولوژی پیشنهاد شده است.

طبق نظریه واکنش‌های متقاطع (Crossreaction)، سلول‌های T تحریک شده توسط عوامل میکروبی، باعث پاسخ HSP می‌شود و به عنوان trigger عمل می‌کند. Matzinger پیشنهاد داد که پاسخ‌های ایمنی در شرایطی مشابه بیماری بهجت، از طریق یک آبشار مصنوعی مستمر در نتیجه سیگنال‌های منتشر شده توسط سلول‌های میزبان آسیب دیده ایجاد می‌شود این واکنش «مدل خطر»، (Danger model) پیشنهاد می‌کند که سیستم ایمنی، بیش از حد به محرک‌های محیطی واکنش نشان می‌دهد. HSP توسط گیرنده‌های Toll-like (TLR) شناسایی می‌شوند و



مواد و روش کار

در یک مطالعه مورد-شاهد به بررسی میزان HSP-70 بزاقی تمام بیماران مبتلا به سندرم بهجت با ضایعات دهانی مراجعه کننده به تعداد ۳۵ نفر (دارای شرایط مورد نظر براساس چک لیست و بر اساس معیار تشخیص پزشک متخصص) به درمانگاه تخصصی روماتولوژی مرکز آموزشی درمانی امام رضا، مورد بررسی قرار گرفته است. بنابراین نمونه گیری به صورت تمام شماری انجام گرفت. حجم نمونه‌های افراد سالم مورد بررسی دو برابر حجم نمونه‌های افراد بیمار در نظر گرفته شد.

معیارهای ورود به مطالعه برای گروه بیمار شامل: ۱- میانگین سنی ۷۰-۳۰ سال، ۲- تمایل برای شرکت در مطالعه، ۳- تمام بیماران مبتلا به بهجت که معیارهای بین‌المللی تشخیص بیماری را دارند. ۴- تمام بیماران مبتلا به بهجت که اولین بار به روماتولوژیست مراجعه کرده‌اند و هیچ دارویی جهت درمان دریافت نکرده‌اند. (۱-۲)

معیارهای ورود به مطالعه برای گروه دوم (افراد سالم) شامل: ۱- داشتن سلامت نسبی کامل و بدون هر گونه بیماری سیستمیک و بیماری بهجت، ۲- میانگین سنی ۷۰-۳۰ سال، ۳- تمایل برای شرکت در مطالعه، ۴- گروه کنترل باید فاقد هرگونه عفونت و بیماری‌های اتوایمیون باشد. (۱۱)

معیارهای خروج از مطالعه برای هر دو گروه شامل: ۱- افراد مبتلا به دیابت، بدخیمی فعال و گرمادگی، ۲- افراد مبتلا به سایر بیماری‌های خود ایمنی و افراد تحت استرس‌های شدید، ۳- مبتلایان به بهجت که تحت درمان قرار داشتند، ۴- بیماران با سابقه بیماری سکت قلبی و عفونت‌های فعال و ۵- مصرف هرگونه دارو (۱-۲)

روش نمونه گیری بزاق بر اساس روش نوازش انجام گرفته است. (۱۶) پس از گرفتن نمونه‌ها، میزان HSP-70 با استفاده از روش الیزا و کیت HANGZHOU (ساخت کشور کره) اندازه گیری شد.

روش تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

نتایج مطالعه با استفاده از روش‌های آماری توصیفی (میانگین- انحراف معیار، فراوانی- درصد) گزارش شد.

به عنوان یک اندوژن "سیگنال خطر" برای سیستم ایمنی همراه با آزاد شدن سریع سیتوکاین‌های التهابی و افزایش پاسخ‌های تطبیقی Th-1 می‌باشد. شناخت دقیق نقش HSP در بیماری بهجت می‌تواند راهگشای شناسایی درمان‌های کم خطرتر با استفاده از اثر تنظیم کنندگی ایمنی HSP باشد. (۵-۶)

مطالعه صاحب‌باری و همکارانش نیز به بررسی سطح سرمی HSP-70 و آنتی بادی ضد آن به روش الیزا در بیماران بهجت با و بدون یوئیت پرداخت. نتایج آن مطالعه حاکی از آن بود که سطح سرمی HSP-70 در بیماران بهجت با یوئیت از بیماران بهجت بدون یوئیت و یوئیت ایدیوپاتیک بالاتر است و می‌توان چنین نتیجه گرفت که HSP-70 یک شاخص حساس برای تشخیص یوئیت بهجت است. (۲)

در مطالعه دیرسینکلی و همکارانش در سال ۲۰۰۸ که به بررسی سطح سرمی HSP-70 و Anti HSP-70 در بیماران مبتلا به بهجت پرداختند. نتایج حاصل از آن بود که سطح متوسط HSP-70 سرم در بیماران مبتلا به بهجت به میزان قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود. (۹) در نهایت مطالعه Deniz E و همکاران که به بررسی تغییر بیان HSP-60 در افراد مبتلا به بیماری بهجت با ضایعات (دهانی) زخم آفت راجعه (RAS=Recurrent Aphthous Ulcer) پرداخته بودند، نشان داد که HSP-60 می‌تواند عامل اتیولوژی مزمن در ضایعات التهابی بیماران مبتلا به بهجت باشد. (۱۵)

هدف از این مطالعه اندازه گیری سطح HSP-70 بزاقی در بیماران بهجت با ضایعات دهانی می‌باشد و با توجه به این که مطالعات ذکر شده همگی از سرم بیماران بهجت تهیه شده است و مطالعه‌ای در مورد سطح HSP-70 بزاقی در این بیماران (به ویژه با ضایعات دهانی) صورت نگرفته است و همچنین تهیه بزاق افراد از نظر اخلاقی در مقایسه با تهیه سرم آن‌ها کاری غیرتهاجمی و مورد پسند بیماران است، لذا این مطالعه با هدف بررسی میزان سطح HSP-70 در بزاق این بیماران، اجرا و طراحی گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۵ بیمار مبتلا به بهجت درمان نشده (با ضایعات دهانی فعال) مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی امام رضا (ع) از آبان سال ۱۳۹۵ تا شهریور سال ۱۳۹۶ و ۷۰ نفر گروه کنترل (افراد سالم) مورد بررسی قرار گرفته و نتایج زیر به دست آمد:

اطلاعات دموگرافیک

سن مراجعه کنندگان: میانگین سنی بیماران بررسی شده $37,7 \pm 8,2$ سال بود. کمترین سن ۳۰ سال و بیشترین سن ۵۷ بود. در گروه کنترل میانگین سنی $35 \pm 9,3$ سال بود. کمترین سن ۳۰ و بیشترین سن ۵۰ بود. (جدول شماره ۲-۴)

جنس: در گروه بیماران مبتلا به بهجت درمان نشده ۲۳ نفر (۶۵,۷٪) مرد و ۱۲ نفر (۳۴,۳٪) زن بودند. (جدول شماره ۱-۴)

در گروه کنترل نیز ۴۳ نفر (۶۱,۴٪) مرد و ۲۷ نفر (۳۸,۶٪) زن بودند. (جدول شماره ۲-۴)

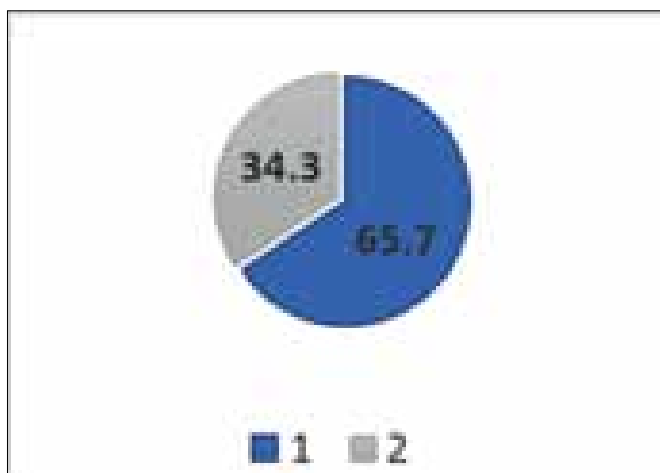
جهت مقایسه میزان HSP-70 بزاقی در بیماران مبتلا به بهجت با ضایعات دهانی فعال و افراد سالم، از آزمون یونی ویتنی (U Mann Whitney) برای گروه‌های مستقل استفاده شد. نرم افزار مورد استفاده SPSS.16 بود. مقدار P کمتر از ۰,۰۰۱ معنی دار تلقی گردید.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه سعی گردید تمامی اصول اخلاقی مرتبط با پژوهش بر روی نمونه‌های بزاقی انسانی تا حد ممکن رعایت گردد. بدین گونه که شرکت تمامی افراد در این مطالعه با اخذ رضایت نامه کتبی بوده و از طرف دیگر هیچ گونه مداخله درمانی غیرضروری برای آنان صورت نگرفت. لذا انجام این مطالعه هیچ گونه اثر سوء بر روی بیماران و روند درمانی آنها نداشت. لازم به ذکر است که تأییدیه کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره کد اخلاقی (IR.TBZMED.REC.1396.649) نیز اخذ شده است.

جدول ۱-۴: توزیع فراوانی مبتلایان به بهجت براساس جنسیت

جنسیت	تعداد	درصد
مرد	۲۳	۶۵,۷٪
زن	۱۲	۳۴,۳٪
کل	۳۵	۱۰۰٪

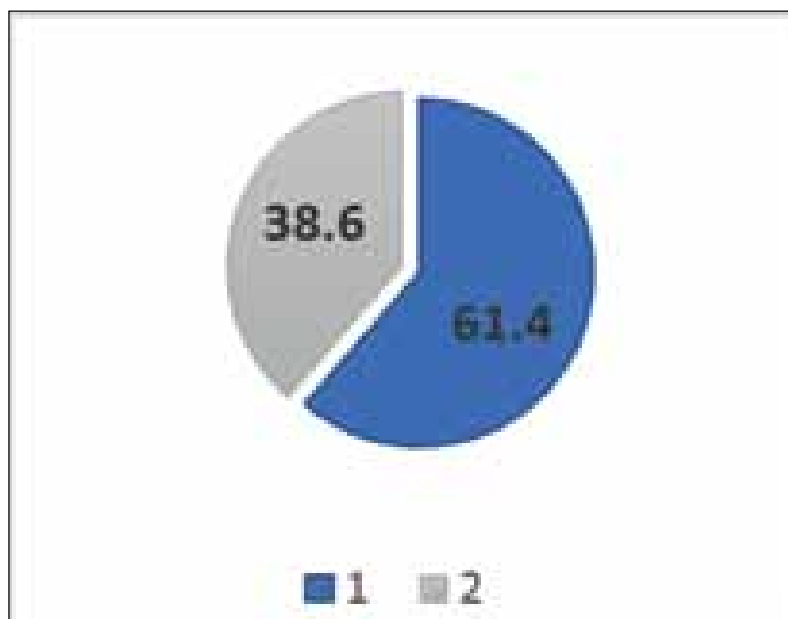


نمودار ۱-۴: توزیع فراوانی مبتلایان به بهجت براساس جنسیت



جدول ۲-۴: توزیع فراوانی گروه کنترل براساس جنسیت

جنسیت	تعداد	درصد
مرد	۴۳	۶۱,۴٪
زن	۲۷	۳۸,۶٪
کل	۷۰	۱۰۰٪



نمودار ۲-۴: توزیع فراوانی گروه کنترل براساس جنسیت

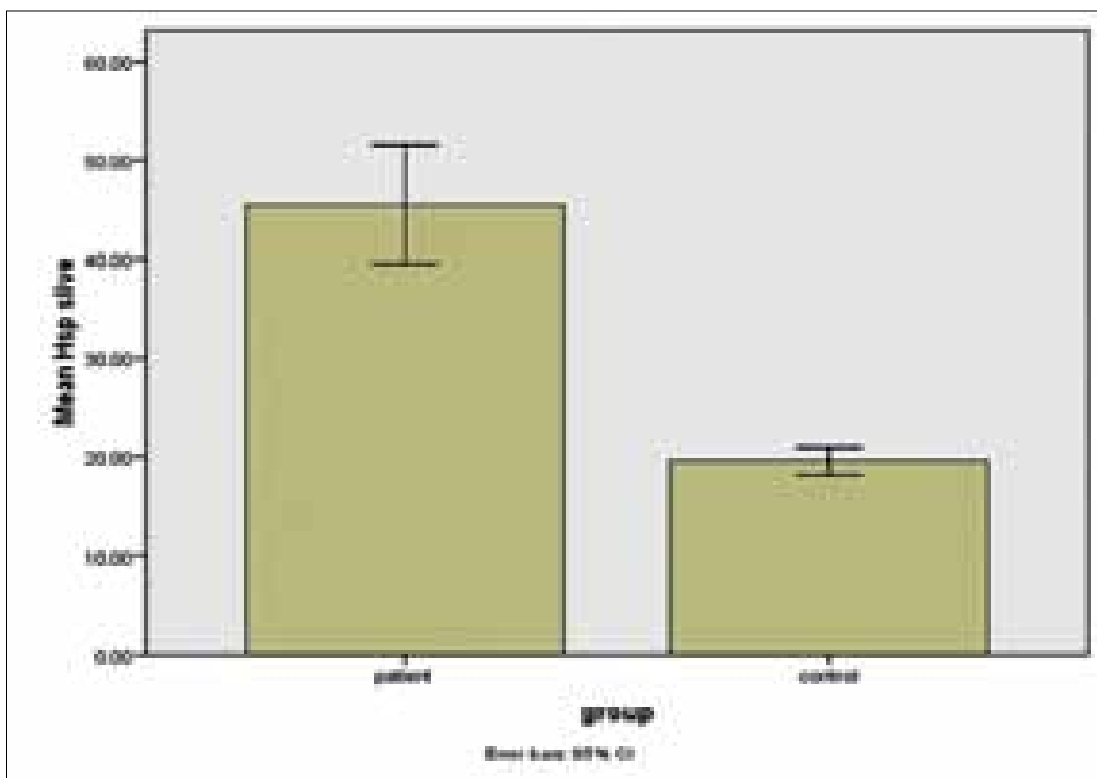
نتایج آزمایشگاهی اندازه گیری سطح HSP بزاقی در بیماران و گروه کنترل مورد مطالعه نشان داد که غلظت HSP در گروه بیماران به طور متوسط 45.5 ± 17 (ng/mL) و در گروه کنترل 19.5 ± 5.2 (ng/mL) می باشد (جدول ۳).

جدول ۳-۴: نتایج آزمایشگاهی سطح HSP بزاقی در بیماران و گروه کنترل مورد مطالعه

غلظت HSP (ng/mL) $M \pm Sd$	گروه ها
45.50 ± 17.53	بیماران
19.58 ± 5.25	کنترل

گفت که سطح HSP بزاقی در بیماران بهجت در مقایسه با گروه کنترل به صورت واضح افزایش یافته است. (نمودار یک Error Bar)

آنالیز آماری با U Mann whitny test نشان داد که اختلاف بین دو گروه بیمار و کنترل معنی دار می باشد. ($P < 0.001$) به عبارت دیگر می توان



نمودار ۳-۴: نمودار (Error Bar) مقایسه نتایج سطح HSP بزاقی در بیماران و گروه کنترل مورد مطالعه

بحث

بیماری بهجت یک بیماری خود ایمن و مزمن است که یکی از علایم اصلی آن، زخم‌های دهانی می‌باشد و از عوامل اصلی اتیولوژی این بیماری، HSP می‌باشد. HSP-70 یکی از انواع HSP ها می‌باشد که ممکن است یک سایتوکاین پیش التهابی باشد که منجر به تخریب بافتی در این بیماری شود. (۱،۲،۴) همچنین HSP-70 نقش بارزی در پاتوژنز ضایعات دهانی از جمله: زخم‌های راجعه دهانی (RAS)، لیکن پلان، پمفیگوس، پمفیگوئید، لکوپلاکیا، ضایعات دیسپلازی و ... دارد. در واقع HSP-70 در روند ایجاد ضایعات دهانی به ویژه در بیماری بهجت، نقش دارد. (۷،۸،۱۱-۱۵)

در این مطالعه که با هدف بررسی میزان HSP-70 بزاقی در بیماران مبتلا به بهجت درمان نشده با ضایعات دهانی فعال فعال مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی امام

رضا (ع) تبریز از آبان ماه سال ۱۳۹۵ تا شهریور ماه سال ۱۳۹۶، انجام پذیرفت. در مطالعه بیرتاس آتسوگلو و همکاران در ترکیه، در سال ۲۰۰۸، از مجموع ۶۲ بیمار مبتلا به بهجت براساس معیارهای بین المللی ISG مراجعه کننده به بیمارستان دانشگاه علوم پزشکی Marama، با تعداد ۲۳ مرد و ۳۹ زن (میانگین سنی ۳،۳±۱۱ سال)، گزارش شده است که میزان HSP-70 سرم در این بیماران (۱،۱۲ ±۰،۸۶ ng/mL) نسبت به گروه کنترل (۰،۴۶±۰،۶۷ ng/mL)، افزایش مشخصی وجود دارد. (P< 0.001) (۱۰).

در مطالعه صاحباری و همکاران در مشهد، از مجموع ۵۳ بیمار مبتلا به بهجت طبق معیارهای بین المللی ISG (۲۶ مورد با درگیری چشمی) نشان داد که میزان HSP-70 سرمی در بیماران بهجت (۴،۸۴ ±۴،۲۱ ng/mL)



افزایش ۷۲٪ ای میزان HSP ۷۰ گزارش شده است.
(P=0.012) (۱۷).

در مطالعه Nutan Tyagi و همکاران، از مجموع ۳۰ مورد با ضایعات دهانی لیکن پلان، افزایش ۴۰,۲۳٪ ای میزان HSP-70 گزارش شده است. این مطالعه بیان کرده است که HSP-70 در روند پاتورنیز لیکن پلان دهانی نقش دارد. (P<0.001) (۱۸).

نتیجه گیری

در این مطالعه، ۳۵ بیمار مبتلا به بهجت درمان نشده (با ضایعات دهانی فعال) مراجعه کردند. نتایج نشان داد که میزان HSP-70 بزاقی در این بیماران (ng/mL) 45.50 ± 17 بیشتر از میزان HSP-70 بزاقی در افراد سالم (گروه کنترل) 19.5 ± 5.2 (ng/mL) می‌باشد. (P<0.001) نتایج این مطالعه نشان داد که میزان HSP-70 بزاقی در بیماران مبتلا به بهجت درمان نشده با ضایعات دهانی فعال بیشتر از میزان HSP-70 بزاقی در افراد سالم می‌باشد.

پیشنهادات

با توجه به عدم وجود مطالعه مشابه، یافته‌های این مطالعه (که میزان این بیومارکر بزاقی با شدت و بروز ضایعات دهانی ارتباط مستقیم دارد) می‌تواند در برنامه ریزی‌های درمانی به کار گرفته شود، لذا پیشنهاد می‌شود: در مطالعه کار آزمایشی بالینی دیگری با طراحی آنتی‌بادی‌های ضد HSP-70، نقش این آنتی‌بادی‌ها در درمان بیماران بهجت و ضایعات دهانی از جمله لیکن پلان و ... بررسی شود. علاوه بر HSP-70، نقش سایر اعضای خانواده HSP در بزاق و سرم بیماران بهجت و لیکن پلان بررسی شود.

افزایش می‌یابد. (P<0.001) (۲).

در مطالعه میرفیضی و همکاران در مشهد، از مجموع ۶۸ بیمار مبتلا به بهجت (۳۱ نفر با درگیری چشمی) گزارش شده است که میزان HSP-27 سرمی در بیماران بهجت (ng/mL) 4.28 ± 0.7 ، افزایش قابل توجهی وجود دارد. (P<0.001) (۱).

در مطالعه Peng chena و همکاران، ۵۲ نفر از ۹۱ بیمار مبتلا به بهجت، افزایش ۵۷٪ ای میزان HSP-27 گزارش شده است. (P<0.0001) (۴).

در مطالعه E.Albanidou و همکاران، از مجموع ۴۵ بیمار دارای ضایعات لیکن پلان دهانی و ۳۵ نفر در گروه کنترل گزارش شده است که میزان HSP-70 سرمی در افراد با ضایعات دهانی لیکن پلان (ng/mL) 3.8 ± 0.4 بیشتر از میزان آن در گروه کنترل (ng/mL) 2.04 ± 0.3 می‌باشد. (P<0.005) (۱۱).

در مطالعه Sugerman و همکاران، از مجموع ۳۰ بیمار با ضایعات دهانی لیکن پلان، گزارش شده است که میزان HSP-70 سرمی در این بیماران (ng/mL) 2.181 ± 0.01 بیشتر از میزان HSP-70 سرمی در افراد گروه کنترل (ng/mL) 1.07 ± 0.01 می‌باشد. (P<0.001) (۸).

در مطالعه HUANG.Fong و همکاران در چین، گزارش شده است که میزان HSP-70 در افراد با ضایعات دهانی پمفیگوس بیشتر از افراد گروه کنترل می‌باشد. HSP-70 نقش بارزی در تشخیص پمفیگوس دارد. (P<0.005) (۷).

در مطالعه Panel.J و همکاران، ۳۸ نفر از ۴۲ نفر با ضایعات دیسپلازی لکوپلاکیا، افزایش ۵۹٪ ای HSP-70 و ۹۲ نفر از ۱۲۵ نفر مبتلا به SCC دهانی،

References

- 1- زهرا میرفیضی - زید زره ساز - حبیب اله اسماعیلی - مریم صاحباری / بررسی ارتباط بین سطح سرم HSP27 در بیماران با و بدون یوئیت مبتلا به بیماری بهجت/ مقاله ۱، دوره ۵۷، شماره ۶، آذر ۱۳۹۳، صفحه ۷۵۰-۷۴۴.
- 2- M.Sahebari, K.Hashemzadeh, M.Mahmoudi, Z.Saremi, Z.mirfeizi/ *Diagnostic Yield of Heat Shock Protein 70(HSP-70) and Anti HSP-70 in Behcet –Induced Uveitis/Scandinavian Journal of Immunology.2013, 77:S 476-481.*
- 3- Mohamad J. Zeidan, David Saadoun, Marlene Garrido, David Klatzmann, Adrien Six, and Patrice Cacoub. *Behçet’s disease physiopathology. Auto-Immunity Highlights. 2016 Dec; 7(1): 4.*
- 4- Peng-Chena, LiliShia, YunJianga, YutingJi, HaiYan, ShutaoSun, YipingXun, Guangyu Chen, XiaoxuWang, WeiyangChen, HongwuDu. *Identification of heat shock protein 27 as a novel autoantigen of Behçet’s disease. Biochemical and Biophysical Research Communications.24 January 2015, Pages 866-871.*
- 5- Li Z1, Srivastava P. *Heat-shock proteins. Current Protocols in Immunology. 2004 Feb; Appendix 1: Appendix 1T.*
- 6- Santoro MG (January 2000). “Heat shock factors and the control of the stress response”. *Biochemical Pharmacology. 59 (1): 55–63.*
- 7- HUANG Fang; WEI Ya-feng; JIN Yao-feng; ZHOU Shu-ru; LUO Yan-ni/ *The Clinical Significance of Heat Shock Protein 70 in Pemphigus/The Chinese Journal of Dermatovenereology, 2015-08(S 790-793).*
- 8- Sugerman PB, Savage NW, Xu LJ, Walsh LJ, Seymour GJ/ *Heat shock protein expression in oral lichen planus / J Oral Pathol Med, 1995 Jan;24(1):S 1-8.*
- 9- Direskeneli H, Ergun T, Yavuz S, Inana N, BirtasAtesoghi G/ *Serum level of free heat shock protein 70 and anti HSP70 are elevated in Behçet’s disease/ Clin Exp Rheumatol 2008; 26(Suppl. 50):S 96-98.*
- 10- Birtas-Atesoglu E, Inanc N, Yavuz S, Ergun T, Direskeneli H/ *Serum levels of free heat shock protein 70 and antiHSP70 are elevated in Behçet’s disease/ Clin Exp Rheumatol,2008 Jul-Aug;26 (4 Suppl 50):S96-98.*
- 11- E.AlbanidoFaramaki,D.Andreadis,A.Poulopoulos,K.Faramaki,A.Markopoulos/Serum level of Heat shock protein-70 in patient with oral lichen planus/ *Balkan Journal of Dental Medicine.2015-007:S 106-108.*
- 12- J kaur, A Srivastava, R.Ralhan/ *Expression of 70-KDa heat shock protein in oral lesion:Marker of biological stress or pathogenicity/Journal oral oncology.1998;34(6): S 496-501.*
- 13- Nelson T. Miyamoto Jr, Ricardo Carneiro Borra, Marilda Abreu, Luc Louis Maurice Weckx, Marcello Franco/ *Immune-expression of HSP27 and IL-10 in recurrent aphthous ulceration/J Oral Pathol Med.2008;37:S 462–467.*
- 14- Stefan Tukaj, Konrad Kleszczynski, Katerina Vafia, Stephanie Groth, Damian Meyersburg/ *Aberrant Expression and Secretion of Heat Shock Protein90 in Patients with Bullous Pemphigoid/Journal Plos ONE.2013;8(7): e 70496.*
- 15- Deniz E, Guc U, Buyukbabani N, Gul A/ *HSP-60 expression in recurrent oral ulcerations of Behçet’s disease/Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.2010;110(2):S 196-200.*
- 16- M Navazesh, *AnnNYAcad. Sci 694.1993 sep 20:S 72-77.*
- 17- panel J, Kaura A, Srivastava R, Ralhana. *Expression of 70-kDa heat shock protein in oral lesions: marker of biological stress or pathogenicity. Oral Oncology November 1998, Pages 496-501.*
- 18- Nutan Tyagi, Devi Charan Shetty, Aadithya B Urs. *Altered expression of HSP70 in oral lichen planus. J Oral and Maxillofacial Pathol.2012 May-Aug;16(2):189-194.*

