

مرور سیستماتیک و متاآنالیز شیوع بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر در ایران

بیژن احمدی^۱، پژمان باقری^۲، مطهره ظاهر آراء^۳

^۱ استادیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
^۲ گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران
^۳ گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

بررسی های متنوعی از شیوع بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر در ایران وجود دارد که بطور عمده، شیوع این بیماری و ارتباط آن با عوامل مختلف را بررسی کرده اند. به منظور کسب چشم انداز بهتری از شیوع این بیماری در ایران و هتروژنیتهی آن در مناطق مختلف، تمام بررسی های موجود بصورت نظام مند مرور، یافته های آنها با روش فراتحلیل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

روش بررسی:

تمام مقاله های منتشر شده در مجلات ایرانی و بین المللی، گزارش نهایی طرح های پژوهشی و مقالات مرتبط ارائه شده در کنگره ها، و نیز پایان نامه های دانشجویی، با استفاده از کلید واژه های استاندارد و حساس مرور شدند. سپس تمام مقالات منتشر شده در این زمینه در کشور که دارای معیارهای ورود به پژوهش بودند، پس از کنترل کیفی، با استفاده از مدل تصادفی، وارد فرآیند فراتحلیل گردیدند.

یافته ها:

در ۷ پژوهش کمترین و بیشترین شیوع بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر ۲/۵۹٪ و ۱۳/۵٪ محاسبه شد و برآورد شیوع کلی این بیماری بر اساس مدل ثابت (fix effect)، ۶/۲۶٪ با شاخص هتروژنیتهی برابر با $Q=13/74$ و $I^2=52/05$ و $t^2=56$ و ضریب اطمینان ۹۹٪ ($X^2=16/8$) و به دلیل هتروژنیتهی بالا بر اساس مدل تصادفی (random effect) میزان شیوع کلی و نهایی بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر برابر ۵۹/۷ درصد با شاخص هتروژنیتهی برابر با $Q=2/05$ و $t^2=0$ و $I^2=19$ و دامنه اطمینان ۹۵٪ ($CI=7/23-8/07$) محاسبه گردید. هم چنین با استفاده از روش متارگرسیونی عوامل اصلی ایجادکننده ی عدم تجانس، متغیرهای مکان، زمان و جنسیت بیماران معرفی شدند. ($p<0/01$)

نتیجه گیری:

با توجه به اینکه شیوع بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر در کشور بالاست، باید با اقدامات دانش و پژوهش محورانه سطح کلی بهداشت در کشور را ارتقا داد و روز به روز در مسیر افق چشم انداز منشور سلامت جهانی و کشور پیش رفت و متعالی تر نمود.
کلید واژه: شیوع، بیماری سلیاک، سندرم روده تحریک پذیر، مدل تصادفی، ایران

گوارش / دوره ۱۹، شماره ۴ / زمستان ۱۳۹۳ / ۲۴۹-۲۴۲

زمینه و هدف:

سندرم روده تحریک پذیر (Irritable Bowel Syndrome) یک

نویسنده مسئول: مطهره ظاهر آراء

دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، معاونت آموزشی و پژوهشی

تلفن و نامبر: ۰۳۴۸-۲۳۱۸۰۸۴

پست الکترونیک: mzaherara@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۵/۱۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۳/۸/۱۹

تاریخ پذیرش: ۹۳/۸/۲۰

اختلال کارکردی روده است که مشخصه آن تغییر در اجابت مزاج و درد یا ناراحتی شکمی در غیاب اختلالات ساختاری قابل شناسایی است. IBS یکی از شایعترین اختلالات بالینی و جزو ناشناخته ترین آنها می باشد. ۲۰-۱۰ درصد از بزرگسالان و نوجوانان در سراسر دنیا علائم و نشانه هایی دارند که با IBS منطبق است و اکثر مطالعات شیوع بیشتر آن را در زنان نشان می دهند. (۳-۱) در میان انواع گوناگون و متنوع بیماری ها، بیماری IBS شکایات شایع و علت مراجعه بسیاری از بیماران به درمانگاه گوارش است که حدود نیمی از مراجعه کنندگان را به خود اختصاص می دهد. (۵و۴) امروزه تشخیص این بیماری بر اساس معیار Rome III صورت می گیرد. (۶)

را در اصفهان ۲/۵۹ درصد گزارش کردند. (۱۸) در سال ۱۳۸۹ در اردبیل دکتر هوشیار و همکاران، میزان شیوع بیماری را به میزان ۱۳/۵٪ گزارش کردند که بالاتر از دیگر مطالعات انجام شده در سایر نقاط کشور می باشد. (۱۹) همچنین در سال ۱۳۸۹، اخوندی میبیدی و همکاران در یزد این شیوع را ۳/۲٪ گزارش کردند. (۲۰) علیرضا بخشی پور و همکاران در ۱۳۹۰ در مطالعه ای که بر روی همین بیماران در زاهدان به انجام رساند، شیوع این بیماری را در این منطقه ۵/۵ درصد گزارش کرد. (۲۱) و در مطالعه ای که دکتر علی جعفری حیدرلو و همکاران در سال ۱۳۹۲ بر بررسی فراوانی نسبی بیماری سلیاک در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر با تابلوی اسهال غالب در ایلام انجام دادند، شیوع این بیماری را ۵/۷ درصد گزارش کردند. (۲۲) در نهایت در آخرین مطالعه که احمدی و همکاران در کرمان در سال ۱۳۹۲ انجام دادند، شیوع این بیماری را ۵/۹ درصد گزارش کردند. (۲۳)

مرور ساده مستندات نشان می دهد فراوانی گزارش شده بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک در کشور بسیار متفاوت است، بنابراین مرور ساختاریافته ی تمام مستندات و ترکیب آنها می تواند سبب ایجاد تصویر کاملتری از ابعاد این مشکل در جامعه ایرانی گردد، و همچنین میزان استفاده از بهترین و باکیفیت ترین مستندات موجود را افزایش دهد. در واقع تنها هدف این پژوهش، تعیین برآورد جامعی از میزان شیوع بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک در ایران و همچنین تعیین عامل یا عواملی که سبب ایجاد برآوردهای متفاوت از این شیوع در قالب پژوهش های اولیه شده اند. با توجه به انجام بررسی های متعدد با یافته های مختلف در کشور، در این پژوهش به صورت نظام مند، یافته های پژوهش ها را مرور، داده های آنها را با یکدیگر ترکیب کرد و تخمین دقیقتری از بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک و عوامل موثر بر آن را تعیین کرد.

روش بررسی :

پژوهش حاضر یک فراتحلیل شیوع بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر در ایران است، که به روش مرور مستندات و متآنالیز منابع موجود انجام گرفته است. برای یافتن بررسی های انجام شده در کشور از مقاله های چاپ شده در مجلات داخلی و خارجی مانند همایش ها و پایان نامه های موجود در بانک های اطلاعاتی Magiran، Science Direct، Iranmedex، SID استفاده شده است. در جستجوی مقاله ها به طور عمده با استفاده از جستجوی سیستماتیک کلیدواژه های عمومی مثل بیماری سلیاک (Celiac disease)، سندرم روده تحریک پذیر (Irritable Bowel Syndrome) IBS و شیوع (Prevalence) OR فراوانی (Frequency) بهره جسته است. علاوه بر این فهرست مطالب (bibliography) مطالعات مشخص شده مورد غربالگری برای یافتن مطالب مربوطه قرار گرفتند.

از سوی دیگر، بیماری سلیاک یا انتروپاتی حساس به گلوتن یک بیماری نسبتاً ناشایع دستگاه گوارش است. در مبتلایان به بیماری سلیاک، گلوتن (پروتئینی که در گندم وجود دارد) سبب آسیب روده کوچک شده و نهایتاً جذب مواد مغذی را با مشکل مواجه می کند. آسیب به روده کوچک در بیماری سلیاک منجر به یک کاهش فعالیت دی ساکاروزها و از همه بیشتر لاکتاز می گردد به نحوی که مصرف شیر بعد از آن ممکن است باعث افزایش درد شکم و اسهال گردد. (۸و۷)

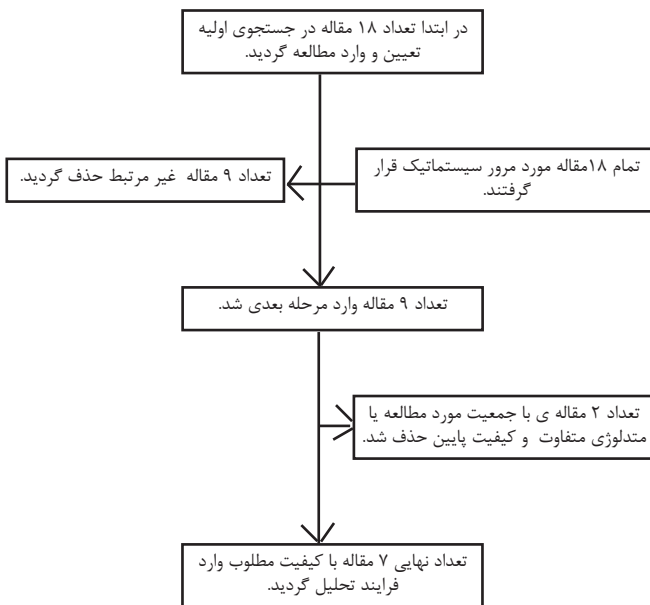
همچنین در سده ای از بیماران IBS مبتلا به سلیاک هستند که می توانند فقط علایمی شبیه بیماری IBS داشته باشد و یا اینکه علاوه بر آن دچار عوارض بیماری سلیاک (عوارضی مانند سو جذب برخی ریز مغذی ها، اسهال، کاهش وزن و لنفوم T-cell روده باریک، و بسیاری دیگر از عوارض سیستمیک مثل استوپروز و ...) بشوند که درمانی جز تغییر رژیم غذایی (رژیم فاقد گلوتن) نداشته و باعث توقف بسیاری از علائم گوارشی و غیر گوارشی در این دسته از بیماران می شود. (۹) تشخیص بیماری سلیاک بر اساس وجود آنتی بادی مثبت Anti TTG IgA Ab (که تست بسیار حساس و اختصاصی است) می باشد که در صورتی که این تست مثبت باشد نمونه برداری از بولب و قسمت دوم دئودنوم در زمان آندوسکوپی صورت می گیرد و در صورتی که پاتولوژی منطبق بر سلیاک باشد تشخیص قطعی سلیاک داده می شود. (۱۰-۱۲) توصیه شده است که در بیماران سندرم روده تحریک پذیر اگر شیوع سلیاک بالای یک درصد باشد لازم است در تمام بیماران روده تحریک پذیر تست های تشخیصی سلیاک انجام گیرد (۱۳)، زیرا سلیاک ممکن است علایمی کاملاً شبیه علائم IBS داشته باشد و تشخیص و درمان مناسب آن در میان مبتلایان، هم علائم بیماری بهبود پیدا می کند و هم اینکه جلوی عوارض احتمالی بیماری گرفته می شود. (۱۴) این بیماری یک علت مهم سوء جذب یک یا چند ماده غذایی در سفیدپوستان، خصوصاً در نژاد اروپایی است. (۱۵) این بیماری در تمامی گروههای سنی رخ می دهد. باید در نظر داشت که حدود ۲۰ درصد از بیماران هنگام تشخیص، سن بیشتر از ۶۰ سال دارند. (۶) در ایالات متحده از هر ۱۱۳ نفر، ۱ نفر مبتلا به این بیماری است. میزان این خطر در افرادی که یکی از اقوام درجه اول آنها مبتلا به بیماری سلیاک است بالاتر بوده و به ۱ نفر از ۲۲ نفر می رسد. دلیل بیماری سلیاک هنوز مشخص نیست اما عوامل محیطی، ایمنی و ژنتیکی در ایجاد آن دخالت دارند. (۱۶)

در ایران بررسی های مختلفی پیرامون بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر انجام شده که یافته های متفاوتی را به دنبال داشته اند. در بررسی که دکتر شهباز خانی در سال ۱۳۸۲ در تهران داشت میزان شیوع این بیماری را ۱/۴ درصد گزارش کرد. (۱۷) همچنین در سال ۱۳۸۶ در بندرعباس مسعودی و همکاران در بررسی بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر، میزان شیوع این بیماری را ۱۲/۷ درصد گزارش کردند. (۴) یک سال بعد در اصفهان، دکتر امامی و همکاران میزان شیوع پاتولوژی این بیماری در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر

معیارهای انتخاب و ارزیابی کیفیت مقاله ها:

در ابتدا لیستی از عناوین و چکیده‌ی تمام مقالات موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی یاد شده توسط پژوهشگر تهیه، و به منظور تعیین و انتخاب عناوین مرتبط، به صورت مستقل مورد بررسی قرار گرفتند. سپس مقالات مرتبط به روش کورسازی ارزیابی اولیه و به صورت مستقل از هم، وارد پروسه‌ی پژوهش شدند. معیار اصلی ورود (inclusion criterion) مقاله‌های مختلف به این پژوهش، اشاره به برآورد بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر داشته است. بررسی‌هایی که جز پژوهش‌های اولیه نبودند و یا در زمینه‌ی درمان و تعیین ویژگی‌های بالینی و تصمیم‌گیری بالینی و بررسی‌های غیرمرتبط با موضوع شیوع بیماری سلیاک هستند، از پژوهش خارج شدند. در مرحله‌ی دوم پس از تعیین بررسی‌های مرتبط از نظر عناوین، چکیده‌ی مقالات مختلف منتخب، توسط پژوهشگر با استفاده از یک چک لیست STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) که یک چک لیست استاندارد است، مورد ارزیابی قرار گرفتند. این چک لیست شامل ۴۳ بخش متنوع بوده و جنبه‌های متنوع متدولوژی شامل روش‌های نمونه‌گیری، اندازه‌گیری متغیرها، تحلیل آماری و اهداف مطالعه را مورد ارزیابی قرار می‌دهد. در این چک لیست، حداقل امتیاز قابل کسب، نمره‌ی ۴۰ و حداکثر آن نمره‌ی ۴۵ در نظر گرفته شد. در نهایت مقاله‌های برتری که حداقل امتیاز (۴۰ نمره) داده شده به سوالات چک لیست را کسب کرده بودند، به پژوهش وارد شده و داده‌های مرتبط با آنها برای انجام فرآیند فراتحلیل استخراج شدند. در واقع بررسی‌هایی که شرایط زیر را داشتند از فیلتر چک لیست با کسب نمره ۴۰ به بالا عبور کرده و وارد فرآیند فراتحلیل شدند.

بر اساس توضیحات داده شده در اولین مرحله تعداد ۱۸ مقاله انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند. پس از مرور عناوین، تعداد ۹ مقاله مرتبط شناسایی و وارد مرحله دوم یعنی ارزیابی کیفی چکیده مقالات شدند. مقالاتی که به لحاظ حجم نمونه نماینده واقعی جمعیت اصلی نبودند و یا از روش تصادفی برای تعیین نمونه‌ها استفاده نکرده‌اند، و یا بر روی گروه‌های پرخطر انجام گرفته‌اند، از مطالعه خارج شدند. در پایان این مرحله ۲ عدد از مقالات دچار انواع ایرادات متدولوژیک، و از کیفیت مناسبی برخوردار نبودند و از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۷ مقاله مناسب جهت ورود به مرحله متاآنالیز انتخاب شدند. (شکل ۱) در بین کلیه مقالات میزان شیوع بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر در کشور مورد تحلیل و بررسی قرار گرفتند. همچنین در بین کلیه مطالعات، بطور کلی میانگین سنی نمونه‌های مطالعات، $(۳۵/۰۴ \pm ۹/۷۲)$ به دست آمد. لازم به ذکر است که در این تحقیق، به طور کلی اطلاعات مورد نیاز، اعم از میزان شیوع، حجم نمونه، محل انجام مطالعه، زمان و اطلاعات مورد نیاز دیگر به شکل Aggregate Data استفاده شده است. همچنین با توجه به نوع داده‌های مورد تحلیل که همگی میزان شیوع بوده‌اند و لحاظ دقیق آیتم‌های چک لیست در



شکل ۱: مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک و متاآنالیز

مرحله کنترل کیفی برای انتخاب مطالعات واجد شرایط، نیازی به تعیین Publication Bias و رسم نمودار کیفی (Funnel Plot) احساس نشد و برای جلوگیری از سوگرایی جستجو توسط دونفر از پژوهشگران (همکاران طرح) به صورت مستقل از هم انجام گرفت و نتایج جستجوهای تکراری بود از مطالعه حذف شد. کلیه نمونه‌های بکار رفته در مطالعات با استفاده از تست آنتی بادی مثبت Anti TTG IgA Ab و نمونه برداری از بولب و قسمت دوم دئودنوم مورد آزمایش قرار گرفته بودند.

استخراج داده‌ها:

در این مطالعه ۷ مقاله از مقالات منتخب که در همه آنها از متدولوژی واحدی برای انتخاب نمونه‌ها استفاده شده بود و در فاصله زمانی ۱۳۸۲ تا ۱۳۹۲ به انجام رسیده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. در این بخش، ابتدا فرمی مشتمل بر ۷ بخش طراحی شد. سپس اطلاعات اساسی مورد نیاز محقق جهت تجزیه و تحلیل، شامل اطلاعات مربوط به موضوع، عنوان، نام مجله و نویسنده (Bibliographic data)، اطلاعات متدولوژیکی (Methodological Information) مشتمل بر روش مطالعه، نوع طرح و همچنین اطلاعاتی در خصوص مشکلات کلی نمونه‌ها، نحوه سنجش داده‌ها، گروه یا گروه‌های هدف، داده‌های کمی نمونه‌ها مثل میانگین سنی مبتلایان و نحوه شناسایی و حذف متغیرهای مخدوش کننده جمع‌آوری شد.

روش محاسبه داده‌ها، تجزیه و تحلیل داده‌ها:

در این بخش در ابتدا کلیه مقادیر شیوع بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر در کشور جمع‌آوری گردید و سپس واریانس

متارگرسیونی مشخص گردیدند. همان گونه که در نمودار ۱ مشخص است، شیوع گزارش شده در مطالعات مختلف ایران تفاوت های بسیار زیادی را نشان می دهند. در رابطه با شیوع کلی مقدار t^2 در مدل متارگرسیونی بدون حضور هرگونه کوواریانس برابر با (۵۲/۰۵) بود که برای یافتن ریشه احتمالی تفاوت ها، متغیرهایمکان انجام مطالعات، زمان انجام مطالعه، حجم نمونه ها در مطالعات مختلف جنسیت و فاکتور میانگین سنی نمونه ها که مکنون به ایجاد هتروژنیته در مطالعه بودند به عنوان کوواریانس وارد تحلیل متارگرسیونی از نوع روش گشتاوری (Moment Base) شدند. یافته های این تحلیل نشان داد در مورد شیوع کلی بیماری با وارد کردن متغیرهای مکان، زمان و جنسیت بیماران مقدار t^2 به ترتیب به ۷،۹ و ۱۰،۱۵ و ۲۲ کاهش یافت. در واقع به بیان دیگر متغیرهای مکان، زمان و جنسیت بیماران تأثیرات قابل ملاحظه ای در کاهش عدم تجانس در همه سطوح از خود نشان دادند و به عنوان عوامل اصلی ایجاد کننده عدم تجانس یا هتروژنیته در میان مطالعات معرفی شدند که در نتیجه می توانند جزئی از تفاوت بین یافته های مطالعات را توجیه کنند. در این میان متغیرهای حجم نمونه، میانگین سنی نمونه ها تأثیری در ایجاد ناهمگونی در نتایج مطالعات نداشتند. (جدول ۲)

در این مطالعه همچنین شاخص I^2 برای شیوع کلی بر اساس تحلیل مدل تصادفی برابر ۰/۱۹ محاسبه گردید. این شاخص نشان می دهد که در شیوع کلی بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر در ایران به اندازه ۱۹ درصد از تفاوت های مشاهده شده بین شاخص های مطالعات متفاوت، به دلیل عدم تجانس مطالعات است.

همچنین با تطبیق سنی شیوع برای پژوهش هایی که در آنها به میانگین سنی اشاره شده بود، بطور میانگین ۱۲ درصد تفاوت از نظر میانگین سنی بین طبقات پیدا شد که به لحاظ آماری، معنی دار شناخته نشد ($p=0/47$).

بحث :

در این مطالعه با استفاده از بهینه ترین روش های تحلیل ثانویه، از میان تعداد ۷ مطالعه اولیه واجد شرایط یافت شده بین سالهای ۹۲-۸۲، تعداد ۱۲۶۲ نفر و میانگین سنی $35/04 \pm 9/72$ ، میزان شیوع کلی بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر بر اساس مدل ثابت (fix model) $6/26$ درصد با شاخص هتروژنیته برابر با $Q=13/74$ ($Q=52/05$) و $I^2=56$ و ضریب اطمینان 99% ($X^2=16/8$) ($p<0/001$) و به دلیل هتروژنیته بالا بر اساس مدل تصادفی (random effect) میزان شیوع کلی و نهایی بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر برابر $7/59$ درصد با شاخص هتروژنیته برابر با $Q=2/05$ ($I^2=19$) و دامنه اطمینان 95% ($CI=7/23-8/07$) ($p<0/001$) محاسبه گردید. همچنین متغیرهای حجم نمونه ها، میانگین سنی، مکان انجام مطالعه ها در تحلیل متارگرسیونی به عنوان عوامل ایجاد کننده عدم تجانس یا هتروژنیته معرفی شدند. در حقیقت بر اساس این نتایج میزان شیوع بیماری سلیاک در

هر مطالعه از طریق فرمول توزیع دو جمله ای تعیین گردید. بر اساس این واریانس ها، وزن هر مطالعه در ابتدا بر اساس مدل Fix Effect Model به صورت معکوس واریانس محاسبه گردید. سپس با اختیار داشتن وزن هر مطالعه مقادیر شیوع بدست آمده با استفاده از تکنیک هایی که برای تعیین هتروژنی درون و بین گروهی تطابق یافته اند ترکیب شدند و اقدام به محاسبه شیوع کلی بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر در ایران گردید. در نهایت شاخص عدم تجانس با آزمون هتروژنیته بین مطالعات با استفاده از آزمونهای heterogeneity test (Cochran Q) و I^2 Statistics تعیین گردید. پس از محرز شدن هتروژن بودن مطالعات بر اساس مدل (Random Effect)، اقدام به محاسبه بهترین برآورد شیوع گردیده است. در ادامه برای به حداقل رساندن تنوع (Variation) تصادفی بین برآورده های شیوع در مطالعات از تحلیل بیزین بهره جسته شد. در نهایت با استفاده از روش متارگرسیون اثرات متغیرهای مناطق جغرافیایی انجام مطالعات، حجم نمونه ها، زمان مطالعه و جنسیت افراد مورد مطالعه در مطالعات مختلف و فاکتورهای میانگین سنی مبتلایان که مکنون به ایجاد هتروژنی در مطالعه بودند با استفاده از نرم افزار Stata10 مورد بررسی قرار گرفتند. در پایان ضریب همبستگی پیرسون بین شیوع بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر محاسبه گردیده است. همچنین در این تحلیل آماره I^2 با استفاده از روش (Restricted Likelihood Method) به عنوان برآورد کننده عدم تجانس محاسبه گردید.

یافته ها :

تعداد کل ۱۲۶۲ مورد بیمار مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر در این ۷ مطالعه با میانگین سنی $35/04 \pm 9/72$ مورد بررسی قرار گرفت. جزئیات داده های تفکیک شده شیوع کلی در جدول ۱ آمده است. در این مطالعه بیشترین شیوع بیماری سلیاک در مطالعه هوشیار و همکاران در سال ۱۳۸۹ با مقدار $13/5$ درصد و کمترین آن در مطالعه امامی و همکاران در سال ۱۳۸۷ با مقدار $2/59$ گزارش شده بود.

پس از محاسبات اولیه، شاخص هتروژنیته برای شیوع بیماری سلیاک برابر با $6/26$ درصد محاسبه گردید که با توجه به بدست آمدن شاخص هتروژنیته t^2 برابر با $52/05$ و کمتر بودن مقدار شاخص هتروژنیته ($Q=13/74$) از مقدار آمار جدول برای ضریب اطمینان ۹۹ درصد ($X^2=16/8$) و مشخص شدن عدم تجانس یافته های مطالعات در تمام مراحل بعدی از مدل Random effect استفاده گردید.

در مرحله ی محاسبه ی برآورد نهایی اصلی مقدار شیوع، برآورد اصلی شیوع کلی بیماری سلیاک در بین بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر در ایران $7/59$ درصد با دامنه ی اطمینان ۹۵ درصدی ($7/23-8/07$) در ایران محاسبه گردید.

با توجه به هتروژن بودن یافته های مطالعات، عامل یا عوامل ایجاد کننده هتروژنیته مقادیر شیوع در همه موارد با استفاده از مدل های

جدول ۱: اطلاعات مطالعات منتخب در متآنالیز شیوع بیماری سلیاک در ایران

نویسنده	مکان مطالعه	زمان مطالعه	افراد مورد مطالعه	حجم نمونه	شیوع کلی	میانگین سنی
بیژن شهبازخانی	تهران	۱۳۸۲	۱۲	۱۰۵	۱۱/۴	۳۷/۸۸
محسن مسعودی	بندر عباس	۱۳۸۶	۱۹	۱۵۰	۱۲/۷	۳۵/۴
محمد حسن امامی	اصفهان	۱۳۸۷	۷	۲۷۰	۲/۵۹	۳۵/۳
افشین هوشیار	اردبیل	۱۳۸۹	۱۴	۱۰۵	۱۳/۵	۳۴/۹۳
محسن آخوندی میبدی	یزد	۱۳۸۹	۴	۱۲۵	۳/۲	۲۹/۸۵
علیرضا بخشی پور	زاهدان	۱۳۹۰	۲۰	۳۶۴	۵/۵	۳۷/۴
بیژن احمدی	کرمان	۱۳۹۲	۸	۱۴۲	۵/۵۹	۳۴/۵۷

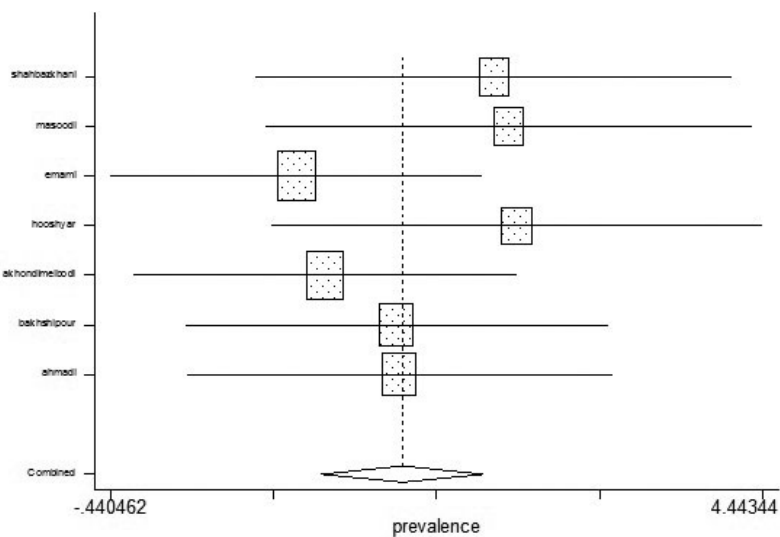
جدول ۲: داده‌های کلی تحلیل مطالعات منتخب در متآنالیز شیوع سلیاک ایران

p-Value	افراد مورد مطالعه	(K-1) X ² 0.99	I ²		I ²		Q		میزان شیوع %	
			Random	Fix	Random	Fix	Random	Fix	Random	Fix
<۰/۰۰۱	۸۴	۱۶/۸	۰/۱۹	۰/۵۶	۰	۵۲/۰۵	۲/۰۵	۱۳/۷۴	۷/۵۹	۶/۲۶

جدول ۳: اثرات خام و تطبیق شده عوامل بالقوه موثر در ایجاد هتروژنیته در شیوع سلیاک در ایران (یافته‌های مدل متاگرسیونی)

عوامل مشکوک به عدم تجانس	خام coefficient	تطبیق شده coefficient	مقدار *p	مقدار *p
حجم نمونه	۴/۱۸	۲۰/۴	۰/۰۰۱	۰/۳۸
میانگین سنی	۰/۰۲۵	۰/۹	۰/۷	۰/۴۷
مکان مطالعه	۱/۳	۲/۷۸	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
زمان مطالعه	۰/۰۲	۱/۱	۰/۰۰۱	۰/۰۰۱
جنسیت	۲/۹	۲/۲	۰/۵۹	۰/۰۰۱

*مقدار $p < 0.05$ از نظر آماری معنی دار است.



نمودار ۱: انباشت میزان شیوع سلیاک در ایران بر حسب نویسنده

جنسیت بیماران در شیوع این بیماری، نتایج قابل ملاحظه ای در کاهش هتروژنیتهی در همه سطوح از خود نشان دادند که در نتیجه می‌تواند جزئی از تفاوت بین یافته‌های مطالعات را توجیه کنند، ولی در میان متغیرهای حجم نمونه، میانگین سنی نمونه‌ها تأثیری در ایجاد ناهمگونی در نتایج مطالعات نداشتند. احتمالاً یک دلیل برای وجود این تفاوت‌های شیوع در کشور، مربوط به استاندارد نشدن کیت‌های آزمایشگاهی در مطالعات مختلف بوده است، هرچند با توجه به داده‌های این مطالعه عمده‌تاً مربوط به مساله استعداد ژنتیکی مردم در مناطق مختلف کشور در سالهای متفاوت در ابتلا به سلیاک و مواجهه‌های محیطی و غذایی باشد. بهر حال به عنوان نتیجه کلی از این مطالعه باید گفت، شیوع بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر در کشور بالاست (۷/۵۹٪) که پیش بینی می‌شود که بر اثر عوامل دموگرافی و ژنتیکی و محیطی خاص و همچنین عدم آگاهی مبتلایان به این بیماری و شروع اقدامات درمانی به موقع در کشور بوده است. هرچند که درمان و مدیریت مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر هنوز کامل نیست و اگر بتوان حتی برای یک گروه کوچک از این بیماران، درمان قطعی را پیدا کرد، به طور حتم پیشرفت مهمی در این زمینه حادث شده است، ولی با توجه به تشابه علائم این سندرم با بیماری سلیاک و در دسترس بودن آزمون سرولوژی حساس و اختصاصی برای تشخیص بیماری سلیاک در دو دهه اخیر، منطقی به نظر می‌رسد که به بررسی این بیماری در میان بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر پرداخت. لذا با توجه به این مهم، توصیه می‌شود که تمام بیماران IBS مراجعه کننده به کلینیک‌های گزارش سراسر کشور از جهت بیماری سلیاک به منظور درمان به موقع آن، غربالگری شوند و با انجام پژوهش‌های بیشتر در این زمینه و همچنین اطلاع رسانی بهینه تر به نهاد‌های سیاستگذار در این بخش، و نیز اختصاص منابع و پشتوانه‌های کارآمدتر برای توسعه کیفیت و کمیت سطح کلی بهداشت و سلامت در کشور، روز به روز در مسیر آفاق چشم انداز منشور سلامت جهانی کشور پیش رفت و متعالی تر کرد.

سپاسگزاری :

با تشکر از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی جیرفت که در قالب طرح پژوهشی هزینه‌های این طرح را متقبل شد.

مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر در شهرهای مختلف به دلیل عوامل دموگرافی و ژنتیکی و محیطی خاص در این مناطق، متفاوت است. میزان شیوع کلی بدست آمده در این فراتحلیل در مقایسه با نتایج مطالعه شهناز خانی در سال ۱۳۸۲ در تهران کمتر بوده است. (۷/۵۹٪ در مقابل ۱۱/۴٪) به نظر می‌رسد با توجه به مرور ساختارمند اکثری مستندات منتشر شده در زمینه شیوع بیماری سلیاک در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر در تمام نقاط کشور، و با عنایت به افزایش تجمعی حجم نمونه‌ها در فرا تحلیل، نتایج مطالعه ما توانسته باشد نسبت به مطالعه شهناز خانی، تخمین دقیقتری از شیوع کلی این بیماری در کشور ارائه داده باشد. در زمینه مقایسه نتایج این مطالعه با سایر مطالعات در این زمینه باید گفت، شیوع مطالعه ما نسبت به مطالعه مسعودی و همکاران در سال ۱۳۸۶ در بندرعباس کمتر (۷/۵۹٪ در مقابل ۱۲/۷٪) نسبت به مطالعه امامی و همکاران در سال ۱۳۸۷ در اصفهان بیشتر (۷/۵۹٪ در مقابل ۷/۵۹٪)، نسبت به مطالعه هوشیار و همکاران، در سال ۱۳۸۹ در اردبیل کمتر (۷/۵۹٪ در مقابل ۱۳/۵٪)، نسبت به مطالعه اخوندی میدی و همکاران در یزد در سال ۱۳۸۹ بیشتر (۷/۵۹٪ در مقابل ۳/۲٪)، نسبت به مطالعه علیرضا بخشی پور و همکاران در سال ۱۳۹۰ در زاهدان بیشتر (۷/۵۹٪ در مقابل ۵/۵٪) و نسبت به مطالعه احمدی و همکاران در کرمان در سال ۱۳۹۲ بیشتر بوده است. (۷/۵۹٪ در مقابل ۵/۹٪)

از سایر مطالعاتی که در همین زمینه در کشورهای دیگر صورت گرفته است، می‌توان به مطالعه خالد علی جداله و همکار در هلند در سال ۲۰۰۹ اشاره کرد شیوع بیماری سلیاک را به میزان ۳/۲۳٪ در جمعیت مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر گزارش کردند که یافته‌های این مطالعه از یافته‌های پژوهش کنونی کمتر بوده است. (۲۴) همچنین در سال ۲۰۱۱ بروک در آمریکا با همین مطالعه، شیوع بیماری سلیاک در بیماران مبتلا به IBS را ۰/۴۱٪ گزارش کرد که کمتر از نتیجه مطالعه ی حاضر بوده است. (۲۵) این در حالی بود که در سال ۲۰۱۲ در آمریکا، بوری لادابوم با مطالعه در مبتلایان به سندرم روده تحریک پذیر، ۲/۷٪ آن‌ها را مبتلا به سلیاک تشخیص داد که یافته‌های این پژوهش نیز از نتیجه پژوهش حاضر کمتر بوده است. (۲۶) بنابر این می‌توان به این نتیجه رسید شیوع این بیماری در ایران نه تنها نادر نمی‌باشد بلکه در مقایسه با سایر کشورها، شیوع بالاتری داشته است. با توجه به یافته‌های این پژوهش، در مورد تأثیر متغیرهای مکان، زمان و

REFERENCES

- Green PH. Themany faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128: S74-8.
- Chang H J, Burke A E, Glass R M. JAMA patient page, Celiac disease. *JAMA* 2009 16;302:1248.
- Shakeri R, Malekzadeh R, Sachdof A, Fahid-Ali A. Celiac disease in developing countries: Middle East, India and North Africa. *Govaresh* 2004;9:242-7.
- Masoodi M, Sadeghi S, Moosavi A. Celiac disease in patients with irritable bowel syndrome. *Govaresh* 2007;12:200-4.
- Quigley EM. Changing face of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2006 7;12:1-5.
- Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 17th. Philadelphia. NewYork: Mc Graw- Hill 2008.p.1880-23.
- Eivind Gudmand H. The clinical significance of disaccharide

- maldigestion. American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1994;59:735S-41.
8. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346:180-8.
 9. Wu J, Xia B, von Blomberg ME, Zhao C, Yang XW, Crusius GBA, et al. Coeliac disease in China, a field waiting for exploration. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:472-7.
 10. Whitehead WE. Patient subgroups in irritable bowel syndrome that can be defined by symptom evaluation and physical examination. *Am J Med* 1999 Nov;107:33S-40.
 11. Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of celiac disease: Occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterology* 1993;104:1263-72.
 12. Trier JS. Diagnosis of celiac sprue. *Gastroenterology* 1998;115:211-6.
 13. Spiegel BM, DeRosa VP, Gralnek IM, Wang V, Dulai GS. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: A cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 2004; 126:1721-32.
 14. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, et al. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1454-60.
 15. Malekzadeh R, Sachdev A, Fahid Ali A. Coeliac disease in developing countries. Middle East, India and North Africa. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 351-8.
 16. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94.
 17. Shahbazkhani B, Forootan M, Merat S, Akbari MR, Nasserimoghadam S, Vahedi H, et al. Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:231-5.
 18. Emami MH, Kouhestani S, Gholamrezaei A, Hashemi M, Mahzouni P, Raeisi M, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Govaresh* 2008;13:192-7.
 19. Houshiyar A, Fouladi N, Amani F, Alimohammadi Asl H, Ghorbani F. Prevalence of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome in Ardabil-Iran (2009-10). *J Gorgan Univ Med Sc* 2013;14:29.
 20. Akhondi M, Rabiei A, Salehi S. The prevalence of CD in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea-predominant feature gastroenterology clinic of Yazd. *Yazd Univ Me Sci J* 2011;19:637-643.
 21. Bakhshipour A, Nezam S K, Zakeri Z, Gharibi R, Bahari A, Kaykhaei MA. Coeliac disease in irritable bowel syndrome (Rome III) in Southeast Iran. *Arab J Gastroenterology* 2012;13: 24-7.
 22. Jafarihaydarlo A, Mahmoodi AR, Yasemi M, Baziar A, Ehsanbakhsh S, Rashidbeygi M. Frequency of Celiac Disease in Patients with Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome Referred to Gastroenterology Clinics in Ilam During 2008 to 2012. *J Ilam Univ Med Sci* 2013; 21:191-198.
 23. Ahmadi B, Zaherara M. Prevalence of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome in Kerman (2013). *J Kerman Univ Med Sci*. Inpress.
 24. Jadallah KA, Khader YS. Celiac disease in patients with presumed irritable bowel syndrome: A case-finding study. *World J Gastroenterol* 2009;15:5321-5.
 25. Cash BD, Rubenstein GH, Young PE, Gentry A, Nojkov B, Lee D, et al. The prevalence of abnormal celiac antibodies and celiac disease in patients with suspected irritable bowel syndrome: a prospective multi-center US study. *Gastroenterology* 2011; 141:1187-93.
 26. Ladabaum U, Boyd E, Zhao W, Mannalithara A, Sharabidze A, Singh G, et al. Diagnosis, Comorbidities and Management of Irritable Bowel Syndrome in Patients in a Large Health Maintenance Organization. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:37-45.

Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Celiac Disease in Patients with Irritable Bowel Syndrome in Iran

Bijan Ahmadi¹, Pejman Bagheri², Motahare Zaherara³

¹ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

² Department of Epidemiology, Faculty of Medicine, Jiroft University of Medical Sciences, Jiroft, Iran

³ Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Jiroft University of Medical Sciences, Jiroft, Iran

ABSTRACT

Background :

Various studies on prevalence of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome in Iran is available that Chiefly, the prevalence of this disease and its association with several factors have been investigated. In order to gain a better perspective of Iran and spread across the heterogeneity, all studies included in the systematic review, the findings were analyzed and used a meta-analysis.

Materials and Methods:

All articles published in Iranian journals and international research project, related papers presented at the Congress, and the Student thesis, in this study used standard and sensitive keyword. All the articles published in this field in the country, where inclusion criteria for assess quality control using random effect, and the meta-analysis were entered.

Results:

In 7 studies, minimum and maximum prevalence of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome, 2/59 % and 13/5 % was calculated, and total prevalence of this disease based on fix effect model 6/26 %, with the heterogeneity index equals $Q = 13/74$ ($t^2=52/05$ and $I^2=56$) and reliability 99% ($\chi^2=16/8$) was estimated and because of the high heterogeneity based on random effect model, total and final prevalence of the celiac disease in IBS patients 7/59%, with the heterogeneity index equals $Q=2/05$ ($t^2=0$ and $I^2=19$) and confidence 95% ($CI = 8/07-7/23$) were counted. Also by using method of meta-regression, main factors causing heterogeneity, variable location, time, and gender of patients were identified. ($p<0/01$).

Conclusion:

Considering that the prevalence of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome in the country is high, with knowledge and research-centered measures, total level of health in the country should be raised and daily, in the direction to the horizon landscape of civil and global health charter progressed.

Keywords: Prevalence; Celiac disease; Irritable bowel syndrome; Random effect model; Iran

please cite this paper as:

JAhmadi B, Bagheri P, Zaherara M. Systematic Review and Meta-Analysis on the Prevalence of Celiac Disease in Patients with Irritable Bowel Syndrome in Iran. *Govaresh* 2015;19:242-9.

Corresponding author:

Motahare Zaherara, MD

Jiroft University of Medical Sciences,

Deputy of Education and Research, Jiroft, Iran

Telefax: + 98 3482318084

E-mail: mzaherara@yahoo.com

Received: 06 Aug. 2014

Edited: 11 Nov. 2014

Accepted: 12 Nov. 2014